

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор О.Д.Константинова

Оренбург – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
ВВЕДЕНИЕ	6
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	24
Глава 1. Клинико-метаболические и сердечно-сосудистые последствия менопаузы, современные аспекты коррекции климактерических нарушений (обзор литературы).....	24
1.1. Менопауза: клинико-метаболические и сердечно-сосудистые последствия.....	24
1.2. Современные аспекты применения менопаузальной гормональной терапии у женщин с климактерическим синдромом.....	40
1.3. Нейропротективные эффекты эстрогенов.....	47
1.4. Дегидроэпиандростерон сульфат: связь с менопаузой и сердечно-сосудистым риском и его применение в постменопаузе.....	48
1.5. Гипокситерапия, как метод адаптационной медицины: виды и возможности применения в профилактике и лечении.....	51
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	62
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....	62
2.2. Методы исследования.....	67
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	67
2.2.2. Определение модифицированного менопаузального индекса.....	68
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	70
2.2.3.1. Исследование показателей гормонального спектра крови.....	70
2.2.3.2. Исследование показателей углеводного обмена.....	71
2.2.3.3. Исследование показателей липидного спектра крови.....	73

2.2.4. Инструментальные методы исследования.....	74
2.2.4.1. Электрокардиографическое исследование, ЭКГ-мониторирование, исследование variability ритма сердца.....	74
2.2.4.2 Допплерэхокардиографическое исследование.....	75
2.2.4.3. Суточное мониторирование артериального давления.....	76
2.2.5. Методы статистической обработки.....	76
2.3. Отбор пациентов для проведения курса гипобарической гипокситерапии.....	77
2.4. Средства, режим и организация курса гипобарической гипокситерапии.....	78
Глава 3. Влияние различных вариантов лечения: гипобарической гипокситерапии, менопаузальной гормональной терапии и комплексного лечения на клиническую картину климактерического синдрома у женщин с естественной и хирургической менопаузой.....	81
3.1. Сравнительный анализ клинического исследования пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	81
3.2. Переносимость сеансов и курса гипобарической гипокситерапии	89
3.3.1 Влияние различных вариантов лечения на клиническую картину климактерического синдрома у женщин с естественной менопаузой.....	90
3.3.2. Влияние различных вариантов лечения на клиническую картину климактерического синдрома у женщин с хирургической менопаузой	98
3.3.3. Влияние различных вариантов лечения на антропометрические показатели у женщин с естественной и хирургической менопаузой.....	102
3.3.4. Клинические примеры применения гипобарической гипокситерапии при климактерическом синдроме в результате естественной и хирургической менопаузы.....	105
Глава 4. Влияние различных вариантов лечения на показатели гормонального, углеводного и липидного обмена у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе.....	110

4.1.1. Сравнительный анализ гормонального фона у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	110
4.1.2. Влияние различных вариантов лечения на гормональный фон у пациенток с естественной менопаузой.....	112
4.1.3. Влияние различных вариантов лечения на гормональный фон у пациенток с хирургической менопаузой.....	118
4.2.1. Сравнительный анализ показателей углеводного обмена у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	124
4.2.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели углеводного обмена у пациенток с естественной менопаузой.....	126
4.2.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели углеводного обмена у пациенток с хирургической менопаузой.....	132
4.3.1. Сравнительный анализ показателей липидного обмена у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	137
4.3.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели липидного обмена у пациенток с естественной менопаузой.....	138
4.3.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели липидного обмена у пациенток с хирургической менопаузой.....	145
Глава 5. Влияние различных вариантов лечения на инструментальные показатели состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе.....	151
5.1.1. Сравнительный анализ показателей эходоплеркардиографии у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	151
5.1.2. Влияние различных вариантов лечения на систолическую и диастолическую функцию сердца у пациенток с естественной менопаузой.....	155
5.1.3. Влияние различных вариантов лечения на систолическую и диастолическую функцию сердца у пациенток с хирургической менопаузой.....	161
5.2.1. Сравнительный анализ показателей ЭКГ и ЭКГ-мониторирования у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	167

5.2.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели ЭКГ-мониторирования у пациенток с естественной менопаузой.....	171
5.2.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели ЭКГ-мониторирования у пациенток с хирургической менопаузой.....	174
5.3.1. Сравнительный анализ показателей variability ритма сердца у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	178
5.3.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели variability ритма сердца у пациенток с естественной менопаузой.....	181
5.3.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели variability ритма сердца у пациенток с хирургической менопаузой.....	186
5.4.1. Сравнительный анализ показателей суточного мониторирования артериального давления у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.....	191
5.4.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с естественной менопаузой.....	193
5.4.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с хирургической менопаузой.....	203
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	212
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	243
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	236

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на большое количество исследований, посвященных различным аспектам физиологического старения женщин, данная проблема остается актуальной и на сегодняшний день. Ее значимость определяется не только тенденцией к увеличению продолжительности жизни населения, 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 (АГ) и ожирение [75, 76, 102, 103, 116].

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 [33].

Современная концепция репродуктивного старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников [102].

Более 30 лет назад В.М. Дильман так описал механизм развития возрастного старения и последствий выключения репродуктивной функции женщины: «В механизме и проявлениях климакса вполне очевидны нарушения гомеостаза, и, следовательно, по определению климакс - это болезнь. Но климакс болезнь не только по определению, но и по существу. Так, например, снижение в организме уровня классических эстрогенов способствует развитию остеопороза, что, в свою очередь нередко является причиной костных переломов, часто заканчивающихся летально в пожилом возрасте. Дефицит эстрогенов ускоряет развитие атеросклероза. Повышение концентрации гонадотропинов, вероятно, способствует раку яичников, так как противозачаточные стероиды, обладающие

антигонотропным эффектом, уменьшают частоту этой опухоли. Снижение содержания и скорости обмена в гипоталамусе дофамина вызывает психическую депрессию, достигающую иногда при климаксе остроты инволюционного психоза. Но если климакс – это болезнь, то это во многих отношениях особая болезнь» [32].

Согласно концепции В.М.Дильмана (1982), климакс можно также называть гипоталамической болезнью, так как именно изменения в гипоталамусе вызывают прекращение детородной функции. Следовательно, хотя старение и климакс – болезни, они не являются неизлечимыми, поскольку в их основе лежит нарушение регуляции – в принципе поддающийся контролю процесс [33].

Согласно современным представлениям, если климактерий – это длительный процесс, в основе которого лежит снижение и прекращение функции яичников, то менопауза – это наиболее яркое событие в климактерии [102]. Вокруг этого события оцениваются процессы репродуктивного старения до и после менопаузы. Эти процессы не проходят изолированно, так как всё в организме взаимосвязано. Поскольку половые гормоны, синтезируемые яичниками, оказывают влияние на многие органы и ткани, то по мере снижения уровня половых гормонов возможно возникновение эстрогендефицитных симптомов [102].

Взаимосвязь между менопаузальными «горячими приливами» и сердечно-сосудистыми заболеваниями, совсем недавно выявленная в ряде исследований зарубежных авторов [131,143,173,177,190,201,207, 297,327, 349] свидетельствует о более значительном риске развития сердечно-сосудистой патологии у женщин с тяжелым течением климактерического синдрома. Общеизвестно, что женщины, находящиеся в периоде пременопаузы, достоверно реже страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) по сравнению с мужчинами аналогичного возраста [102]. Установлен факт роста частоты таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония в периоде постменопаузы [16, 25, 116, 240].

Анализ абсолютных значений показывает, что женщины чаще, чем мужчины, умирают от заболеваний ССС в пожилом возрасте, это связано с наличием у пожилых женщин сочетанной соматической патологии, и прежде всего развитием патологических состояний, определяемых как менопаузальный метаболический синдром [49,100,341]. Взаимосвязь между менопаузой и риском заболеваний ССС была изучена во многих исследованиях, большинство из которых [16,42,43, 45,47,85,86,118,122] обнаружили рост встречаемости данной патологии после менопаузы.

Прогрессирующая утрата гормональной активности обуславливает формирование нарушений липидного спектра, таких как увеличение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, которые несомненно влияют на увеличение риска развития заболеваний ССС [102,111]. Наряду с изменениями липидного профиля в периоде постменопаузы происходят изменения в сосудах: уменьшается продукция простациклина, увеличивается уровень эндотелина, снижается эндотелиально зависимая вазодилатация [20]. В дальнейшем возрастает артериальное давление и масса тела, происходит перераспределение подкожной жировой клетчатки, изменение чувствительности к инсулину, нарушается метаболизм глюкозы [222,230,341].

Хирургическая менопауза связана с более высоким риском сосудистых изменений [9,50,51,58,80,201,123], чем естественная. Сердечно-сосудистая патология намного чаще встречается среди женщин, которые перенесли тотальную овариэктомию в раннем возрасте по сравнению с женщинами того же возраста, сохраняющими гормональный статус [123]. Увеличение риска развития сердечно-сосудистой патологии у данной группы женщин объясняется прежде всего реакцией тканей на выраженную гипоестрогению в условиях отсутствия физиологической адаптации женского организма к новым условиям [123,265].

Степень разработанности темы исследования

Треть жизни женщины приходится на постменопаузу, в это время происходит снижение адаптационных возможностей организма [55]. Наличие

высокой социальной значимости повышения заболеваемости и смертности женщин после естественного или хирургического выключения функции яичников являются поводом для поиска эффективных методов профилактики и лечения климактерических расстройств. Следует полностью согласиться с точкой зрения М.Л.Крымской [49] о том, что 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 [95].

Патогенетически обосновано при климактерическом синдроме применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1,43,44,102,103,278,295]. Однако ряд женщин имеют к данной терапии противопоказания, а некоторые опасаются повышения риска злокачественных заболеваний молочных желез.

МГТ является самой эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими преимуществами у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы [158]. Данные РКИ и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ишемической болезни сердца и общей смертности у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы [158]. Данные в отношении эстроген – прогестагенной терапии в этой популяции женщин, хотя и являются менее четкими, демонстрируют сходную тенденцию. МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. Польза и риски терапии значительно отличаются в зависимости от определенных обстоятельств и проведенные за прошлое десятилетие исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы, а преимущества – максимизированы с помощью выбора оптимального режима терапии, назначенного в оптимальное время [158].

Значительное число экспериментальных и клинических исследований демонстрируют доказанный положительный эффект менопаузальной гормональной терапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [218,249,273, 309,321]. Вместе с тем законченные к настоящему времени и продолжающиеся рандомизированные исследования не вполне согласуются с этими данными [191,154,313,320,321,329]. Менопаузальная гормональная терапия 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 [116, 314,334,335]. Поэтому поиск безопасных и эффективных способов профилактики сердечно-сосудистой патологии в постменопаузе являются актуальной медико-социальной проблемой.

В последние годы в связи с развитием интракринологии возрос интерес к изучению роли ДГЭА-сульфата (ДГЭА-с) у женщин в пери- и постменопаузе [232,233]. У большинства женщин с наступлением постменопаузы и далее в процессе старения происходит прогрессивное снижение выработки ДГЭА и ДГЭА-с. Labrie [231] недавно опубликовал обзор, в котором подчеркнул, что дегидроэпиандростерон (ДГЭА), присутствует в крови в течение всей жизни женщины и при этом является предшественником стероидных гормонов (эстрогенов и андрогенов). В связи с этим, ДГЭА становится главным источником половых стероидов в постменопаузе, когда яичники прекращают выделение эстрогенов и, вероятно, обладает защитным влиянием на эндометрий. Вследствие прекращения секреции эстрадиола яичниками матка защищена от развития пролиферативных процессов в эндометрии, однако половые гормоны очень важны для надлежащего функционирования большинства других тканей у женщин в постменопаузе. Необходимость перманентного поступления половых стероидов в постменопаузе удовлетворяется с помощью ДГЭА, главным образом (80 %) выделяемого надпочечниками и 20 % – яичниками. Автор полагает, это

нынешнее понимание процессов интракринологии должно привести к разработке новых методов лечения у женщин в постменопаузе, позволяющих избежать проблем с безопасностью системной терапии [231, 232,233].

Индивидуальная адаптация организма к среде составляет одну из наиболее древних и вместе с тем наиболее важных проблем биологии. Механизм адаптации организма к многообразным физическим факторам среды, и особенно к её экстремальным стрессорным ситуациям, в отличие от фундаментальных открытий в области изучения реакций организма на биологические факторы среды – микробы и вирусы, оказался изученным значительно меньше. В результате профилактика главных неинфекционных заболеваний, и в частности артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, в патогенезе которых стрессорное повреждение играет бесспорную роль, остается открытой проблемой современной медицины [64].

В связи с экспериментальным обоснованием принципов адаптационной медицины в профилактике и лечении ряда неинфекционных заболеваний, появилась возможность использования в практической медицине различных методов гипокситерапии.

По результатам ранее проведенных исследований было показано, что у женщин перименопаузального возраста под влиянием интервальной гипоксической терапии происходят изменения гормональной регуляции в виде снижения продукции гонадотропинов и повышения стероидогенной активности гонад [14]. У больных с климактерическими нарушениями интервальная гипоксическая терапия вызывает изменения психофизиологического статуса, свидетельствующие об увеличении адаптивной функции сна и снижении тревоги [15].

Рядом экспериментальных исследований отечественных ученых было доказано, что процесс адаптации к периодической гипоксии характеризуется появлением целой системы сдвигов на высшем уровне нейроэндокринной

регуляции, что выражается активацией синтеза белка и рибонуклеиновых кислот в головном мозге. Одновременно происходит накопление серотонина и дофамина при некотором снижении содержания норадреналина, многократное увеличение содержания опиоидных пептидов и, прежде всего β - эндорфина [62,63,64,67]. В крови при этом закономерно отмечается снижение содержания серотонина и гистамина [62,64,67]. 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 [64,67]. Это сопровождается адаптивным снижением миогенного компонента сосудистого тонуса и также уменьшением жесткости артерий и артериол [65]. Адаптация к гипоксии является фактором, активирующим окисление холестерина в желчные кислоты на уровне печени, подавляет аппетит на центральном – гипоталамическом уровне, реализует свой эффект на липидный обмен и массу тела преимущественно в тех случаях, где эти величины существенно отклоняются от нормы [67].

В эксперименте установлено, что адаптация к гипоксии увеличивает чувствительность мышечной и жировой тканей к инсулину [121]. Изучен эффект введения курса интервальной гипоксической тренировки в общепринятую схему комплексного лечения ожирения. Показано, что интервальная гипоксическая тренировка, заметно снижая стрессовое воздействие, способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов [34,121].

Адаптационная терапия в барокамере может быть использована с целью первичной профилактики коронарной болезни сердца [3,4,5,6,7], в лечении и реабилитации больных ишемической болезнью сердца и вторичной профилактике коронарного атеросклероза [110], а также в реабилитации больных инфарктом миокарда [82].

Таким образом, проведенные исследования показали положительный эффект нормо- и гипобарической гипокситерапии в профилактике и лечении ряда заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистой системы, коррекции психофизиологических нарушений у женщин перименопаузального возраста.

Рассматривая подходы к лечебной тактике у 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 и приемлемым 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 и другой подход к лечению данной группы пациенток, основанный на принципах адаптационной медицины и коррекции метаболических сдвигов. Всё вышесказанное и обусловило проведение нашего исследования.

До проведения нашего исследования метод гипобарической гипокситерапии не использовался в лечении женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе. В связи с этим не изучена переносимость сеансов и курса гипобарической гипокситерапии, не изучено влияние гипобарической гипокситерапии на клиническую картину климактерического синдрома, на показатели углеводного обмена, гормонального и липидного спектра сыворотки крови, на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе. Все это и составило предмет изучения в настоящей работе.

Цель и задачи 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 клинико-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 клинико-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 клинико-метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

6. Оценить динамику клинико-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 диссертационного 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-мониторирование). 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 результатов проведенных исследований

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений с использованием достаточного объема современных методов исследований с позиций доказательной медицины. Результаты работы получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях, использованы современные методы статистической обработки материалов исследования. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов исследования

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); Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья» (Москва, 2009); Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты» (Москва, 2010); Всероссийском

научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология 2010» (Москва, 2010); Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2010); Всероссийской конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2010», Москва; Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека», Санкт-Петербург, 2010; XI Российском форуме «Мать и дитя 2010»; V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010); Национальном конгрессе кардиологов, (Москва, 2010); II международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 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); Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению», (Томск, 2012), 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, проблемной комиссии ГБОУ ВПО Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ 6 июля 2015 года. По материалам исследований опубликовано 54 научные работы, получен патент на изобретение №2337660 «Способ коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе».

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.

Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Оренбургского государственного медицинского университета, на базе женской консультации и Центра Здоровья ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2. Исследование проводились в рамках темы НИР ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства и гинекологии, № гос. регистрации: 01.2.00316167.

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01.- акушерство и гинекология (медицинские науки).

Внедрение результатов исследования

Разработанная методика лечения климактерического синдрома в ранней естественной и хирургической постменопаузе применяется на базе женской консультации, гинекологического отделения и Центра Здоровья ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2.

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

Объём и структура диссертации

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

Во введении обосновывается выбор темы, её актуальность и степень разработанности, определяются цель и задачи исследования, отражены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

В основной части в первой главе приводится обзор имеющихся в литературе сведений о клинико-метаболических и сердечно-сосудистых последствиях менопаузы, рассматриваются вопросы применения менопаузальной гормональной терапии, как патогенетически обоснованного метода лечения, приводятся данные о положительном воздействии методов гипокситерапии на состояние сердечно-

сосудистой системы, метаболические параметры и применении гипокситерапии в акушерско-гинекологической практике. В основной части во второй главе описывается контингент обследуемых пациенток, рассматриваются варианты лечения и методики исследования, дана техническая характеристика барокамеры «Урал-1». В третьей главе приведены результаты клинического исследования пациенток до лечения, оценивается клинический эффект проводимых вариантов лечения (гипобарической гипокситерапии, менопаузальной гормональной терапии и сочетания этих методик), а также проводится сравнение эффективности данных методов лечения. В четвертой и пятой главах основной части представлены данные лабораторных и инструментальных методов исследования, показывающих влияние различных вариантов лечения на показатели гормонального спектра сыворотки крови, параметры углеводного и липидного обмена, на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в результате естественной и хирургической менопаузы.

В заключении обобщаются и анализируются итоги исследования, которые представлены в итогах выполненного исследования (выводах) и практических рекомендациях, предложены перспективы дальнейшей разработки темы.

Глава 1. Клинико-метаболические и сердечно-сосудистые последствия менопаузы, современные аспекты коррекции климактерических нарушений (обзор литературы)

1.1. Менопауза: клинико-метаболические и сердечно-сосудистые последствия

В предыдущем столетии произошло резкое увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах мира. В Европе женщины живут дольше мужчин: в 2002 году на каждые 100 женщин в возрасте старше 60 лет приходилось приблизительно 70 мужчин. Подсчитано, что количество женщин в возрасте 60 лет и старше в 2050 г. приблизится к миллиарду, поэтому вопросы сохранения, поддержания их здоровья и качества жизни приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение [75,76,102].

Благодаря успехам цивилизации увеличение продолжительности жизни человека создало "дополнительное время", в течение которого формируются болезни старения [33].

Ежегодно в мире примерно 25 миллионов женщин вступает в период, так называемого «менопаузального перехода» (англ. menopausal transition), являющегося синонимом термина «пременопауза», который начинается с момента первых нарушений менструального цикла и появления менопаузальных симптомов. К концу прошлого столетия существенно изменились не только продолжительность, но качество и образ жизни женщин в целом. Наиболее тяжелыми и частыми заболеваниями современных женщин старшего возраста признаны ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз и деменция [116]. Вследствие большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами (в России эта разница составляет около 12 лет, в развитых странах мира - около 6-8 лет), у них выше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ней инвалидности и смертности. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности взрослых

людей большинства европейских стран. К сожалению, сегодня Россия лидирует среди стран восточной Европы по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин. Эпидемиологические и клинические исследования выявляют различия в развитии патологии сердечно-сосудистой системы в зависимости от пола [75,76,102].

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 [33].

Современная концепция репродуктивного старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников [102].

Согласно концепции В.М.Дильмана (1982, 1987), климакс можно также называть гипоталамической болезнью, так как именно изменения в гипоталамусе вызывают прекращение детородной функции. Следовательно, хотя старение и климакс - болезни, они не являются неизлечимыми, поскольку в их основе лежит нарушение регуляции - в принципе поддающийся контролю процесс. Это положение становится еще более очевидным по мере того, как все полнее раскрывается сам механизм возрастного нарушения регуляции [32].

При нарушении процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию в перименопаузе может развиваться характерный симптомокомплекс — климактерический синдром, характеризующийся не только приливами, гипергидрозом, сердцебиением, нарушением сна, но и различными психическими, поведенческими и эмоционально-аффективными расстройствами [102]. Клиническая картина климактерического синдрома крайне разнообразна. Это свидетельствует о вовлечении в патологический процесс большого числа различных структур диэнцефальной области, лимбико-ретикулярного комплекса и является результатом неадекватной адаптации стареющего женского организма к возрастному снижению функции яичников [104].

Согласно классификации [96] климактерические расстройства делятся на ранние (вазомоторные: приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение и эмоционально-вегетативные: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо), средневременные (урогенитальные: сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, цисталгии, недержание мочи, изменения кожи и придатков – сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос) и поздние обменные нарушения (сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, постменопаузальный остеопороз).

Взаимосвязь между менопаузальными «горячими приливами» и сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявленная в ряде исследований зарубежных авторов [131,143,173,177,190,207,297,327,349] свидетельствует о более значительном риске развития сердечно-сосудистой патологии у женщин с тяжелым течением климактерического синдрома.

Таким образом, наряду с общими факторами риска у женщин имеется уникальный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в климактерии – дефицит эстрогенов. В период постменопаузы частота ИБС и артериальной гипертензии значительно возрастает [75,76,102,125,126,139,143,150,161,228,240,246,352].

У женщин в возрасте до 40 лет вероятность развития ССЗ является низкой. Еще до проведения WHI в ходе крупного Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) выявлено постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 до 55 годами, затем в постменопаузе эти показатели значительно повышались у всех женщин независимо от возраста [147]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных факторов риска ССЗ, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью [116,240].

Данные о неблагоприятном влиянии менопаузы на атерогенез, получены, в основном, в экспериментальных исследованиях или в работах, выполненных у женщин с хирургической менопаузой, которые позволяют отделить собственно возрастные изменения от таковых, возникших вследствие дефицита эстрогенов. У молодых женщин после овариэктомии в 2-3 раза выше риск ИБС по сравнению с их ровесницами с интактными яичниками, который снижается при своевременном назначении ЗГТ в отличие от тех, кто ее не получал [116]. Результаты проведенного мета-анализа [132] показали, что если риск ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет 1,27 (95% ДИ 1,14-1,43), то у женщин после овариэктомии, произведенной до 50 лет, - 4,55 (95% 2,56-8,01), а риск ИМ в случае ранней менопаузы достигает 2,03 (95% ДИ 1,51-2,73). У женщин после двухсторонней овариэктомии выявлена отрицательная корреляция между повышением частоты субклинической формы атеросклероза, диагностированного с помощью определения толщины интима-медиа сонной артерии, и возрастом, в котором была произведена операция [247]. Подсчитано, что раннее прекращение менструаций в независимости от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к 7-кратному повышению риска ИБС после 60 лет в течение каждых последующих 10 лет. Дополнительное, неблагоприятное воздействие у таких женщин оказывают ожирение, диабет, АГ, гиподинамия и стресс [116]. Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после двухсторонней овариэктомии более значительно, чем после естественной менопаузы или односторонней овариэктомии. У женщин, перенесших тотальную овариэктомию, артериальная гипертония более распространена по сравнению с группой естественной менопаузы [57,81,122,123]. Спорным остается вопрос о влиянии на риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы изолированной гистерэктомии. Эта операция впоследствии может приводить к функциональной недостаточности яичников, вероятно, за счет нарушения их кровоснабжения [74,80,96,101,122,123].

Полагают, что в структуре причин сердечно-сосудистых заболеваний 25-30% составляет измененный метаболизм липидов и липопротеидов [111].

Дефицит эстрогенов в постменопаузе ведет к повышению следующих атерогенных фракций липидов: общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, липопротеина (а). У женщин более важным фактором риска является низкое содержание ХС-ЛПВП при высоком уровне триглицеридов [96,102,104,122,123,134].

Снижение уровня эстрогенов оказывает неблагоприятное влияние на липидный профиль, углеводный обмен, состояние сердца и сосудов [222]. Помимо гипоестрогении существуют другие объяснения повышения артериального давления в климактерическом периоде. Изменения соотношения между альдостероном и прогестероном в пользу преобладания первого может быть причиной нарушений натриевого обмена, тем самым способствуя предрасположенности к задержке жидкости и развитию более высокого общего периферического сосудистого сопротивления у женщин в постменопаузе [16,17,135,240].

Артериальная гипертензия является одним из важнейших проявлений менопаузального метаболического синдрома. Другими его элементами являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия, абдоминальное ожирение, повышение факторов тромбообразования [28,29,30,75,76]. Механизмы, объясняющие, каким образом инсулинорезистентность вызывает атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы сложны и многомерны. Гиперинсулинемия, ранний маркер инсулинорезистентности, является изолированным фактором риска ИБС [235]. Атерогенное действие инсулина обусловлено его способностью стимулировать синтез липидов и пролиферацию гладкомышечных элементов в стенках артерий. Его уровень коррелирует с содержанием липидов в моноцитах крови и их адгезивной способностью. При гиперинсулинемии переполненные липидами моноциты могут прикрепляться даже к неповрежденной сосудистой стенке, вызывая нарушение целостности эндотелия, что приводит к еще большей активации атерогенеза [21].

Установлено, что именно абдоминальное (висцеральное) ожирение, в отличие от гиноидного, связано с повышенным риском ИБС [Бутрова С.А., 2001].

В то же время известно, что зависимость артериального давления от массы тела у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин [28].

В настоящее время катастрофический рост ожирения в западных странах как среди мужчин, так женщин превратился в глобальную проблему. С возрастом вне зависимости от пола отмечается увеличение индекса массы тела (ИМТ), пик которого наблюдается между 50 и 59 годами, чему способствуют многие факторы: изменение липидного и углеводного обмена, снижение функции щитовидной железы, низкая физическая активность, уменьшение расхода энергии и скорости метаболических процессов. У женщин дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой, является дополнительным, негативным фактором, поскольку существенно влияет на метаболические процессы, лежащие в основе пищевого поведения, усвоения энергии, поступающей с пищей, способствует нарушению обмена лептина, ослаблению процессов окисления в жировой ткани и др. [116]. После наступления менопаузы примерно у 60% женщин происходит увеличение веса тела на 2,5-5 кг и более, если они не получают МГТ [28,29,125,172]. В этот период происходит постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, что было убедительно продемонстрировано в исследованиях, выполненных с помощью рентгеновской абсорбциометрии двойной энергии [195]. На фоне снижения продукции эстрогенов может отмечаться относительное преобладание андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов, что также способствует повышению веса тела и формированию висцерального ожирения [116].

Внутриабдоминальная жировая ткань отличается очень высокой метаболической активностью, весь ее кровоток поступает в портальную вену, тогда как кровоток подкожной жировой ткани замыкается на системный уровень [27]. Такая анатомическая особенность имеет принципиальное значение – в первом случае образующиеся свободные жирные кислоты поступают непосредственно в печень и тем самым уменьшают клиренс инсулина в печени и повышают продукцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Поэтому периферическая циркуляция глюкозы, инсулина и ЛПОНП неуклонно

нарастает и тем самым увеличивает возможность развития метаболического синдрома и сахарного диабета второго типа. А наличие внутриклеточных ферментов в адипоцитах обеспечивает дополнительное периферическое образование биологически активных гормонов, тестостерона, эстрадиола и эстрогена из дегидроэпиандростерона и андростендиона. Биологический феномен, получивший название – интракринология [27].

Висцеральное ожирение является особенно «опасным», поскольку связано с множеством неблагоприятных метаболических изменений, таких как дислипидемия, ИР, АГ и служит мощным предвестником повышения частоты ССЗ и смертности у женщин [116]. Это объясняется способностью адипоцитов висцерального жира синтезировать ряд гормонов и биологически активных веществ (лептин, свободные жирные кислоты, ангиотензин и др.). В ходе исследования EUROASPIRE продемонстрировало, что висцеральное ожирение (объем талии выше 88 см у женщин и 102 см у мужчин) более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %), страдающих ИБС [303].

Показано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение инсулинорезистентности (ИР), что способствует развитию относительной гиперинсулинемии, увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и, в конечном счете, развитию СД типа 2, особенно при наличии дополнительных неблагоприятных факторов (например, абдоминального ожирения) [28,29,30,175,230,238 2]. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2007 г), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [116]. В этом документе предложены критерии диагностики МС, согласно которым основным признаком является центральный (абдоминальный) тип ожирения - окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. К дополнительным критериям относятся: артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт ст), повышение уровня ТГ (\geq 1,7

ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л), НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 часа после проведения ОГТТ - в пределах от $\geq 7,8$ ммоль/л до $<11,1$ ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС. Для определения этих нарушений, развившихся после наступления менопаузы, существует термин "менопаузальный метаболический синдром" [28,93,100,116,203,237,303]. Метаболический синдром (МС) был выявлен у 56-72 % женщин в зависимости от используемых диагностических критериев, в противоположность 40-59 % мужчин, соответственно. У женщин по сравнению с мужчинами распространенность ожирения была выше, а уровни ХС ЛПВП ниже. Кроме того, для женщин более характерно повышение с возрастом уровней ХС ЛПНП и липопротеина (а), чем для мужчин [116].

В основе всех метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с МС лежит ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). ГИ в течение длительного времени позволяет поддерживать нормальный уровень углеводного обмена, однако способствует развитию АГ вследствие нарушения эндотелиальной функции и дисбаланса вазоактивных медиаторов в сторону повышения секреции вазоконстрикторов [116]. Компенсаторная ГИ, воздействуя на почки и гипоталамо-гипофизарную систему, ведет к повышению активности симпатической нервной системы (СНС), которая запускает каскад реакций, обеспечивающих ремоделирование сердца и сосудов. Ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ при МС играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствующая повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и развитию АГ [44,114,115,116,210].

Метаболический синдром является не только серьезным фактором риска ССЗ, но и предвестником развития сахарного диабета (СД) 2 типа, если не

следовать рекомендациям по изменению образа жизни и не проводить адекватную терапию. Согласно последнему консенсусу Международной Федерации Диабета наличие МС повышает риск развития диабета в 5 раз [217]. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, рассматривают его, как предстadium атеросклероза и СД 2 типа, а эти заболевания относятся к одним из главных причин фатальных ССЗ и преждевременной смерти. В то же время при своевременной и адекватно подобранной терапии практически все патологические проявления МС являются обратимыми [116,245].

Развитие висцерального ожирения в постменопаузе обусловлено снижением активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в абдоминальных и висцеральных адипоцитах. Уменьшение скорости обменных процессов, относительная гиперандрогения, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, падение уровня гормона роста, активация симпатической нервной системы, наблюдающиеся при угасании репродуктивной функции у женщин, также вызывают увеличение массы тела. Наличие абдоминального ожирения само по себе усугубляет течение менопаузального метаболического синдрома [114,115,116]. Это обусловлено морфологическими и функциональными особенностями висцеральной жировой ткани, которая характеризуется высокой плотностью β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой концентрацией $\alpha 2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Перечисленные особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическим эффектам инсулина, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальную систему и печень, где они используются для синтеза триглицеридов и стимулируют глюконеогенез [93,114,115]. Свободные жирные кислоты активируют секрецию инсулина поджелудочной железой, уменьшая его печеночный клиренс и чувствительность к нему периферических тканей, тем самым внося свой вклад в прогрессирование

гиперинсулинемии. Кроме того, они снижают связывание инсулина с рецепторами и тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии [194,203,214]. У лиц с ожирением гипертензивное действие может оказывать и лептин, стимулирующий симпатическую нервную систему. Инсулинорезистентность – важнейшее звено в патогенезе артериальной гипертензии. Гиперинсулинемия приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровотока в результате стимуляции симпатической нервной системы [116,301,302]. Так как инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта, его избыток приводит к повышению концентрации ионов натрия и кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток артериол, что сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию ионов натрия в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, вызывая сужение их просвета [301,302].

Таким образом, гормональная перестройка репродуктивной системы с возрастом вызывает ряд изменений в различных органах и системах, предрасполагающих к развитию артериальной гипертензии [116].

Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в перименопаузе, способствуют появлению или проявлению отдельных компонентов МС. МС - патологическое состояние, которое создает предпосылки для развития атеросклероза и СД типа 2, но при этом является обратимым состоянием, поэтому его своевременная диагностика и лечение служат первичной профилактикой этих заболеваний[73,116].

Помимо изменения образа жизни, лечение МС должно быть направлено на основные звенья его патогенеза, а именно, висцеральное ожирение, ИР и АГ [116].

Несмотря на значительные достижения современной диабетологии, в ближайшие 10 лет ожидается значительный рост распространенности СД,

особенно СД 2 типа. Подсчитано, что если диагноз СД устанавливается в возрасте 40-60 лет, прогнозируемая продолжительность жизни данного лица снижается на 10 лет. На фоне СД существенно увеличивается риск развития ССЗ, поэтому в настоящее время это заболевание рассматривается как состояние высокого риска преждевременной сердечно-сосудистой смерти, ассоциированное с состоянием гипергликемии [28,29,93,223].

По данным большинства эпидемиологических исследований СД у женщин встречается чаще по сравнению с мужчинами и в большей степени повышает смертность от ССЗ [116]. Наличие СД, по сути, полностью нивелирует защитное влияние женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Согласно данным крупного наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер (Nurses Health Study) [376], у женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3-7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В странах, достигших значительных успехов в снижении смертности от ИБС, эти сдвиги в положительную сторону у мужчин с СД типа 2 ниже, чем в популяции в целом, а у женщин, страдающих этим заболеванием, она продолжает расти [144]. У женщин с повышенным уровнем глюкозы натощак (7,0 ммоль/л) и/или после ОГТТ (11,1 ммоль/л) риск ИМ увеличивается в 2-4 раза и выше уровень госпитальной смертности по сравнению с теми, у кого эти нарушения отсутствуют [200]. Хотя результаты исследования EUROASPIRE, выполненного с участием 4 437 пациентов с ИБС, не выявили большей распространенности среди женщин длительно существующего диабета или недавно диагностированного заболевания, а частота повышенного уровня глюкозы натощак была сходной у мужчин (46 %) и у женщин (47 %), относительный риск смертности от ИБС и частота не фатального ИМ, связанного с диабетом, были выше у женщин [166]. Мета-анализ 22 исследований выявил, что относительный риск фатальной ИБС, связанной с диабетом, был на 50 % выше у женщин [224]. К сожалению, примерно половина женщин с СД 2 типа не знает о его существовании и заболевание нередко диагностируется после первого ИМ [116].

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин [25]. АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста и коррелирует со значительным увеличением частоты ССЗ и ростом смертности. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что, в определенной мере, объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Повышение АД долгое время считали более характерным для мужчин, однако к настоящему времени получены убедительные данные, что после менопаузы АГ более распространена среди женщин. После исключения влияния других факторов риска (возраст, нарушение жирового и углеводного обмена, избыточный вес) наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в два раза [116,75,76]. По данным Wassertheil-Smoller S. и соавт. распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет примерно 40%, при этом у женщин в возрасте 65 лет и старше ее частота в три раза выше по сравнению с женщинами 45-54 лет [307].

АГ не только чаще встречается у женщин в постменопаузе по сравнению со сверстниками-мужчинами, но и имеет определенные половые особенности [25]. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) в ходе исследования DESIRE, выполненного в России, у женщин выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического артериального давления (САД), большая вариабельность в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя [25]. Многие из выявленных нарушений играют важную роль в поражении органов-мишеней, поскольку способствуют сердечно-сосудистому ремоделированию и развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Показано, что после 50 лет уровень САД у женщин продолжает увеличиваться, в то время как уровень диастолического артериального давления (ДАД) удерживается на прежних значениях или даже снижается, поэтому пульсовое давление, являющееся суррогатным маркером

жесткости артериальной стенки растет [328]. По данным А.А. Кириченко у 60% женщин в постменопаузе, при проведении тестов с физической нагрузкой выявляется так называемый «гипертонический» тип реакции АД, во многом связанный с увеличением жесткости сосудов, что в свою очередь ведет к увеличению скорости пульсовой волны и увеличению САД [41,42,43]. У женщин старшего возраста по сравнению с мужчинами чаще встречается изолированная систолическая гипертензия [239]. Повышение уровня пульсового давления является мощным независимым предвестником последующих коронарных событий, поскольку способствует росту массы миокарда левого желудочка и превалированию ГЛЖ, что, в определенной степени, служит объяснением более высокого уровня смертности и числа осложнений после ИМ, включая повторный инфаркт и ХСН у женщин по сравнению с мужчинами [116].

Резкое повышение САД и ДАД у женщин после наступления менопаузы можно только частично объяснить процессами старения. Снижение уровня половых гормонов в результате возрастного угасания функции яичников вносит существенный вклад в эти процессы, в связи с потерей множественного (эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого) «защитного» действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [116]. Это подтверждается тем фактом, что хирургическая менопауза, независимо от возраста женщин, связана с ускоренным повышением уровня АД и увеличением периферического сопротивления артериальных сосудов [60,61,259]. Механизмы, ответственные за повышение уровня АД у женщин в пери- и в постменопаузе не только сложны и многообразны, но и способны взаимно потенцировать эффекты дефицита гормонов яичников и старения, как такового. Эстрогены уменьшают периферическое сопротивление сосудов в ответ на многочисленные влияния, как прямые, так и опосредованные. Прямые эффекты эстрогенов на сосудистую систему могут быть разделены на негеномные и геномные: негеномные (или быстрые) эффекты включают контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (или долгосрочные) эффекты

осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в том числе, и на факторы развития атеросклероза [256,285]. Краткосрочный сосудорасширяющий эффект эстрогенов обусловлен как эндотелий-зависимыми механизмами, осуществляемыми посредством оксида азота, так и эндотелий-независимыми механизмами благодаря воздействию на ионные каналы в качестве антагонистов кальция. Влияние эстрогенов связано также с уменьшением синтеза эндогенных вазоконстрикторов, типа эндотелина-1, тромбоксана и катехоламинов (КА), не только повышающих сосудистое сопротивление, но и усиливающих реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению уровня АД [116]. Помимо влияния на гладкомышечные структуры сосудистой стенки и функцию эндотелия, дефицит эстрогенов в постменопаузе имеет опосредованные эффекты на механизмы развития АГ, включающие повышение тонуса симпатической нервной системы, активности ренин-ангиотензин – альдостероновой системы (РААС), изменение веса и пропорций тела, а также увеличение инсулинорезистентности (ИР) [12,17,18,116].

В период менопаузы повышается образование катехоламинов (КА) и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатического тонуса. Эти изменения не только четко коррелируют с увеличением возраста, но и с развитием эстрогендефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от их возраста и полностью купируются при назначении эстрогенов [332]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение симпатического тонуса способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, облегчающим развитие АГ, а также вызывает активацию РААС, повышение уровней ангиотензина II и альдостерона в плазме. Повышение активности РААС, по-видимому, играет ключевую роль в механизмах повышения АД у женщин в пери- и в постменопаузе

[307]. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток в стенке сосудов и в миокарде ведет к развитию в них структурных необратимых изменений. РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса. Хотя активность ренина в плазме с возрастом уменьшается как у мужчин, так и у женщин, известно, что у женщин в постменопаузе его уровень в плазме и последующее образование ангиотензина II значительно выше, чем в пременопаузе [75,76,116].

Эстрогены ингибируют экспрессию рецепторов к ангиотензину II типа 1 (AT 1) и увеличивают биодоступность оксида азота, образующегося в эндотелии, поэтому с наступлением менопаузы развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II. Ангиотензин II через AT 1 рецепторы может непосредственно вызывать сужение почечных сосудов и стимулировать реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев и/или стимулировать под влиянием альдостерона его всасывание в их дистальных отделах, что приводит к задержке жидкости в организме и повышению уровня АД. Комбинация этих двух механизмов: увеличения реабсорбции натрия и сужения почечных сосудов оказывает существенное влияние на повышение уровня АД [229,257]. Обладая свойствами ингибиторов АПФ (ИАПФ), эстрогены противодействуют неблагоприятным процессам ремоделирования стенки сосудов и этот эффект также теряется после наступления менопаузы [116].

Изменения в механизмах, ответственных за содержание жидкости в организме, почечной гемодинамики и реабсорбции натрия вовлечены в патофизиологию повышения чувствительности к соли у женщин в постменопаузе [206,290], что является еще одним важным звеном в патогенезе развития АГ у женщин после наступления менопаузы.

Повышение активности РААС способствует неблагоприятным метаболическим изменениям, а именно развитию периферической ИР, хотя эта взаимосвязь до конца не ясна. По-видимому, ангиотензин II в высоких концентрациях конкурирует с инсулином на уровне белков, называемых субстратами инсулиновых рецепторов 1 и 2-го типа (IRS-1 и IRS-2). Блокада пострецепторной передачи сигнала, поступающего от инсулина на клеточном уровне, способствует развитию ИР. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что высокая активность РААС, элементы которой широко представлены в ткани поджелудочной железы сопровождается нарушением ее β -клеток, архитектоники, усилением фиброза, апоптоза и может приводить к нарушению их функции и снижению синтеза инсулина [116].

У лиц с АГ в 3-4 раза чаще развивается ИБС и в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения, по частоте которого Россия занимает 2-е место в мире. АГ имеет более негативное прогностическое значение у женщин, поскольку доказано, что при одинаковом уровне АД женщины имеют более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с мужчинами. Кроме того, АГ может приводить к возникновению нарушений сосудов почек и развитию почечной недостаточности [116].

В России ГНИЦ профилактической медицины проведена оценка суммарного сердечно-сосудистого риска в ходе эпидемиологического мониторинга АГ среди 20 443 мужчин и 30 836 женщин в возрасте 18 лет и старше в течение 2003-2006 гг., в ходе которого выявлены четкие половые различия [118,119,120]. У женщин чаще выявлялся как минимальный, так и очень высокий сердечно-сосудистый риск. После 45 лет, т.е. в пременопаузе, женщины быстрее переходят в категорию очень высокого риска и в возрасте 55-64 лет 48,3% женщин относятся к этой категории по сравнению с 43,6% мужчин. Авторы объясняют это тем, что именно в этот период у женщин чаще наблюдается избыточная масса тела или ожирение и выше распространенность СД. Согласно полученным данным в российской популяции мужчин и женщин АГ часто

сочетается с другими ФР ССЗ, что ведет к повышению риска серьезных ССО [116].

Полагают, что у женщин более важное клиническое значение имеет повышение САД, которое является важнейшим предвестником будущих серьезных ССО и МИ [116]. Согласно последним рекомендациям JNC 7, поддержание уровня САД на значениях, не превышающих 130 мм рт.ст., способствует снижению частоты ИБС на 28.1 % у мужчин и на 12.5% у женщин. В то время, как у мужчин не отмечено никакого различия в степени сокращения риска ИБС при дальнейшем снижении уровня АД до 120 мм рт.ст., у женщин частота этих нарушений уменьшилась на 45.2 % [151]. Таким образом, контроль уровня АД четко коррелирует со снижением частоты ССО как у мужчин, так и у женщин, однако у женщин активное снижение уровня АД имеет более важное прогностическое значение.

1.2. Современные аспекты применения менопаузальной гормональной терапии в лечении климактерического синдрома и профилактике сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе

Патогенетически обосновано при климактерическом синдроме применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1,43,44,102,103,278,295]. МГТ является самой эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими преимуществами у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы [158]. Данные РКИ и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ишемической болезни сердца и общей смертности у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы [158]. Данные в отношении эстроген – прогестагенной терапии в этой популяции женщин, хотя и являются менее четкими, демонстрируют сходную тенденцию. МГТ – это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. Польза и риски терапии значительно отличаются в

зависимости от определенных обстоятельств и проведенные за прошлое десятилетие исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы, а преимущества – максимизированы с помощью выбора оптимального режима терапии, назначенного в оптимальное время [158].

Благоприятное влияние натуральных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обнаружено при проведении огромного количества экспериментальных работ, эпидемиологических исследований, а также значительного числа крупных хорошо спланированных наблюдательных исследований, в том числе наиболее крупного из них «Исследования здоровья медсестер», результаты которых свидетельствуют о снижении на 30-40% риска ССЗ при применении МГТ [192,249]. Многие РКИ с использованием различных суррогатных маркеров ИБС также продемонстрировали положительное влияние МГТ у здоровых женщин в постменопаузе. Убедительным аргументом в пользу защитного влияния эстрогенов является снижение риска ИБС у женщин с ранней менопаузой в случае своевременного назначения МГТ [129,138,163,244,336].

В обновленных рекомендациях, касающихся МГТ у женщин в пери- и постменопаузе подчеркивается, что «в случае преждевременной/ранней менопаузы МГТ должна быть рекомендована как для повышения качества жизни, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых рисков» [137].

В последние годы произошла эволюция взглядов в отношении использования МГТ у женщин с АГ [20,75,76,294]. В отличие от оральных контрацептивов использование препаратов МГТ не изменяет уровень АД либо вызывает небольшое его снижение. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PERI не выявлено изменений АД при монотерапии конъюгированными эстрогенами или при сочетании их с гестагенами [116]. Подобные данные получены и в другом рандомизированном исследовании с использованием 17 β -эстрадиола [116]. Следует отметить, что подавляющее большинство работ проведено среди женщин с нормальным

уровнем АД, действие МГТ при АГ изучено в меньшей степени. Использование высокоинформативного метода суточного АД-мониторирования подтвердило снижение АД на фоне приема 17 β -эстрадиола, а также продемонстрировало нормализацию суточного ритма АД. Крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффекта МГТ у женщин с АГ проведено Modena M. и соавт. [273]. В него вошли 200 женщин с АГ, которые получали 17 β -эстрадиол трансдермально в комбинации с норэтистерона ацетатом или плацебо. Особенностью исследования был предрандомизационный период 6 месяцев, в течение которого подбиралась эффективная гипотензивная терапия. Наряду с ожидаемыми благоприятными метаболическими сдвигами (снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛНП, глюкозы натощак и фибриногена) в группе больных, получавших МГТ, наблюдалось достоверное уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка [116].

Однако крупные РКИ последних лет, целью которых являлось изучение так называемых «конечных точек»: инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и смертности от ССЗ, в целом, неожиданно выявили отсутствие эффекта или негативное влияние МГТ [116]. В 1998 г. впервые было поставлено под сомнение положительное влияние МГТ, назначаемой с целью профилактики ССЗ. В исследовании HERS приняли участие 2 763 женщины с установленной ИБС, которые наблюдались, в среднем, в течение 4 лет (HERS I) (72) и почти 7 лет (HERS II) [140,191]. Монотерапия эстрогенами не использовалась и все участницы в группе лечения получали непрерывный комбинированный режим терапии, широко применяемый в США: конъюгированные эквинные эстрогены (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА). В целом не было выявлено значимых различий в отношении частоты нефатального ИМ, смертности от ИБС, нестабильной стенокардии или коронарного стентирования у женщин на фоне ЗГТ по сравнению с группой плацебо. Отмечена тенденция к некоторому повышению проявлений ИБС или нефатального ИМ в первый год терапии, а затем снижение этих показателей в течение последующих 3-5 лет. Выявлены

преимущества терапии в подгруппе женщин с высоким исходным уровнем липопротеина (а) [116].

В 2002 г. были представлены предварительные данные WHI, послужившие основанием для приостановки исследования ранее намеченного срока: с использованием комбинированной терапии (КЭЭ + МРА) [321] и монотерапии КЭЭ [130]. Первая публикация данных WHI оказала крайне негативное воздействие на качество жизни огромного числа женщин с менопаузальными проявлениями, которые прекратили или не начали гормональную терапию. Затем были опубликованы отдельные детальные статьи, посвященные конечным сердечно-сосудистым точкам в каждой из двух частей этого исследования с применением комбинированной терапии [252,253] и монотерапии эстрогенами [21

В настоящее время, представлены окончательные данные WHI [142,213,320,321], полученные после повторного анализа всех результатов, в которых сделаны выводы о том, что возраст женщины и продолжительность постменопаузы имеют основное значение для определения баланса пользы и риска МГТ в отношении сердечно-сосудистой системы [153,199,208,298,299,308,313,314].

Возраст участниц WHI составил, в среднем 63,3 года (50-79 лет), при этом 45% женщин были в возрасте 60-69 лет, а 21% - 70-79 лет. Только 33% женщин соответствовали принятым для начала МГТ в Европе возрастным критериям (50-59 лет), но даже они находились в постменопаузе, в среднем, 6 и более лет. Согласно разработанному дизайну, в исследование должны были включаться здоровые женщины, однако возраст пациенток, время, длительность постменопаузы и состояние их здоровья (повышение ИМТ, АД, прием статинов и т.д.) противоречат этому утверждению. В таком возрасте даже "здоровые" женщины, как правило, имеют ССЗ [116]. У женщин, начавших терапию сразу после наступления менопаузы, не отмечено повышения риска ССЗ, и только у женщин более старшего возраста с длительностью постменопаузы, превышающей 20 лет для КЭЭ и 10 лет для КЭЭ+МПА, наблюдалось незначительное повышение

относительного риска ИБС. На фоне монотерапии КЭЭ отмечена четкая тенденция к снижению этого показателя у более молодых женщин в возрасте от 50 до 59 лет (ОР 0,56, ДИ 0,30-1,03). В целом, у женщин моложе 60 лет, принявших участие в WHI, на фоне монотерапии КЭЭ в последующем по сравнению с группой плацебо снижались главные неблагоприятные события на 10 000 леченных женщин ежегодно: ИБС - на 11 случаев, МИ - на 2 случая, диабет - на 14 случаев, переломы - на 56 случаев, рак молочных желез - на 8 случаев и смертность в целом - на 10 случаев. Единственным значимым риском является увеличение на 4 случая тромбоза глубоких вен/легочной эмболии, которые, в основном, отмечались в первые годы использования этой терапии, как и в ходе HERS, что свидетельствует о возможном наличии субклинических нарушений гемостаза к моменту рандомизации и диктует необходимость тщательного сбора семейного и личного анамнеза [146].

Участницам WHI, начавшим монотерапию КЭЭ в возрасте 50-59 лет непосредственно после его прекращения (к этому моменту их средний возраст составил 64,8 года) было предложено пройти дополнительное обследование в рамках WHI Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS), которое заключалось в измерении показателя кальцификации коронарных артерий с помощью скоростной коронарной компьютерной томографии (КТ) [252]. Отложение кальция в коронарных артериях косвенно свидетельствует о развитии в них атеросклероза и коррелирует с данными коронарной ангиографии. У женщин, рандомизированно получавших монотерапию эстрогенами в ходе WHI, показатель кальцификации коронарных сосудов был значительно ниже его значений у женщин в группе плацебо, что еще раз подтверждает тот факт, что эстрогены обладают широким спектром доказанных благоприятных метаболических и сосудистых эффектов, снижают темпы развития атеросклеротических процессов при условии, что терапия начата своевременно [116].

Международное Общество по Менопаузе, в своем Заявлении по поводу МГТ, опубликованном в феврале 2004 года, обновленный документ был выпущен в феврале 2007 года [299] было первой организацией, которая выступила «в защиту» МГТ и подчеркнула важность возраста женщины для определения профиля рисков гормональной терапии. МГТ назначается прежде всего для лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов в менопаузе и нет никаких причин отказываться в этой терапии женщинам, которые в ней нуждаются [116]. Предварительные данные WHI, касающиеся повышения сердечно-сосудистых рисков (ИБС и МИ) вследствие МГТ, опубликованные в 2002 году, теперь представляются несоответствующими истине, по крайней мере, у женщин в возрасте до 59 лет. Международное Общество по Менопаузе полагает, что здоровые женщины в ранней постменопаузе не должны беспокоиться из-за "предполагаемых рисков" МГТ в отношении сердечно-сосудистой системы и рекомендует, чтобы решение о начале или продолжении терапии было строго индивидуальным и отдано на усмотрение пациентки и ее лечащего врача, хорошо информированных по этому вопросу [116,323,334,335].

WHI - наиболее важный проект в сфере медицины климактерия, хотя и нанесший огромный ущерб благосостоянию и здоровью женщин старшего возраста, но в действительности сыгравший существенную роль в пересмотре взглядов на МГТ. Последующий углубленный анализ результатов WHI показал, что нельзя обсуждать "гормональную терапию" как нечто единое, что нет "эффекта класса препаратов", как такового, в отношении неблагоприятных реакций на гормональную терапию и, что взгляд на "женщин в постменопаузе", как единую и гомогенную популяцию является не правомочным [116]. Все внимание ученых было акцентировано на рисках, в связи с чем, было обнаружено, что баланс польза/риск терапии зависит не только от возраста женщины, длительности постменопаузы и продолжительности терапии, но и от типа гормона, дозы, пути введения. В последнее время большое внимание уделяется свойствам прогестагенного компонента, который не должен нивелировать

благоприятные эффекты эстрогенов, а в идеале - потенцировать их [116]. При пероральном применении прогестагенов, обладающих остаточными андрогенными свойствами, как в случае с МПА, может снижаться благоприятное влияние эстрадиола на обмен липидов, тонус сосудов, ухудшаться толерантность к глюкозе, поэтому они не должны применяться у пациенток с наличием ФР ССЗ. По мнению Rosano G.M. и соавт. [313,314] «идеальная» МГТ должна препятствовать развитию АГ, увеличению веса тела и благоприятно влиять на уровень ТГ, чему во многом соответствует комбинация эстрадиола с дроспиреноном, представляющая новые возможности для снижения риска сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями [116].

Таким образом, рассогласование данных наблюдательных исследований и вышеупомянутых РКИ о влиянии МГТ на ССЗ объясняется различием возраста участниц и, в большей мере, продолжительности постменопаузы, что определяет исходное состояние сердечно-сосудистой системы и здоровья в целом [116]. В связи с этим, в настоящее время огромное значение придается не только наличию четких показаний для гормональной терапии, но и оценке важнейших ФР ССЗ [152,208,298,299,313,314]. Перед ее назначением желательно, чтобы каждая женщина в зависимости от состояния здоровья была отнесена к одной из следующих категорий: здорова; здорова, но имеет ФР; имеет латентно протекающее заболевание; имеет заболевание с клиническими проявлениями в настоящий момент. Критическим периодом для использования гормонов является период менопаузального перехода и первые годы после наступления менопаузы, поскольку эстрогены обладают благоприятным эффектом только при наличии неповрежденного эндотелия сосудов, что подтверждает правильность гипотезы "окна терапевтических возможностей" [314]. МГТ особенно важна именно в этот период для повышения качества жизни женщин, а серьезные риски, как правило, незначительны [116,208,298,314].

Значительное число экспериментальных и клинических исследований демонстрируют доказанный положительный эффект менопаузальной гормональной терапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [20,23,116,272,273]. Вместе с тем законченные к настоящему времени и продолжающиеся рандомизированные исследования не вполне согласуются с этими данными [102,116]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смертности женщин, но, к сожалению, чаще диагностируются на поздней стадии, поэтому их профилактика в период пери- и ранней постменопаузы приобретает важнейшее значение и включает выявление отдельных факторов риска и их своевременную коррекцию, а также подсчет общего сердечно-сосудистого риска. Эпидемиологические данные подтверждают четкую взаимосвязь между менопаузой и увеличением сердечно-сосудистого риска вне зависимости от возраста женщин. Менопаузальная гормональная терапия 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 [102,116,186].

1.3. Нейропротективные эффекты эстрогенов

Установлено, что эстрогены модулируют выделение следующих нейротрансмиттеров: норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, серотонина, глутамата и мелатонина [19]. Приливы жара, гипергидроз, ожирение и гипертензия рассматриваются как следствие нейроэндокринных изменений в гипоталамусе. Лабильность настроения, раздражительность, депрессия, бессонница, головные боли, снижение когнитивной функции являются результатом изменений в лимбической системе [102]. Большинство влияний половых стероидов на нейротрансмиттеры и нейропептиды изучено *in vitro* и на моделях животных. В проэструсе эстрогены повышают обмен катехоламинов, а у кастрированных животных функция катехоламинэргических нейронов нарушается, что характеризуется повышением

выделения норадреналина и снижением выработки дофамина. Назначение эстрогенов ведет к снижению секреции норадреналина в гипоталамусе и повышению дофаминэргической активности в медиобазальном гипоталамусе [102]. Полагают, что модуляция эстрогенами адренергического и серотонинергического тонуса определяет положительное влияние терапии эстрогенами на настроение и поведение женщин в климактерии [102,179,196,331]. Эстрогены оказывают активирующее воздействие на основные биологически активные нейропептиды и экспрессию их рецепторов [19]. Наиболее важными опиоидными пептидами являются β -эндорфины, влияющие на поведение, контроль болевой чувствительности, термо и нейроэндокринную регуляцию. Полагают, что снижение уровня β -эндорфинов в постменопаузе и после овариоэктомии играет определенную роль в патогенезе приливов и гипергидроза, а также в нарушении настроения. При назначении женщинам в постменопаузе эстрадиола (трансдермально) происходит повышение β -эндорфинов в сыворотке крови до значений, наблюдаемых в пременопаузе [179,346].

1.4. Дегидроэпиандростерона сульфат: связь с менопаузой и сердечно-сосудистым риском; применение в постменопаузе

Labrie [231] недавно опубликовал обзор, в котором подчеркнул, что дегидроэпиандростерон (ДГЭА), присутствует в крови в течение всей жизни женщины и при этом является предшественником стероидных гормонов (эстрогенов и андрогенов). В связи с этим, ДГЭА становится главным источником половых стероидов в постменопаузе, когда яичники прекращают выделение эстрогенов и, вероятно, обладает защитным влиянием на эндометрий [231].

Начальный этап постменопаузы характеризуется главным образом, прекращением секреции эстрогенов яичниками и попадания их в кровоток, в результате чего, уровни эстрадиола в сыворотке являются биологически неактивными [231]. Вследствие прекращения секреции эстрадиола яичниками матка защищена от развития пролиферативных процессов в эндометрии, однако

половые гормоны очень важны для надлежащего функционирования большинства других тканей у женщин в постменопаузе. Необходимость перманентного поступления половых стероидов в постменопаузе удовлетворяется с помощью ДГЭА, главным образом (80%), выделяемого надпочечниками и 20 % — яичниками [231,232].

Имеются сведения о возможном участии дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с) в атерогенезе и возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые дегидроэпиандростерон (ДГЭА) был выделен из мочи человека в 1934 г. И только спустя 10 лет в 1944 г. Р. Munson и соавт. изолировали из мочи ДГЭА-с. В 1954 г. свободная форма стероида после процедуры сольволиза была выделена из крови человека. Французским исследователем Е. Baulieu было доказано, что ДГЭА-с секретируется надпочечниками, и была определена его высокая концентрация в циркулирующей крови [27]. Вплоть до 1990-х годов ДГЭА рассматривался как предшественник в системе синтеза тестостерона и андростендиона у мужчин и эстрогенов — эстрадиола и эстрона — у женщин. После его синтеза и обнаружения слабого андрогенного и анаболического действия интерес к нему был утрачен. Очень важным моментом было открытие зависимости продукции ДГЭА у человека от возраста. Пик образования приходится на возраст 25—30 лет. В промежутке от 20 до 90 лет его уровень у человека падает на 90%. Наибольшая скорость снижения регистрируется в возрасте от 25 до 50 лет [27,55]. Этот гормон надпочечников со слабыми андрогенными свойствами вызывает мощный вазодилатирующий эффект, действуя подобно антагонисту кальциевых каналов непосредственно на гладкомышечные клетки артериол. ДГЭА является предшественником половых стероидов, однако в эндотелии сосудов не превращается в эстрогены или андрогены, а стимулирует выработку оксида азота. Уменьшение продукции ДГЭА ассоциировано с развитием возрастной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, рака, остеопороза, атеросклероза, снижением активности иммунной

системы, болезнью Альцгеймера и др. Накопление такой информации возродило интерес к ДГЭА [27]. Выявление снижения уровня ДГЭА по мере взросления организма привело к предположению о том, что оно может обуславливать возникновение присущих старению изменений, включая сердечно-сосудистую патологию. В связи с этим были проведены исследования, результаты которых свидетельствовали о возможном участии ДГЭА и ДГЭА-с в атерогенезе и возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [133,205,221,276]. Кардиопротективный эффект применения ДГЭА-с выявлен при применении его у овариэктомированных крыс [350]. Взаимосвязь между низким уровнем ДГЭА-сульфата и наличием или высоким риском сердечно-сосудистой патологии неоднократно отмечена в работах ряда авторов [127,137,219,326].

В работах Гончарова Н.П. и соавт. (2004), отмечено снижение концентрации ДГЭА-с при метаболическом синдроме. Возможно ДГЭА-с можно считать естественным гормоном, предотвращающим развитие ожирения с малоизвестным механизмом своего действия [27]. Анализ современных сведений о влиянии ДГЭА-с на метаболизм позволяет предполагать, что этот гормон оказывает влияние на содержание инсулина в крови как непосредственно, так и косвенно, повышая чувствительность к гормону β -клетки поджелудочной железы. Природа человеческого организма изыскивает возможности приостановить процесс развития инсулинорезистентности, в том числе за счет адаптационных механизмов, коими обладает кора надпочечников. Вероятнее всего, возможности ДГЭА-с в качестве регулятора чувствительности к инсулину ограничены. Если инсулинорезистентность устойчива и недостаточны меры по её преодолению, то уровень ДГЭА-с снижается [55]. Научные изыскания второй половины двадцатого века позволили не только подтвердить антидиабетические свойства и эффекты антиожирения гормона сетчатой зоны коры надпочечников, но и объяснить конкретные механизмы, благодаря которым данные влияния достижимы [55,181,182].

В последние годы в связи с развитием интракринологии возрос интерес к изучению роли ДГЭА-сульфата у женщин в перименопаузе и постменопаузе [231,232,233]. У большинства женщин с наступлением постменопаузы и далее в процессе старения происходит прогрессивное снижение выработки ДГЭА и ДГЭА-с. M.Stomati (2000) при применении ДГЭА у женщин в ранней и поздней постменопаузе в течение 6 месяцев выявил повышение уровней эстрадиола и эстрогена, β -эндорфина, улучшение показателей индекса Куппермана (особенно в отношении вазомоторных симптомов) [346]. По данным A.Lasco (2001) у женщин в период постменопаузы лечение препаратом ДГЭА в течение 1 года приводит к значительному улучшению чувствительности к инсулину, показателей жирового обмена. Продолжаются исследования и ряд их доказали положительный эффект применения препаратов ДГЭА-сульфата с целью менопаузальной гормональной терапии у женщин в постменопаузе [157,180,181,185,187, 231, 232,292,305].

1.5. Гипокситерапия, как метод адаптационной медицины: виды и возможности применения в профилактике и лечении

В клинической и прикладной медицине широко применяются различные методы гипоксической адаптации (тренировки) в качестве немедикаментозного средства коррекции функционального состояния, повышения физиологических резервов, реабилитации и лечения.

По продолжительности и повторяемости гипоксических экспозиций методы адаптации к гипоксии условно можно разделить на две основные группы: стационарные (пребывание в горах, нахождение в барокамере, непрерывное дыхание гипоксическими смесями на земле) и интервальные или импульсные (кратковременные повторяющиеся гипоксические воздействия, чередующиеся с примерно равными по времени периодами реоксигенации - нормо-или гипероксическими экспозициями). В барокамере интервальную гипоксическую тренировку (ИГТ) проводят посредством повторных подъемов на высоту и спусков на землю. Для проведения сеансов интервального дыхания «горным воздухом» на земле разработаны «гипоксикаторы», создающие требуемые

гипоксические

газовые

смеси.

Также на две группы делятся методы гипоксической тренировки в зависимости от условий проведения последней: - нормобарические (на земле при дыхании гипоксическими газовыми смесями) и гипобарические (пребывание в горах, подъем в барокамере), когда основной фактор адаптации - гипоксия, сочетается с гипобарией, пониженным барометрическим давлением [26].

История применения природных факторов, в том числе и горного климата, насчитывает тысячелетия. Об этом свидетельствуют древнейшие книги индусов, китайцев, трактаты Плутарха, Гиппократ, позднее – Парацельса. Первые научно обоснованные предположения о возможном благоприятном действии гипоксии на организм человека были сделаны во второй половине 19 века Полем Бером. Анализируя данные, полученные при барокамерных подъемах с участием людей, он обратил внимание на то, что незначительная степень гипоксии не только не вызывает серьезных нарушений в организме, но даже способствует активизации жизненно важных функций. На протяжении полувека идея П.Бера оставалась незамеченной и практически нереализованной [26]. Впервые работами Н.Н.Сиротинина, начатыми в конце 20-х годов 20 столетия, была показана возможность применения высокогорной адаптации для лечения некоторых заболеваний. В последующем исследовались системные, тканевые и молекулярные механизмы оздоравливающего действия горноклиматической терапии [72,89,91]. Н.Н.Сиротинин (1939) предложил метод ступенчатой высокогорной адаптации, под которой автор понимал подъем в горы с остановками (площадками) на высотах 2000, 3000, 3700, 4300 м над уровнем моря с пребыванием на каждой высоте около недели и более. Ступенчатая адаптация оказалась более эффективной по сравнению с неступенчатой. Было также установлено, что резистентность организма повышается независимо от того, является ли гипоксическое воздействие постоянным в течение определенного времени, или вызывается фракционным (ежедневно по 1-2 часа) воздействием гипоксии [62,63,64,67].

В настоящее время результаты работ многих исследователей позволяют полагать, что оздоравливающий эффект гипокситерапии определяется закрепленными в онто - и филогенезе возможностями организма компенсировать недостаток кислорода в тканях, поддерживая его на уровне, близком к нормоксическому. Эти возможности реализуются на организменном, системном, тканевом, органном, клеточном и субклеточном уровнях и, в конечном итоге, появляются не только повышением гипоксической резистентности, но и возрастанием устойчивости к действию других «негипоксических» факторов (физико-химических, информационно-семантических и биологических) факторов среды [26].

Опыт использования высокогорной адаптации для лечения больных и тренировки здорового человека показывает, что управление адаптационным процессом в горах крайне сложно и адаптация к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры выгодно отличается от адаптации к непрерывному действию гипоксии в горах. Выявлены основные недостатки «горной» гипоксии:

- невозможность строгого дозирования лечебного фактора
- не всегда благоприятное влияние на организм комплекса климатогеографических условий гор (солнечной радиации, ультрафиолетовой составляющей спектра, низкого атмосферного давления и др.)

Обоснование способов и режимов гипоксических воздействий занимает центральное место в методологии гипоксической тренировки и гипокситерапии. В соответствии с принятой в 1992 году на Международном рабочем совещании ведущих специалистов в области гипоксии классификацией выделяют три способа создания гипоксической гипоксии:

- в горах
- с помощью барокамер
- в нормобарических условиях с использованием гипоксикаторов или баллонов с гипоксическими газовыми смесями

Различают также три основных режима гипоксической гипоксии:

- непрерывный;
- прерывистый (периодический), когда сеансы (в барокамере или с использованием газовой смеси в нормобарических условиях) продолжительностью от 20-30 минут до нескольких часов проводят ежедневно или через день;

-интервальный (импульсный, циклично-фракционный_ - повторяющиеся в течение одного сеанса циклы (по 5-10 минут) гипоксических воздействий, чередующиеся с периодами нормоксической респирации [26].

Что касается сравнительной оценки эффективности нормо- и гипобарической гипоксической тренировки, то прямых доказательств преимущества какой-либо из них не имеется. Однако, можно полагать, что адаптационный эффект в условиях гипобарии будет более выраженным. Менее плотный, разреженный воздух на высоте будет оказывать меньшее сопротивление дыханию и функционированию тесно связанной с дыхательными движениями системы кровообращения. Следовательно, компенсаторные реакции кардиореспираторной системы в условиях высотной гипоксии будут более эффективными и экономными чем при нормобарической гипоксии, что следует учитывать, прежде всего, при лечении бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях [26,67].

К преимуществам адаптации к барокамерной гипоксической гипоксии следует отнести приспособление к периодической реоксигенации, которая, наряду с изменением перекисного окисления липидов, вызывает активацию механизмов антиоксидантной защиты [67]. Кроме того, барокамерные тренировки позволяют реально использовать предложенный Сиротининым Н.Н. принцип ступенчатой адаптации.

В работах Меерсона Ф.З. (1993) рассматривается теоретическая модель механизмов индивидуальной адаптации к гипоксии, заключающаяся в мобилизации доминирующей функциональной системы и активации стресс-реализующей системы. Возросшая физиологическая функция активирует генетический аппарат, формируя структурный след, что делает возможным

переход срочной адаптации в долговременную [62,63,64]. Изучение устойчивой адаптации к периодической гипоксии, создаваемой путем ступенчатых "подъемов" на 500,1000, 1500, 2000, 2500, 3000 и 3500 м в барокамере, показало, что она увеличивает физическую работоспособность и экономичность работы сердца у нетренированных людей и уменьшает выраженность факторов риска и ишемической болезни сердца. Положительный терапевтический эффект получен также при лечении аллергических и аутоиммунных заболеваний. Сделан вывод, что метод адаптации к гипоксии и особенно в сочетании с адаптацией к другим факторам может дать обнадеживающие результаты при лечении самых различных заболеваний [62,63,64].

Общеизвестно, что адаптация к гипоксии не только увеличивает устойчивость организма к самой гипоксии, что является её прямым защитным свойством, но также повышает резистентность к другим повреждающим факторам, т. е. обладает многочисленными перекрестными защитными эффектами [62,63,64,67,91]. За последние десятилетия показано, что в первые же дни после начала действия гипоксии в организме формируется системный структурный «след», проявляющийся активацией синтеза РНК и белка в легких, сердце [62,63,64], костном мозге, сосудах коронарного русла [62], а также нейронах симпатических узлов, иннервирующих сердце [91] и других органах и тканях. Под действием гипоксии развивается умеренная гипертрофия и увеличение функциональных возможностей сердца [63,64,91] за счет концентрации миоглобина в сердечной мышце и увеличения мощности системы энергообеспечения на уровне клеток сердца.

В результате адаптации к периодической гипоксии происходит изменение систем регуляции интенсивности перекисного окисления липидов. Так, отмечается повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы в печени [22,62,63,109], сердце и головном мозге [65,67].

Процесс адаптации к периодической гипоксии характеризуется появлением целой системы сдвигов на высшем уровне нейроэндокринной регуляции, что выражается активацией синтеза белка и рибонуклеиновых кислот в головном

мозге. Одновременно происходит накопление серотонина и дофамина при некотором снижении содержания норадреналина, многократное увеличение содержания опиоидных пептидов и, прежде всего β - эндорфина [65,67]. В крови при этом закономерно отмечается снижение содержания серотонина и гистамина [65,67].

В процессе адаптации 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 [65,67]. Это сопровождается адаптивным снижением миогенного компонента сосудистого тонуса и также уменьшением жесткости артерий и артериол. Понятно, что такого рода сдвиги должны уменьшить вероятность развития гипертонии [65,67]. В настоящее время с помощью существующих методик гипокситерапии с успехом лечат гипертоническую болезнь [8,71,72,89,90].

После курса интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) у больных ИБС возрастает содержание β -эндорфина, в среднем на 73%, кроме того отмечался антиангинальный и антиаритмический эффект [54]. При изучении влияния интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у здоровых и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено укорочение интервала спада скорости (DT) в фазу раннего наполнения левого желудочка и укорочение интервала времени в систолу предсердий (AFT) на фоне урежения сердечного ритма после ИГТ [31].

В результате ИГТ отмечалось достоверное уменьшение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы и повышение уровня ЛПВП после курса ИГТ у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом [105]. На здоровых женщинах-добровольцах показано, что локальное пониженное давление (ЛПД) вызывает достоверное снижение содержания глюкозы в крови на 9% и в эритроцитах на 19% на фоне снижения рН на 0,05 единиц. Обсуждается возможность применения ЛПД для профилактики

гипергликемии и снижения уровня глюкозы в крови, в частности, у больных с диабетом II типа [22].

Изучен эффект введения курса интервальной гипоксической тренировки в общепринятую схему комплексного лечения ожирения. Показано, что интервальная гипоксическая тренировка, заметно снижая стрессовое воздействие предпринимаемых мероприятий, способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов [121].

Работы Алешина И.А. и соавт. [2,3,4,5,6,7] убедительно показали, что адаптационная терапия в барокамере может быть использована с целью первичной профилактики коронарной болезни сердца. Было установлено, что при адаптации к периодической барокамерной гипоксии лиц, имеющих факторы риска ИБС, у пациентов снижается масса тела, повышается толерантность к физической нагрузке, нормализуется липидный спектр сыворотки крови и достоверно снижается как систолическое, так и диастолическое артериальное давление.

Имеются многочисленные данные об успешном использовании метода интервальной гипоксической тренировки для профилактики таких факторов риска ИБС как артериальная гипертензия и сахарный диабет [8,33,71,82,89,90].

Тиньковым А.Н. (1999) был впервые успешно применен метод адаптации к периодической барокамерной гипоксии с целью лечения и реабилитации больных ИБС и вторичной профилактики коронарного атеросклероза [110]. В исследовании Прокофьева А.Б. (2005) показана эффективность адаптации к периодической барокамерной гипоксии в реабилитации пациентов с инфарктом миокарда [82].

Представлены данные, что с помощью адаптации к гипоксии и немедикаментозной активации эндогенных протекторных систем организма можно предупредить когнитивное снижение, вызванное нейро-дегенеративным повреждением мозга, путем воздействия на ключевые звенья патогенеза этого повреждения, что может помочь в лечении болезни Альцгеймера [56].

Обсуждается возможность использования интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) в пожилом и старческом возрасте для эффективной и (при соблюдении определенных условий) безопасной стимуляции приспособительных процессов при преждевременном старении и при различных патологических процессах у пожилых и старых людей [40].

Гипокситерапия нашла применение и в акушерско-гинекологической практике [14,15,113]. Байлиной М.И. и соавт. (1997) было проведено исследование влияния интервальной гипоксической тренировки на состояние гипоталамо-гипофизарной – яичниковой системы у женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде [14]. Курсы интервальной гипоксической тренировки проводили при помощи гипоксикатора фирмы «Нурохиа Medical Academy», 20 сеансов. После курса интервальной гипоксической тренировки у женщин с климактерическим синдромом обнаружено достоверное снижение уровней лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, а также тиреотропного гормона, что свидетельствует об изменении гонадотропной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Сразу после тренировки достоверных изменений уровня эстрадиола не обнаружено, однако через 12 недель в группе, прошедшей ИГТ обнаружено его достоверное увеличение, отсутствовавшее в группе плацебо. Уровень пролактина в крови у женщин, прошедших ИГТ и плацебо группы не претерпевал существенных изменений в течении 12 недель после курса. Вместе с тем в группе ИГТ отмечена тенденция к снижению этого показателя по отношению к базальному уровню и приближение его к нижней границе нормы у женщин позднего репродуктивного возраста. Результаты исследования показали, что под влиянием ИГТ снижается активность гонадотропинов и повышается уровень эстрадиола, что дает основание предположить наличие позитивного воздействия ИГТ на состояние рецепторного аппарата яичников.

При изучении влияния интервальной гипоксической тренировки на эмоциональные и физиологические аспекты адаптации у женщин перименопаузального возраста с климактерическими нарушениями [15] было отмечено снижение уровня соматизации, тревоги, агрессии и психотицизма, достоверное улучшение субъективного качества сна, уменьшение пробуждения в процессе сна. После курса тренировки систолическое и диастолическое артериальное давление в группе, прошедшей ИГТ было достоверно ниже, чем в плацебо, что свидетельствует о позитивном влиянии метода на состояние психоэмоционального статуса женщин перименопаузального периода.

Описан положительный эффект гипобарической гипокситерапии в регуляции сосудистого тонуса у постменопаузальных женщин [282].

На базе отделения сочетанных заболеваний органов пищеварения ЦНИИГ было проведено комплексное динамическое исследование эффективности применения интервальной нормобарической гипоксической-гипероксической тренировки (ИГГТ) в общей схеме лечения пациентов с метаболическим синдромом. Отмечалась устойчивая тенденция к снижению уровня артериального давления относительно исходных данных, причем достоверное снижение АД (как систолического, так и диастолического) происходит сразу после процедуры. Происходит модификация пищевого поведения, заключающаяся в снижении гиперфагической реакции на стресс, устранении синдрома ночной еды. Гипоксия, как один из видов адаптационных воздействий на организм даже в мягком интервальном режиме не только позволяет снизить стрессовое воздействие на организм редуцированных диет, но и оказывает позитивное влияние на липидный спектр крови (тенденция к снижению уровня общего холестерина и ЛПНП) и уровень глюкозы. Установлено, что пусковым механизмом в реализации метаболических эффектов является способность гипоксических тренировок оказывать стрессиницирующее действие, активизирующее формирование процессов адаптогенеза, энергетическое обеспечение которых осуществляется

через оптимизацию инсулиновой регуляции обмена углеводов и липидов за счет улучшения гормонально-рецепторных взаимодействий [34].

В результате гипокситерапии отмечена нормализация вегетативной регуляции и возрастание энергетического потенциала нейронов, что способствовало уменьшению уровня нервно-эмоционального напряжения у пациентов с нейро-циркуляторной дистонией [26,71], что видимо является следствием увеличения синтеза эндогенных β -эндорфинов и других опиоидных пептидов [67]. Позитивный эффект применения различных видов гипокситерапии у больных нейро-циркуляторной дистонией отметили ряд авторов, сделав вывод, что основное значение в механизмах возрастания гипоксической резистентности организма имеет оптимизация вегетативной регуляции функций организма, в частности ослабление избыточных симпатических влияний [2,67,369].

Гипотензивный эффект гипокситерапии, полученный при проведении ряда исследований, обусловлен дилатацией сосудов и уменьшением периферического сосудистого сопротивления в результате адаптивной перестройки барорецепторов сонных артерий, усиления депрессорной и вазомоторной функций барорефлекса [3,26]; изменением содержания в крови биологически активных веществ, влияющих на величину артериального давления [3,6]; увеличением в крови во время гипоксических сеансов концентрации метаболитов, оказывающих непосредственное влияние на стенку артериальных сосудов, т.е. усиливающих метаболическую регуляцию сосудистого тонуса; повышением эластичности стенки сосудов вследствие увеличения возможности гладкомышечных и эпителиальных клеток [3,6,26]. Большинство из указанных механизмов не только обеспечивают гипотензивное действие, но и способствуют улучшению коронарного кровотока и диастолической функции сердца, купированию ангинозных болей [26].

На основании вышеизложенного понятно, что наступление менопаузы является тем стрессорным моментом в жизни женщины, когда начинают развиваться не только вегетососудистые и психо-эмоциональные нарушения, снижающие качество жизни женщины, но и крайне неблагоприятные клиничко-метаболические и сердечно-сосудистые изменения, приводящие в итоге к развитию поздних обменных нарушений, и прежде всего, ишемической болезни сердца и сахарного диабета. Именно в этот момент крайне важно вмешательство для улучшения общего состояния, повышения качества жизни, профилактики болезней старости [102].

Учитывая вышеперечисленные эффекты нормобарической и гипобарической гипокситерапии, выявленные в результате экспериментальных и клинических исследований, в нашей работе мы решили оценить эффекты воздействия немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии, как самостоятельного способа, так и в комплексе с менопаузальной гормональной терапией, на клинический статус женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе, на показатели гормонального, углеводного и липидного обмена, а также функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у данной категории пациенток.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В соответствии с целью настоящего исследования и для решения поставленных в работе задач, на базе женской консультации ГАУЗ Оренбургская областная клиническая больница №2 в период с 2006 по 2012 год проведено обследование 915 женщин в возрасте 45-58 лет (средний возраст $51,8 \pm 4,6$ года) с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической 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 (таблица 1) 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. 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 в качестве причин оперативного вмешательства были: 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.

Достаточный период продолжительности постменопаузы не менее 3 лет после проведенного оперативного вмешательства у пациенток с хирургической менопаузой позволял исключить неоднородность в исследуемых группах несмотря на различный объем гистерэктомии (в придатками, без придатков, или с сохранением одного яичника). Причинами оперативных вмешательств были доброкачественные гинекологические заболевания.

Критерии включения:

- естественная или хирургическая менопауза (возраст от 45 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/м²;
- снижение ХС ЛПВП < 1,29 ммоль/л;
- повышение артериального давления, возникшее в течение менопаузального перехода: САД > 130 мм рт. ст., или ДАД > 85мм рт. ст.;
- НТГ, нарушенный уровень глюкозы натощак, базальная гиперинсулинемия;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании;
- отсутствие противопоказаний для проведения планируемой терапии.

Критерии исключения:

- являющиеся общепринятыми противопоказаниями для гипобаротерапии (п.2.3);
- противопоказания к менопаузальной гормональной терапии;
- фибромиома матки;
- онкологические заболевания, в том числе и в анамнезе;
- гиперпластические процессы эндометрия;

Критерии досрочного исключения пациентов из числа участников:

- возникновение выраженных побочных реакций проводимой терапии

После проведенного обследования для соответствия критериям включения/исключения в исследование, пациентки в зависимости от вида

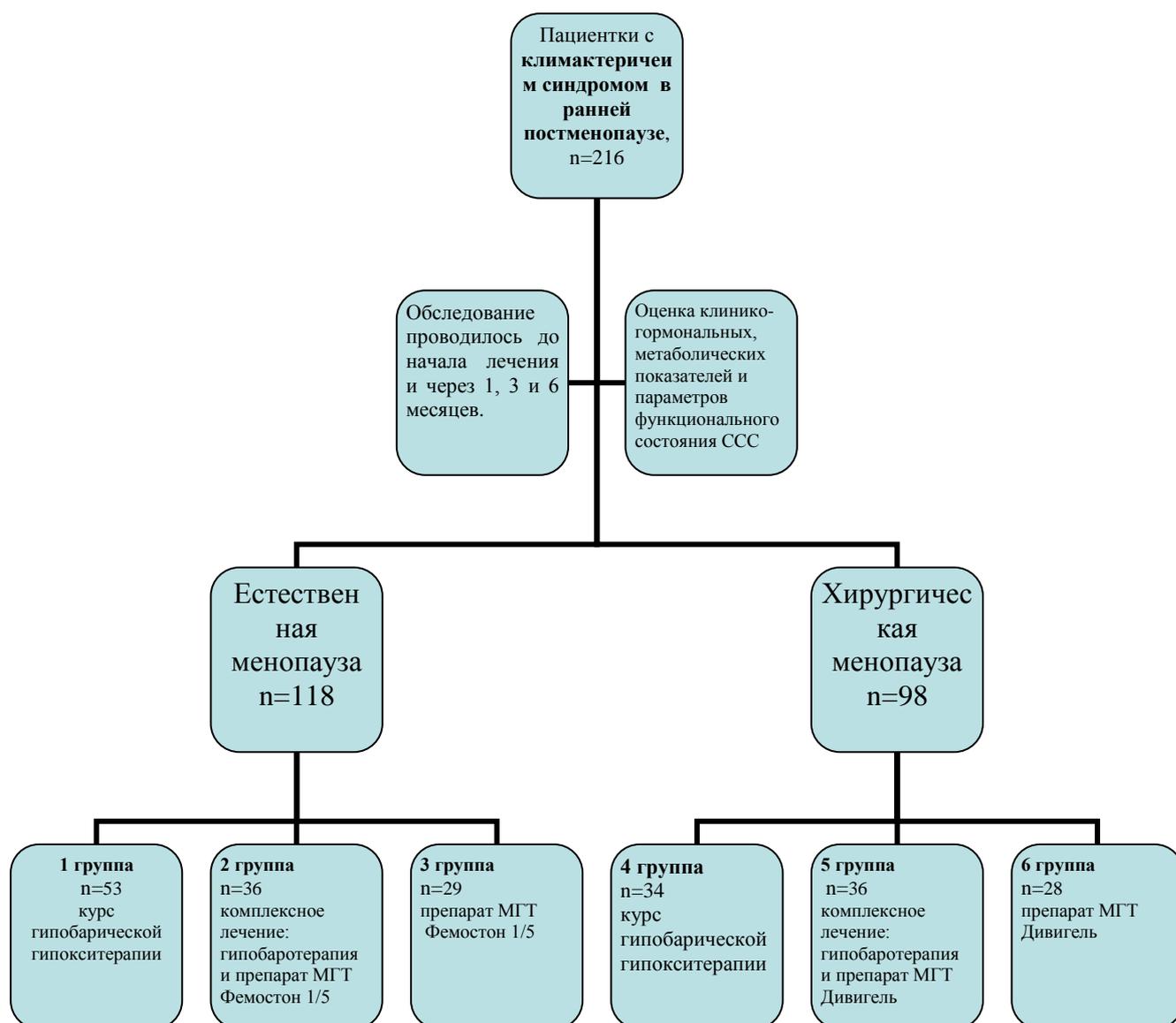
менопаузы (естественной или хирургической) были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел и разделены соответственно на 3 подгруппы при каждом виде менопаузы, и им был рекомендован соответствующий вид лечения:

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 17β -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 [96]. 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 [96].

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 курс гипобарической гипокситерапии и прием препарата менопаузальной гормональной терапии 17β-эстрадиол 1мг с дидрогестероном 5 мг («Фемостон 1/5») в течение 6 месяцев наблюдения. Прием препарата

пациентки начинали одновременно с началом курса гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1».

3-я группа – 29 пациенток с естественной менопаузой, получавшие препарат менопаузальной гормональной терапии 17 β -эстрадиол 1мг с дидрогестероном 5 мг («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 метода гипобарической гипокситерапии и препарат менопаузальной гормональной терапии 17 β -эстрадиол 1 мг трансдермально ежедневно («Дивигель», ORION CORPORATION, Финляндия) в течение 6 месяцев. Применение препарата пациентки начинали одновременно с началом курса гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1» и продолжали в течение 6 месяцев наблюдения.

6-я группа - 28 пациенток с хирургической менопаузой, получавшие препарат менопаузальной гормональной терапии 17 β -эстрадиол («Дивигель») трансдермально в течение 6 месяцев наблюдения.

В течение наблюдения оценивалась клиническая эффективность используемых методов лечения, наличие неблагоприятных эффектов и осложнений, влияние проводимого лечения на показатели ряда гормонов, параметров углеводного и липидного обмена, и показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Эффективность лечения определяли по уменьшению выраженности симптомов климактерического синдрома в динамике лечения по заполняемой пациентками таблице расчета ММИ, проводилось сравнение с соответствующими показателями ММИ до лечения.

Таблица 1 - Клинико-метаболическая характеристика обследованных пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Характеристики	Пациентки с естественной менопаузой, n=118			Пациентки с хирургической менопаузой, n=98		
	1 группа, n=53	2 группа, n=36	3 группа, n=29	4 группа, n=34	5 группа, n=36	6 группа, n=28
Средний возраст	54,3±3,2	53,1±4,2	53,8±3,6	51,8±2,2	52,1±1,5	50,8±1,2
Средняя продолжительность постменопаузы	3,1±1,2	3,4±1,7	2,8±1,4	3,1±1,6	2,7±1,3	2,9±1,5
Возраст на момент наступления менопаузы	50,3±2,2	50,1±1,7	50,8±2,4	47,7±1,6	48,3±2,2	48,6±2,1
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	53,2±6,2	49,6±5,1	54,1±6,5	55,6±7,1	56,9±7,7	55,8±5,6
ИМТ, кг/м ²	31,5±3,1	30,9±2,9	31,9±4,1	32,5±3,1	32,5±4,3	33,5±3,8
Систолическое АД	134,8±9,2	132,8±8,5	136,8±10,2	135,8±8,4	134,5±9,3	135,8±7,9
Диастолическое АД	83,6±7,3	82,6±7,1	84,5±7,9	84,6±6,3	83,6±7,3	85,6±7,6
Холестерин, ммоль/л	6,23±0,33	6,34±0,28	6,15±0,24	6,39±0,21	6,37±0,21	6,32±0,19
Гликемия натощак, ммоль/л	6,32±0,97	6,27±0,88	5,98±1,07	6,41±0,95	6,35±0,87	6,12±0,92

Примечание: различия между группами $p > 0,05$

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

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы исследования

У больных регистрировали: возраст, профессию, семейное положение, данные анамнеза (соматический, акушерско-гинекологический, семейный), данные общего осмотра, измерения роста, веса, артериального давления;

заболевания женских половых органов; сопутствующие заболевания, наследственность, жалобы и клинические проявления менопаузы.

Антропометрическое исследование было выполнено у всех обследуемых (измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер). Для оценки массы тела был использован индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. Согласно критериям ВОЗ (1998), при ИМТ равном 25–30 кг/м² диагностировали предожирение, при ИМТ равном 30–35 кг/м² ожирение I степени, при ИМТ 35–40 кг/м² ожирение II степени, а при ИМТ более 40 кг/м² – ожирение III степени. Для определения типа распределения жировой ткани было использовано отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Значения ОТ/ОБ равные или превышавшие 0,85, рассматривали как показатель «абдоминального», «андроидного» типа распределения жировой клетчатки, а величину ОТ/ОБ менее 0,85 – как показатель «гиноидного» типа распределения жировой клетчатки. По критериям IDF [217] рекомендуется считать показателем абдоминального ожирения окружность талии более 80 см у женщин европейского происхождения.

Измерение артериального давления. Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) измеряли методом Короткова на правой руке после 5-минутного отдыха при каждом обследовании не менее 3 раз с расчетом среднего значения.

Состояние молочных желез оценивали при опросе, пальпации и маммографии; проводилось УЗИ органов малого таза (Алоса 4000) для исключения противопоказаний к планируемой терапии.

2.2.2. Определение модифицированного менопаузального индекса (ММИ)

Использован метод расчета менопаузального индекса, предложенный в 1959 г. Курретман и известный в модификации Уваровой Е.В. [95] (таблица 2). Этот метод позволяет получить более полную характеристику синдрома с четким выделением нейро-вегетативных, психо-эмоциональных нарушений, что имеет особое значение для оценки эффекта проводимого лечения.

Таблица 2 - Определение модифицированного менопаузального индекса (Курретман, Уварова Е.В.)

Симптомы	1 балл	2 балла	3 балла
Нейро-вегетативные			
Повышение АД (мм.рт.ст.)	140\90 – 150\90	150\90 – 160\90	160\100
Понижение АД (мм.рт.ст.)	100\70	100\70	90\60
Головная боль	Редко	Часто	Постоянная
Вестибулопатии	+	++	+++
Приступы сердцебиения в покое	1-2 раза в неделю	1-2 раза в неделю	1-2 раза в неделю
Плохая переносимость высокой температуры	+	++	+++
Зябкость, ознобы	+	++	+++
Чувство «онемения, ползания мурашек»	После переноса тяжестей	В ночное время	Постоянно
Дермографизм	Белый	Красный нестойкий	Красный стойкий
Сухость кожи	Шелушение	Кератоз	Трещины
Потливость	+	++	+++
Наклонность к отекам	Пастозность лица и конечностей	Отеки конечностей к вечеру	Постоянно выраженные отеки
Аллергические реакции	Ринит	Крапивница	Отек Квинке

Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	Утром	К вечеру	Постоянная
Нарушение сна	Трудно засыпать	Прерывистый сон	Бессонница
Приливы жара, за 24 часа	10	10-20	20
Приступы удушья, в неделю	1-2 раза	1-2 раза	1-2 раза
Симпато-адреналовые кризы	1-2 раза в месяц	1-2 раза в месяц	1-2 раза в месяц
Обменно-эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Изменение функции щитовидной железы	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Дисгормональная гиперплазия молочных желез	Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы фиброаденоматоза
Боли в мышцах, суставах	Редкие	Периодами	Постоянные
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психо-эмоциональные			
Снижение работоспособности, утомляемость	После легкой физической работы	После легкой умственной работы	Пробуждение с чувством усталости
Рассеянность, ослабление памяти	+	++	+++
Раздражительность, плаксивость	+	++	+++
Расстройство аппетита	Повышение	Снижение	Отсутствие
Навязчивые мысли, состояния, действия	Мнительность	Беспричинный страх	Мысли о самоубийстве
Преобладающее настроение	Неуравновешенное	Депрессия	Меланхолия

Нарушение полового влечения	Снижение	Отсутствие	Повышение
-----------------------------	----------	------------	-----------

Каждый из отдельных симптомов оценивался в зависимости от степени выраженности в баллах от 0 до 3. Выделенные симптомокомплексы оценивались по группам. Значение нейро-вегетативного симптомокомплекса до 10 баллов соответствует отсутствию клинических проявлений, 10-20 баллов - слабая степень, 21-30 - средняя, свыше 30 - тяжелая форма синдрома [95].

Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения оценивались: в пределах 1-7 баллов - слабая степень, 8-14 - средняя, свыше 14 - тяжелая форма заболевания.

Эффект от лечения расценивался как положительный при достаточно быстром снижении указанных значений, неполный - при замедленном, отрицательный - при отсутствии снижения.

2.2.3. Лабораторные методы исследования проводились в лаборатории ООО «Клиника промышленной медицины» ООО «ГазпромДобыча Оренбург» (зав. лабораторией Александрова И.А.), г. Оренбург.

2.2.3.1. Исследование показателей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, ДГЭА-с, гормонов щитовидной железы проводилось по данным уровней гонадотропных и периферических стероидных гормонов в плазме крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E₂), ДГЭА-с, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4).

Исследование уровня гормонов производилось методом иммуноэлектрохемилюминесценции на аппарате «ELECSIS 1010» (Швейцария). Результаты выражались в международной системе СИ: ФСГ - МЕ/мл, ЛГ - МЕ/мл, E₂ - пг/мл, ДГЭА-с – мкг/дл, ТТГ – мМЕ/л, св. Т4 – нмоль/л. Забор крови производился в утренние часы натощак до начала лечения и через 1, 3 и 6 месяцев.

Таблица 2.1 - Концентрация гормонов в крови женщин в постменопаузе (Руководство по эндокринной гинекологии под руководством Е.М.Вихляевой, 1998) [95]

Гормон	Концентрация
ФСГ, МЕ/мл	41,9 (32,7 – 53,8)
ЛГ, МЕ/мл	46,0 (39,5 – 53,9)
Эстрадиол, пг/мл	82 (51 – 133)
ТТГ, мМЕ/мл	2,4 (1,9 – 3,1)

Таблица 2.2 - Концентрация уровня ДГЭА-с (мкг/дл) у женщин в зависимости от возраста лаборатории ООО «Клиника промышленной медицины» ООО «ГазпромДобыча Оренбург» (зав. лабораторией Александрова И.А.)

Возраст	Средние значения норм (мкг/дл)	Границы (мкг/дл)
10-14 лет	168	54,4-255
15-19 лет	140	66,6-306
20-24	236	158-412
25-34	183	98,0-315
35-44	161	60,8-338
45-54	121	35,4-253
55-64	76,7	18,9-205
65-74	64,6	9,4-246
>75 лет	60,9	12,0-154

2.2.3.2. 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 (методом иммуноэлектрохемилюминесценции на аппарате «ELECSIS 1010» (Швейцария)). Были использованы критерии диагностики НТГ и СД, предложенные Комитетом экспертов ВОЗ (1980, 1985, 1999, пересмотр 2006). Чувствительность периферических тканей к инсулину оценивали непрямым методом по концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, которые определяли в плазме венозной крови натощак. Концентрация ИРИ в плазме крови утром натощак более 12,5мкМЕ/мл свидетельствует о наличии гиперинсулинемии. Критерием метаболического синдрома считают

концентрацию С-пептида более 1,2 нмоль/л натощак. Концентрацию глюкозы крови натощак более 5,5 ммоль/л расценивают как гипергликемию, а более 6,7 ммоль/л – как сахарный диабет [55].

Для оценки действия инсулина рассчитывали гликемический индекс (индекс Саго) 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.

Определение функциональной активности β-клеток (ФАБ) и индекса инсулинорезистентности (ИИР) у обследованных больных проводили по методу НОМА (homeostasis model assessment), предложенному D.R. Matthews и соавт. [1985]. Состояние ФАБ оценивали по формуле, предложенной D.M. Matthews и соавт. [1985]:

$$\text{ФАБ} = \frac{20 \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5}$$

Степень выраженности инсулинорезистентности определяли по индексу или коэффициенту инсулинорезистентности, рассчитанному по формуле, предложенной D. M. Matthews и соавт. [1985], где

$$\text{ИИР} = \frac{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

НОМА >2,5-2,7 считается признаком инсулинорезистентности.

2.2.3.3. Исследование липидного спектра крови. Состояние липидного профиля оценивали по общепринятым показателям, характеризующим обмен липидов в организме: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА).

Определение ОХС, ХС ЛПВП, ТГ производилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas integra 400 plus» (Швейцария).

Расчет ИА проводился по формуле [Климов А.Н., 1977]:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$$

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.

2.2.4. Инструментальные методы исследования проводились на базе отделения функциональной диагностики ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2 (главный врач д.м.н. Колесников Б.Л.).

2.2.4.1. Электрокардиографическое исследование больным выполнялось в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе «Shiller» (Швейцария). Для проведения ЭКГ-мониторирования и исследования variability сердечного ритма (BCP) использовали аппаратно-компьютерный комплекс суточного мониторинга ЭКГ «Кардиотехника-4000» (АОЗТ «Инкарт», Санкт-Петербург) с расчетом временных и спектральных параметров BCP. Для оценки BCP определялись следующие показатели: SDNN (мс) - стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR (отражает суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения); SDANN (мс) - стандартное отклонение средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени, которое позволяет оценить изменения ЧСС циклически с периодом более 5 минут; PNN50 (%) - доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс (показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим); RMSSD (мс) - среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR (показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции). Спектральный анализ проводили на коротких 5-минутных участках ЭКГ при помощи быстрого преобразования Фурье. Оценивали следующие показатели: VLF - мощность в диапазоне очень низких частот (мс²) 0,003-0,04 Гц - отражает влияния

терморегуляторной, периферической моторной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем; LF - мощность в диапазоне низких частот (мс^2) 0,04-0,15 Гц - отражает симпатические влияния на сердце; HF - мощность в диапазоне высоких частот (мс^2) 0,15—0,4 Гц - характеризует парасимпатические влияния на сердце; LF/HF - показатель симпатико-парасимпатического баланса.

2.2.4.2. Допплерэхокардиография (проводилась ассистентом кафедры госпитальной терапии к.м.н. Вдовенко Л.Г.) на аппарате «Vivid-3» по общепринятой методике в В- и М- режимах с расчетом в М - режиме по формуле Teicholz следующих параметров: определяли конечные диастолические размер и объем (КДР и КДО), конечные систолические размер и объем (КСР и КСО), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ в граммах) рассчитывали по формуле, предложенной R. Devereux и N. Reichek (1977): $\text{ММЛЖ} = 1.04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3) - 13,6$

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, в $\text{г}/\text{м}^2$): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{BSA}$. За нормальные значения ИММЛЖ принимали показатели менее $95 \text{ г}/\text{м}^2$ для женщин обследуемого возраста.

Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ определяли следующим способом: $\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}$.

Систолическую и насосную функцию ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ в %) и проценту укорочения передне-заднего размеров миокарда левого желудочка в систолу ($\% \Delta S$ в %). Рассчитывали ударный объем (УО) в мл, минутный объем кровообращения (МОК) в мл/мин.

Параметры диастолической функции ЛЖ определяли на импульсной кривой трансмитрального кровотока с измерением максимальной скорости раннедиастолической волны E, максимальной скорости позднедиастолического наполнения в систолу предсердий волны A, 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).

2.2.4.3. 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). В зависимости от показателя степени ночного снижения ДАД (СНС ДАД) выделяли типы профиля АД: дипперы (dippers) — СНС ДАД от 10% до 20%; нондипперы (nondippers) — СНС ДАД от 0 до 10%; найтпикеры (nightpeakers) — СНС ДАД ниже 0; гипердипперы (overdippers) — СНС ДАД более 20%.

2.2.5. 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 M , средняя величина квадратичного отклонения E , 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 χ^2 – квадрат. Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ (95% уровень достоверности).

2.3. Отбор пациенток для проведения курса гипобарической гипокситерапии

Согласно методическим рекомендациям МЗ РСФСР (1989) с целью выявления противопоказаний к гипобарической гипокситерапии и уточнения диагноза все пациентки проходили следующее обследование: клинический осмотр, общий анализ крови и мочи, рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа, осмотр невропатолога, отоларинголога, окулиста, стоматолога, электрокардиографию в 12 общепринятых отведениях.

Допуск к гипобарической гипокситерапии осуществляла отборочная комиссия, в состав которой входили: ведущий специалист в соответствующей области медицины, заведующий бароотделением и баротерапевты, которые знакомились с пациентами и представленными результатами медицинского обследования. При отборе пациентов к гипобарической гипокситерапии использовался следующий список противопоказаний:

- 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.

2.4. Средства, режим и организация курса гипобарической гипокситерапии

Гипобарическая гипокситерапия проводилась с помощью первой отечественной медицинской вакуумной установки – барокамеры «Урал-1», 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 [67,68]. Барокамера состоит из металлического корпуса, систем вакуумирования и кондиционирования, размещенных в отдельном помещении и обеспечивающих дозированное разрежение воздуха в барокамере, а также системы управления. Технические параметры барокамеры следующие; объем 134 куб. м, диаметр корпуса 3200 мм, количество мест 30, рабочее давление при проведении сеанса в барокамере до $6,1 \cdot 10^4$ Па (460 мм рт.ст.0, расход вентиляционного воздуха на одного человека 15 куб. м\ч , установленная мощность 70 кВт, потребляемая

мощность 45 кВт, расход воды 4,2 куб.м\ч. Масса барокамеры 25000 кг, длина корпуса 17000мм, материал нержавеющей сталь 12+18НЮТ.



Для обеспечения комфортных условий пациентов в барокамере установлены 27 авиационных кресел с регулируемым наклоном спинок и 5 медицинских кушеток.

Корпус лечебного отсека снабжен с обеих сторон иллюминаторами диаметром 500мм. В торцах барокамеры, а также между лечебным отсеком и шлюзом установлены вакуумные двери, открывающиеся наружу. Барокамера снабжена шлюзом, позволяющим в случае необходимости войти в барокамеру во время сеанса или выйти из нее, не мешая пациентам. В шлюзе оборудованы два туалетных помещения, оснащенных водопроводом и канализацией.

Корпус барокамеры снабжен двумя предохранительными клапанами, предотвращающими понижение давления ниже 400 мм рт.ст. Системы вакуумирования и кондиционирования обеспечиваются насосами ВВН-12 и кондиционерами УКВ-2, системой трубопроводов из нержавеющей стали, запорно-регулирующей арматурой и контрольно-измерительной аппаратурой.

Системы обеспечивают скорость «подъема» и «спуска» от 2 до 10 м\с. Управление ими – ручное, осуществляется с пульта оператора. Система управления состоит из пульта оператора, пульта врача внутри барокамеры, шкафов управления насосами, релейного электропитания.

Кислородная система состоит из баллонов с газообразным сжатым медицинским кислородом, размещенных вне барокамеры, запорной арматуры, кислородных манометров, редукторов, трубопроводов и комплекса кислородного прибора коллективного пользования КП\56 с кислородными масками внутри барокамеры.

В результате всесторонних исследований [2,3,67,110] была отработана следующая методика гипобарической гипокситерапии: курс состоял из 22 трехчасовых 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.

Глава 3. Влияние различных вариантов лечения: гипобарической гипокситерапии, менопаузальной гормональной терапии и комплексного лечения на клиническую картину климактерического синдрома у женщин с естественной и хирургической менопаузой

В главе 1 приведены данные, свидетельствующие о положительном влиянии интервальных гипоксических тренировок на психофизиологический статус пациенток с климактерическим синдромом, эффективным применение гипокситерапии при лечении ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем исследования, посвященные изучению влияния гипобарической гипоксии на клинические проявления климактерического синдрома не проводились. На данном этапе работы нами впервые проведено исследование влияния гипобарической гипокситерапии, как в виде самостоятельного метода лечения, так и в комплексе с менопаузальной гормональной терапией, на клиническую картину климактерического синдрома у пациенток с естественной и хирургической менопаузой, включающее оценку клинического статуса, переносимости сеансов и курса гипобарической гипоксии.

3.1. Сравнительный анализ клинического исследования пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Клиническое открытое проспективное рандомизированное исследование проведено на базе женской консультации ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2 у 216 пациенток в возрасте 47-58 лет (средний возраст $53,8 \pm 4,2$ года) с климактерическим синдромом средней и тяжелой степени. Из них 118 – пациенток с естественной менопаузой и 98 – с хирургической. 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 в качестве причин оперативного вмешательства были: 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.

Распределение исследуемых по уровню образования было следующим: высшее образование имели 68 (57,6%) пациенток с естественной менопаузой, 44 (44,9%) – с хирургической ($p<0,05$); среднее - 50 (42,4%) женщин с естественной, 54 (55,1%) – с хирургической менопаузой ($p<0,05$). На момент обследования были замужем 93 (78,8%) женщины с естественной менопаузой и 81 (82,7%) с хирургической ($p>0,05$).

Менструальная функция: своевременное наступление менархе (от 11 до 14 лет) отмечено у 105 (88,9%) больных с естественной менопаузой и у 82 (83,7%) с хирургической ($p>0,05$). У 14 (11,1%) женщин с естественной менопаузой и 16 (16,3%) с хирургической выявлено позднее менархе (от 15-18 лет). Нарушения становления ритма менструаций отмечали 29 (24,6%) пациенток с естественной и 32 (32,7%) с хирургической менопаузой ($p<0,05$). В анамнезе нарушения менструальной функции выявлены у 46 (38,9%) пациенток с естественной, у 63 (64,3%) с хирургической менопаузой ($p<0,05$).

На момент обследования больные находились в состоянии ранней постменопаузы продолжительностью от 2 до 7 лет, средняя продолжительность которой составила $3,2\pm 1,9$ г. Возраст наступления менопаузы - $49,6\pm 1,2$ года у пациенток с естественной менопаузой, $47,3\pm 2,4$ года – у женщин с хирургической менопаузой ($p<0,05$).

Репродуктивный анамнез. В группе женщин с естественной менопаузой у 113 (95,8%) пациенток в анамнезе имелись беременности, у 110 (97,8%) - роды. У 104 (88,1%) женщин в анамнезе имели место более 1 медицинского аборта. В группе пациенток с хирургической менопаузой беременности в анамнезе констатированы у 96 (97,9%) женщин, роды у 94 (95,9%). У 93 (94,9%) больных в анамнезе имели место 1 и более медицинских аборт. Достоверных различий между исследуемыми пациентками с естественной и хирургической менопаузой в особенностях репродуктивного анамнеза не выявлено.

Гинекологический анамнез. Как видно из таблицы 3, у обследованных пациенток выявлены следующие ранее перенесенные гинекологические заболевания. У женщин с хирургической менопаузой достоверно чаще встречались такие гинекологические заболевания, как миома матки, воспалительные заболевания придатков матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, доброкачественные опухоли яичников, которые и явились основными причинами оперативного вмешательства.

Таблица 3 - Перенесенные гинекологические заболевания у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Заболевания	Естественная менопауза n=118	%	Хирургическая менопауза, n=98	%
Миома матки	24	20,3%	59	60,2%
Эндометриоз	12	10,2%	18	18,4%
Воспалительные заболевания придатков матки	85	72%	89	90,8%
Кольпит	105	88,9%	96	97,9%
Нарушения менструального цикла	46	38,9%	63	64,3%
Патология шейки матки	115	97,5%	93	94,9%
Доброкачественные опухоли яичников	12	10,2%	15	15,3%
Гиперпластические процессы эндометрия	49	41,5%	89	90,8%

Как видно из таблицы 4, при естественной менопаузе преобладали среднетяжелые формы (67% 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.

Таблица 4 - ММИ у женщин с естественной и хирургической менопаузой

Степень тяжести ММИ	Естественная менопауза, n=118		Хирургическая менопауза, n=98	
	Количество пациенток	ММИ, баллы $M \pm m$	Количество пациенток	ММИ, баллы $M \pm m$
Средняя (34-58 баллов)	79 (67%)*	$55,3 \pm 3,9$	45 (46%)*	$57,9 \pm 2,1$
Тяжелая (более 58 баллов)	39 (33%)*	$65,1 \pm 5,3$	53 (54%)*	$69,2 \pm 4,7$
Всего	118	$50,3 \pm 4,4$	98	$53,5 \pm 4,2$

Примечание: * $p < 0,05$

Из таблицы 5 видно, что жалобы на головную боль, изменение настроения, депрессию, раздражительность, ослабление памяти, навязчивые мысли, нарушение полового влечения чаще встречались у пациенток с хирургической менопаузой.

Таблица 5 - Характеристика симптомов менопаузального синдрома у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Симптомы	Естественная менопауза n=118	Хирургическая менопауза n=98
----------	------------------------------	------------------------------

	Количество пациенток	%	Количество	%
Нейро-вегетативные				
Повышение АД (мм.рт.ст.)	115	97,5%	98	100%
Головная боль	105	88,9%	98	100%
Вестибулопатии	68	57,6%	83	84,7%
Приступы сердцебиения покое	115	97,5%	93	94,9%
Плохая переносимость высокой температуры	102	86,4%	92	93,9%
Зябкость, ознобы	108	91,5%	97	98,9%
Чувство «онемения, ползания мурашек»	97	82,2%	94	95,9%
Сухость кожи	85	72%	88	89,8%
Потливость	113	95,7%	98	100%
Наклонность к отекам	105	88,9%	81	82,6%
Повышенная возбудимость	107	90,7%	95	96,9%
Сонливость	27	22,9%	31	31,6%
Нарушение сна	111	94%	98	100%
Приливы жара	118	100%	98	100%
Симпато- адреналовые кризы	64	54,2%	57	58,2%
Обменно-эндокринные				
Ожирение	109	92,4%	96	97,9%
Изменение функции щитовидной железы	58	49,2%	69	70,4%
Сахарный диабет	5	4,2%	8	8,2%
Дисгормональная гиперплазия молочных желез	8	6,8%	4	4%
Боли в мышцах, суставах	106	98,8%	98	100%
Жажда	19	16,1%	22	22,5%
Атрофия слизистой влагалища	62	52,5%	76	77,6%

Психо-эмоциональные				
Снижение работоспособности, утомляемость	112	94,9%	98	100%
Рассеянность, ослабление памяти	103	87,3%	98	100%
Раздражительность, плаксивость	94	79,7%	98	100%
Расстройство аппетита	96	81,4%	77	78,6%
Навязчивые мысли, состояния, действия	82	69,5%	95	96,9%
Нарушение полового влечения	81	68,6%	87	88,8%

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.

Психоэмоциональный 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 ($p < 0,05$).

Из таблицы 6 видно, что среди заболеваний экстрагенитальной системы у обследованных женщин наиболее часто встречалась артериальная гипертония (79,7% у пациенток с естественной менопаузой и 91,2% при хирургической менопаузе), и было отмечено ее преобладание в группе пациенток с хирургической менопаузой ($p < 0,05$). Диагноз климактерической миокардиодистрофии также чаще присутствовал у пациенток с хирургической менопаузой (18 женщин -18,4%) в отличие от естественной (15 человек-12,7%) ($p < 0,05$).

Таблица 6 - Структура экстрагенитальной патологии у обследованных женщин с естественной и хирургической менопаузой

Нозологическая форма	Естественная менопауза, 118		Хирургическая менопауза, 98	
	Количество пациенток	%	Количество пациенток	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Артериальная гипертония	94	79,7%	90	91,2%
Климактерическая миокардиодистрофия	15	12,7%	18	18,4%
Заболевания органов дыхания				
Хронический бронхит	9	7,6%	7	7,1%
Бронхиальная астма	10	8,5%	11	11,2%
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Желчнокаменная болезнь	21	17,8%	25	25,5%
Хронический панкреатит	19	16,1%	13	13,3%
Заболевания опорно-двигательного аппарата				
Остеохондроз позвоночника	102	86,4%	91	92,9%
Заболевания эндокринной системы				
Ожирение	109	92,4%	94	95,9%
Сахарный диабет	5	4,2%	8	8,2%
Субклинический гипотиреоз	22	18,6%	27	27,6%
Аутоиммунный тиреоидит	8	6,8%	4	4%
Заболевания мочевыделительной системы				
Заболевания мочевыделительной системы	24	20,3%	29	29,6%
Заболевания нервной системы				
Дисциркуляторная энцефалопатия	22	18,6%	18	18,4%

Ожирение встречалось практически одинаково у пациенток в группах с естественной (92,4%) и хирургической менопаузой (95,9%) ($p > 0,05$).

Среди пациенток с естественной менопаузой у 5 (4,2%) имел место сахарный диабет, среди женщин с хирургической менопаузой у 8 (8,2%) ($p < 0,05$), что определяет более тяжелое течение климактерического синдрома.

При сборе соматического анамнеза и анализе показателей уровня ТТГ и свободного Т4, отмечался высокий уровень встречаемости заболеваний щитовидной железы у женщин в постменопаузе: 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%), но включенные в исследование пациентки не получали терапии препаратами L-тироксина.

Жалобы на болевой синдром в костно-мышечной системе пациентки с хирургической менопаузой предъявляли чаще, чем с естественной, так как явления остеопении и остеопороза развиваются быстрее в случаях хирургической менопаузы, соответственно патология опорно-двигательного аппарата была диагностирована у них чаще: 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%, а 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 $r = 0,73$, $p = 0,031$). Так, у пациенток, имеющих сочетанную экстрагенитальную патологию, тяжелые формы климактерического синдрома встречались достоверно чаще, чем

у пациенток, не имеющих общесоматических заболеваний, либо имеющих одно заболевание с легким течением.

67 женщин с естественной (56,8%) и 70 (71,4%) с хирургической менопаузой сообщили о появлении одного, либо нескольких новых экстрагенитальных заболеваний с наступлением менопаузы.

3.2. Переносимость сеансов и курса гипобарической гипокситерапии

В процессе лечения на организм пациенток действовали два основных фактора. Один из них – пониженное барометрическое давление, другой фактор – уменьшенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе. Так, установлено, что 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_2 во вдыхаемом воздухе, что выполнялось для формирования плавной адаптации с целью снижения числа негативных реакций и увеличения эффективности лечения.

В среднем количество сеансов на одного больного в курсе гипобарической гипокситерапии составило $20,9 \pm 0,23$. Все пациентки переносили сеансы гипобарической гипокситерапии вполне удовлетворительно.

Вместе с тем имеется ряд негативных реакций в процессе гипоксической терапии, которые можно разделить на 2 группы. В первую группу входят реакции, которые могут возникать в течение всего периода адаптации, во вторую – те, которые наблюдаются в период со 2-3 по 5-7 сеансы.

К первой группе таких реакций относится кратковременное чувство заложенности в ушах во время «подъема» и «спуска», быстро проходящее после глотательных движений или широкого открывания рта. Другой реакцией было ощущение нехватки воздуха, проходящее после 2-3 глубоких вдохов. Это ощущение отмечалось обычно в первые дни после выхода на «плато» и возникало

не чаще 2-3 раз за сеанс, проходя у большинства пациенток к концу адаптации. Такая симптоматика при проведении адаптационной терапии была описана ранее [6,7,110].

Вторая группа реакций включала в себя слабые головокружения, слабость и сонливость, умеренные головные боли, которые имели эпизодический характер и проходили самостоятельно, без назначения медикаментозной терапии.

Наблюдаемые негативные реакции у исследуемых лиц в процессе баротерапии носили эпизодический характер, встречались не чаще, чем у других категорий больных, не требовали назначения корригирующей терапии и проходили самостоятельно. Описанная симптоматика является, скорее всего, клиническими проявлениями первой стадии срочной, но несовершенной адаптации [62,63,64,110], неотъемлемым компонентом которой является стресс-реакция со всеми её проявлениями (увеличение концентрации катехоламинов, кортикостероидов, сахара в крови, повышением содержания инсулина в крови и др.), мобилизация функциональных резервов, выраженное увеличение распада структур («цена адаптации»), которая сопровождается зачастую деятельностью организма на пределе его физиологических возможностей и может служить предпосылкой превращения адаптации в болезнь. Однако периодический характер гипоксического воздействия обеспечивает плавный, постепенный переход срочной адаптации в долговременную, что, в конечном итоге, уменьшает стресс-реакцию и формирует устойчивую адаптацию [64].

3.3.1 Влияние различных вариантов лечения на клиническую картину климактерического синдрома у женщин с естественной менопаузой

Изменения в самочувствии пациентки первой группы начали ощущать в течение первой недели курса гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1», эффект становился более выраженным по мере увеличения курса лечения. У 14 пациенток первой группы (26,4%) улучшение самочувствия отмечалось только после завершения курса лечения в барокамере. К концу курса

гипобарической гипокситерапии клинический эффект проводимого лечения отмечался у 94,3% пациенток первой группы.

Применение гипобаротерапии и самостоятельно, и в комплексе с препаратом МГТ «Фемостон 1/5», уже в течение первого месяца лечения оказывало положительное воздействие на наиболее выраженные патологические проявления климактерического синдрома, такие как приливы жара и потливость, головные боли, повышение артериального давления, снижение работоспособности, повышенная утомляемость, депрессия.

При этом была выявлена следующая особенность по времени наступления и степени улучшения в клиническом статусе пациенток: чем тяжелее было состояние обследуемых и чем ярче были выражены у них нейро-вегетативные симптомы, тем раньше наступал эффект от лечения и был более выраженным. В целом, по первой группе средний срок наступления положительных сдвигов в состоянии больных на фоне проводимой терапии составил $18,4 \pm 4,3$ дня, по второй группе $14,3 \pm 5,1$ дня.

Следует отметить, что в течение лечения и наблюдения за пациентками не было выявлено серьезных побочных реакций как при проведении курса гипобарической гипокситерапии, так и при применении менопаузальной гормональной терапии.

О клинической эффективности различных вариантов лечения судили по изменениям модифицированного менопаузального индекса (таблица №7), отражающего весь симптомокомплекс менопаузальных расстройств в баллах. Модифицированный менопаузальный индекс является объективным критерием, подтверждающим положительную динамику в отношении жалоб, связанных с менопаузой.

Как в первой группе к концу курса гипобарической гипокситерапии, так и при комплексном лечении (гипобаротерапия и МГТ) и в результате применения

только менопаузальной гормональной терапии в третьей группе пациенток установлено достоверное уменьшение показателей модифицированного менопаузального индекса, как по отдельным группам жалоб, так и в целом. При оценке модифицированного менопаузального индекса нейро-вегетативных нарушений до лечения в первой группе он составил $29,6 \pm 2,1$ балла, во второй группе $27,1 \pm 3,2$ балла, а в третьей $26,6 \pm 2,9$ балла ($p > 0,05$) (рисунок 1).

Проводимый курс гипобарической гипокситерапии в первой группе пациенток оказывал быстрое терапевтическое воздействие на патологические проявления, относящиеся к симптомокомплексу менопаузальных нарушений. Клиническая эффективность проявлялась в снижении частоты и уменьшении выраженности приливов жара, потливости у 42 (79,2%) женщин и полном устранении этого симптома у 11 (20,7%) пациенток первой группы. Приливы жара являются наиболее выраженными и тяжелыми симптомами климактерического синдрома, связаны со значительным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и значительно ухудшают качество жизни женщины. Поэтому понятно, что уменьшение частоты этого симптома и его выраженности, а затем и полное исчезновение значительно улучшило самочувствие, а, следовательно, и качество жизни пациенток.

Нарушение сна также является одной из преобладающих жалоб при климактерическом синдроме. Проявляется она либо нарушением процесса засыпания, либо прерывистым сном, либо вовсе «бессонными ночами», как отмечают больные. В результате гипокситерапии отмечена значительная редукция и этого симптома. Нормализация процесса засыпания и улучшение качества сна отметили 44 (83%) пациентки первой группы.

Приступы сердцебиения и болей различного характера в области сердца, беспокоившие 48 (90,6%) пациенток первой группы, уменьшались по мере увеличения курса гипобарической гипокситерапии, и к завершению курса уменьшились у 83% пациенток данной группы.

Уменьшилась выраженность таких симптомов, как чувство «онемения, ползания мурашек», зябкость, плохая переносимость высокой температуры у 73,6% женщин после курса лечения в барокамере.

Таблица 7 - Динамика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в результате различных вариантов лечения ($M \pm m$) у женщин с менопаузальным синдромом

Этапы исследования	Естественная менопауза (n=118)			Хирургическая менопауза(n=98)		
	1 группа гипобаротерапия n=53	2 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	3 группа МГТ n=29	4 группа гипобаротерапия n=34	5 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
ММИ нейро-вегетативных нарушений (баллы) ($M \pm m$)						
Исходно	29,6±2,1	27,1±3,2	26,6±2,9	30,5±3,2	32,9±2,2	31,6±3,5
Через 1 месяц	16,8±1,9*	14,1±1,6*	20,8±1,9*	20,8±1,9*	9,8±1,6*	21,8±2,9*
Через 3 месяца	13,4±1,6*	10,4±1,9*	18,4±1,4*	17,4±1,6*	5,4±1,8*	14,4±2,4*
Через 6 месяцев	15,2±1,8*	8,2±1,5*	13,2±2,1*	20,1±1,8*	3,2±0,8*	8,2±2,1*
ММИ – психо-эмоциональных нарушений (баллы)						
Исходно	15,9±1,23	15,1±1,51	16,9±1,34	19,9±1,8	20,3±1,3	17,3±2,1
Через 1 месяц	9,7±1,12*	7,7±1,32*	12,1±1,21*	13,3±1,5*	6,3±1,1*	15,6±1,7*
Через 3 месяца	7,2±0,98*	6,1±1,28*	7,9±0,93*	8,7±1,6*	4,2±1,4*	6,3±1,8*
Через 6 месяцев	7,5±1,13*	5,5±1,23*	7,6±1,17*	7,2±1,8*	3,5±1,1*	6,1±0,9*
ММИ обменно-эндокринных нарушений (баллы)						
Исходно	8,6±0,89	8,9±0,89	7,7±0,79	8,4±0,89	9,1±1,19	7,6±0,67
Через 1	6,5±0,92*	5,6±0,92*	6,9±0,9	6,1±1,29*	5,7±0,76*	6,9±0,

месяц			2			87
Через 3 месяца	5,6±0,82*	5,1±0,62*	6,7±0,8 6	5,8±0,95*	4,1±0,99*	4,9±0,79
Через 6 месяцев	5,8±0,89*	4,6±0,79*	5,5±0,8 4*	5,9±0,81*	3,2±0,86*	4,9±0,74*
ММИ (баллы)						
Исходно	54,1±2,4	52,3±2,5	51,2±1,9	58,8±5,5	62,3±4,9	56,5±4,6
Через 1 месяц	33,1±1,9*	27,4±2,8	39,8±2,2	40,2±3,9*	21,8±3,4*	42,3±4,9*
Через 3 месяца	25,2±1,6*	21,6±3,2	33,1±2,7	31,9±3,7*	13,7±1,7*	25,6±3,6*
Через 6 месяцев	26,5±1,7*	18,3±2,7	26,3±2,5	34,9±4,1*	9,9±1,5*	19,2±2,9*
Примечание - *p<0,05						

Как видно из таблицы 7, через месяц от начала лечения было отмечено снижение ММИ нейро-вегетативных нарушений с 29,6±2,1 до 16,8±1,9 балла в первой группе пациенток, прошедших курс гипобаротерапии и с 27,1±3,2 до 14,1±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±2,9 до 20,8±1,9 балла спустя месяц от начала приема препарата (p<0,05). Через 3 месяца от начала лечения в барокамере ММИ нейро-вегетативных нарушений снизился до 13,4±1,6 балла в первой группе пациенток с естественной менопаузой и до 10,4±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±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 ($p < 0,05$)), сопоставимый с применением менопаузальной гормональной терапии в 3-й группе (снижение ММИ нейро-вегетативных нарушений с $26,6 \pm 2,9$ до $13,2 \pm 2,1$ балла ($p < 0,05$)).

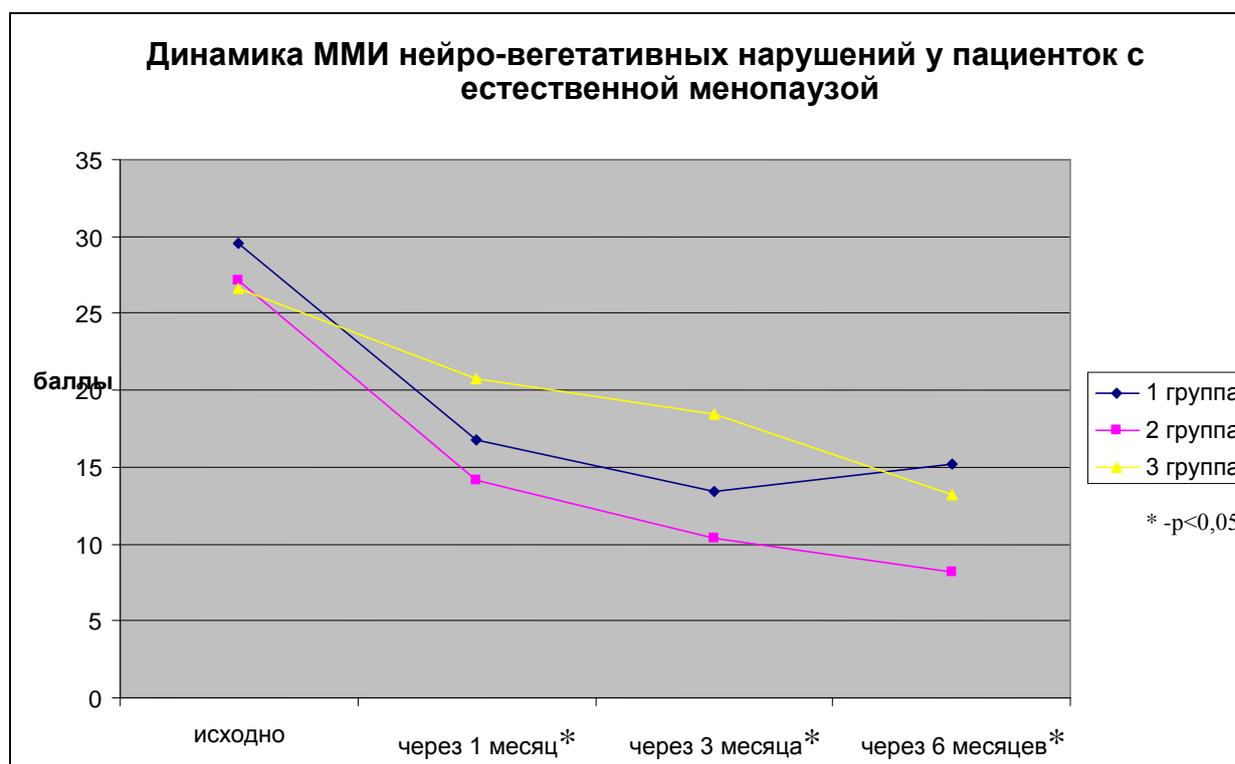


Рисунок 1 – Динамика ММИ нейро-вегетативных нарушений у пациенток с естественной менопаузой

После завершения курса гипобарической гипокситерапии отмечено улучшение эмоционального состояния, нормализация настроения, снижение частоты жалоб на плаксивость, депрессию, раздражительность, повышенную утомляемость у пациенток первой и второй группы.

При оценке динамики ММИ психо-эмоциональных нарушений, представленной на рисунке 2, 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 психоэмоциональных 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 ($p < 0,05$).

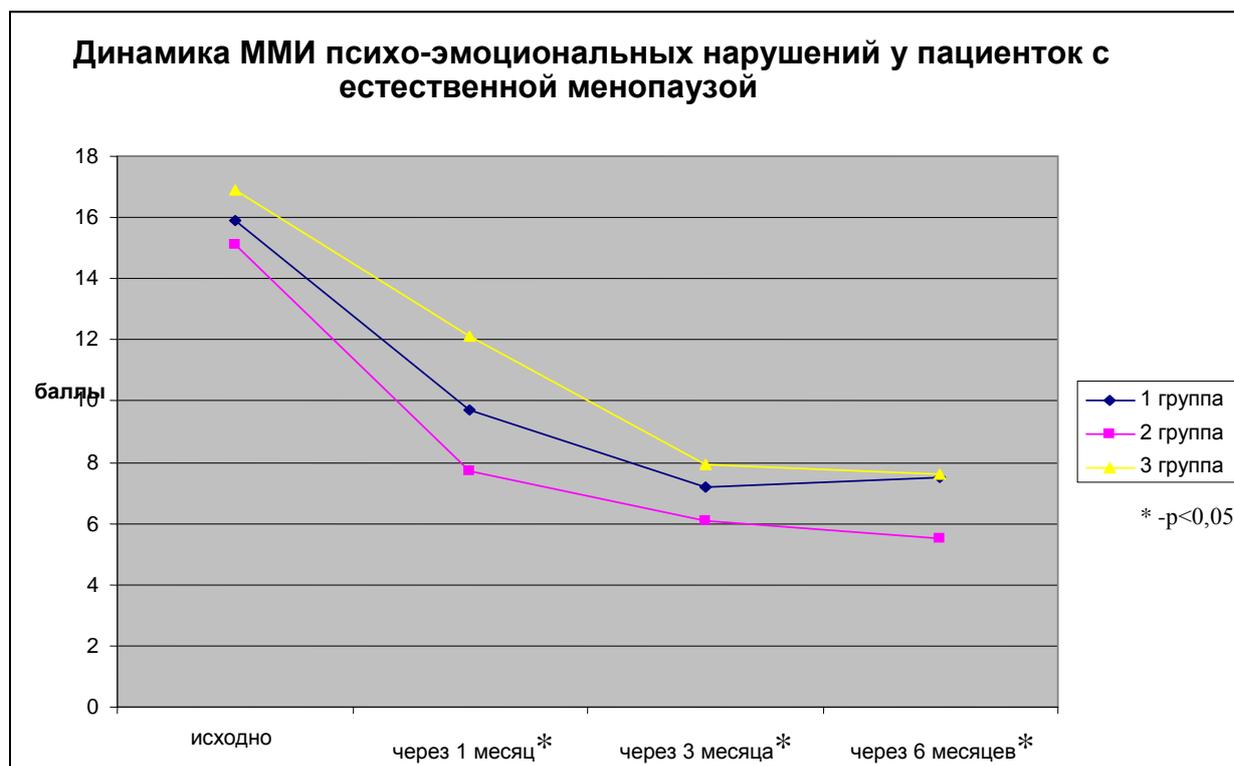


Рисунок 2 – Динамика ММИ психоэмоциональных нарушений у пациенток с естественной менопаузой

ММИ обменно-эндокринных нарушений (рисунок 3) максимально уменьшился за счет снижения жалоб на боли в мышцах и суставах во второй группе: через месяц выявлено его снижение с $8,9 \pm 0,89$ до $5,6 \pm 0,92$ балла, через 3 месяца до $5,1 \pm 0,62$ баллов и спустя полгода он составлял $4,6 \pm 0,79$ балла ($p < 0,05$). В первой группе, через 3 месяца от начала лечения в барокамере ММИ обменно-эндокринных нарушений снизился от исходного $8,6 \pm 0,89$ до $5,6 \pm 0,82$ балла ($p < 0,05$), и спустя полгода отмечалась тенденция к незначительной редукции эффектов гипокситерапевтического воздействия на обменно-эндокринные симптомы климактерического синдрома. При применении в течение 6 месяцев МГТ в третьей группе ММИ обменно-эндокринных нарушений снизился с $7,7 \pm 0,79$ до $5,5 \pm 0,84$ балла ($p < 0,05$).

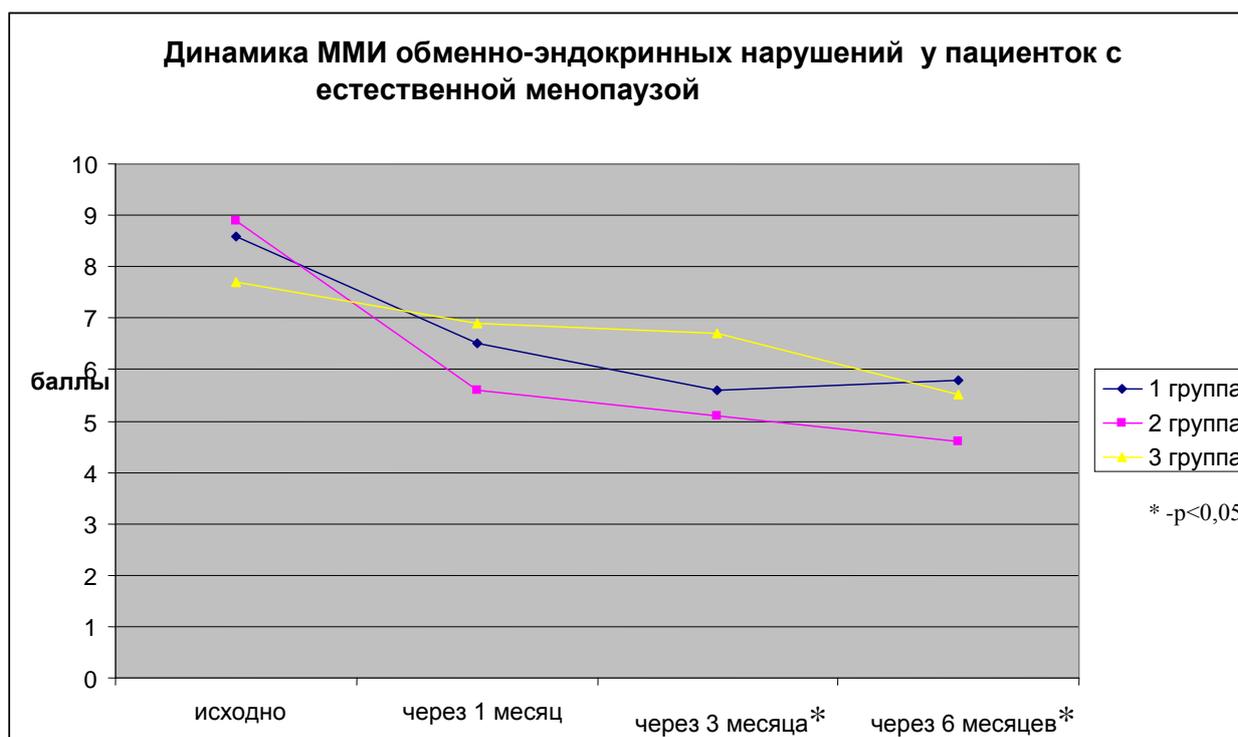


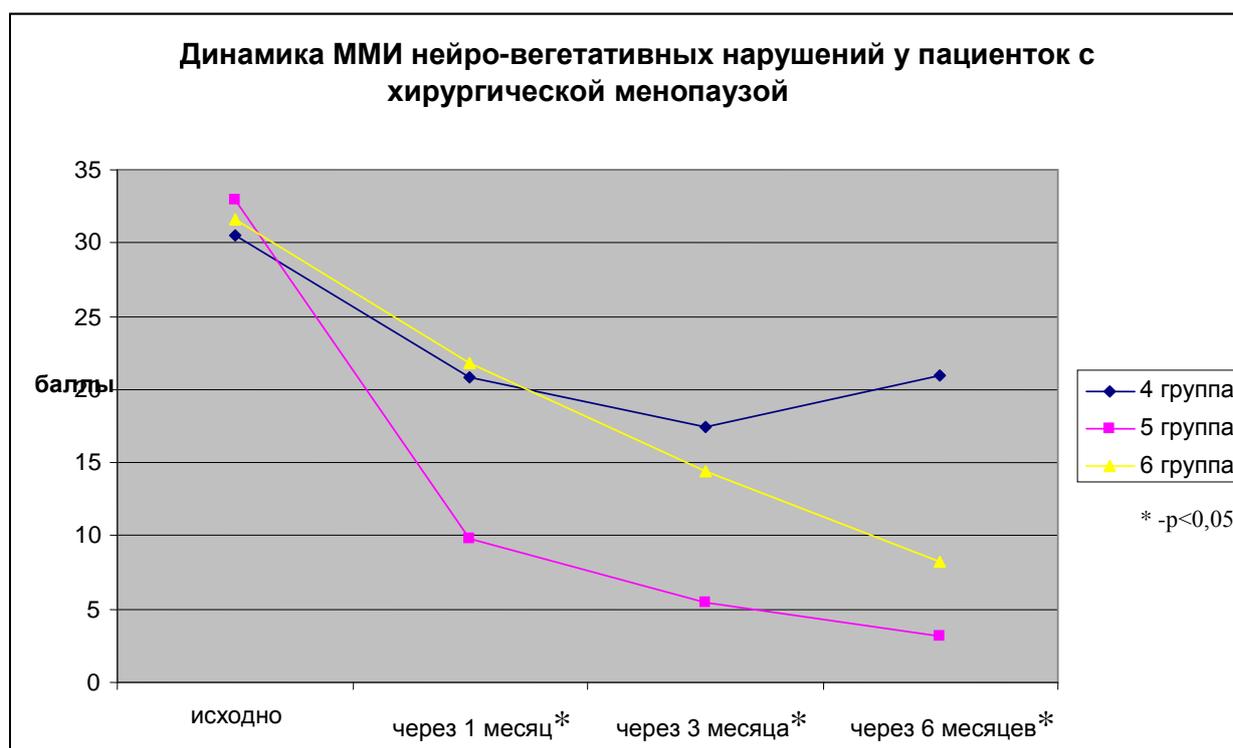
Рисунок 3 – Динамика ММИ обменно-эндокринных нарушений у пациенток с естественной менопаузой

3.3.2 Влияние различных вариантов лечения на клиническую картину климактерического синдрома у женщин с хирургической менопаузой

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.

Из рисунка 4 видно, что 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 ($p < 0,05$).



Рисункок 4 – Динамика ММИ нейро-вегетативных нарушений у пациенток с хирургической менопаузой

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 $21,8 \pm 2,9$ балл ($p < 0,05$), 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, отраженных на рисунке 5, 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 ($p < 0,05$).

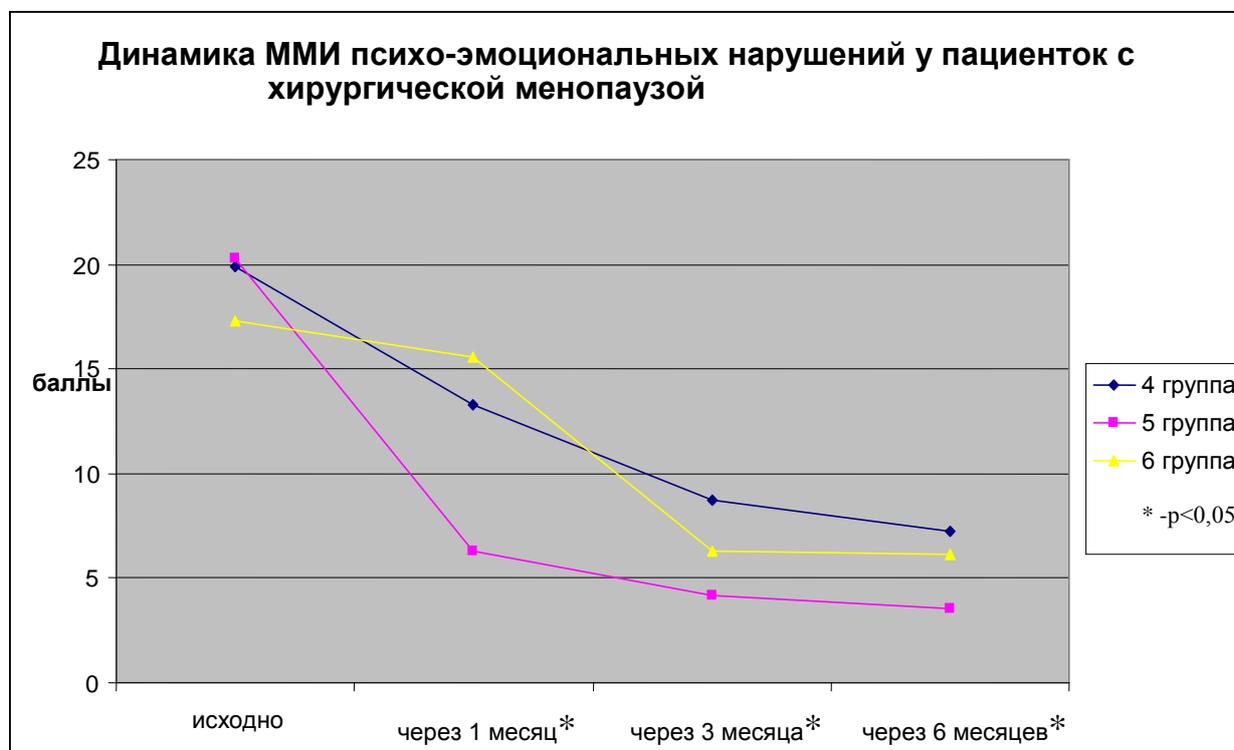


Рисунок 5 – Динамика ММИ психоэмоциональных нарушений у пациенток с хирургической менопаузой

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 % ($p < 0,05$).

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.

В отношении ММИ обменно-эндокринных нарушений (рисунок 6), отмечено его снижение в четвертой и пятой группах пациенток с $8,4 \pm 0,89$ до $6,1 \pm 1,29$ баллов и с $9,1 \pm 1,19$ до $5,7 \pm 0,76$ балла соответственно через месяц от начала лечения ($p < 0,05$), и до $5,8 \pm 0,95$ и $4,1 \pm 0,99$ балла соответственно через 3 месяца ($p < 0,05$). Спустя 6 месяцев ММИ обменно-эндокринных нарушений в четвертой группе сохранился в пределах, полученных через 3 месяца, а в пятой группе пациенток, продолжавших менопаузальную гормональную терапию эстрадиолом, снизился до $3,2 \pm 0,86$ балла от исходного показателя ($p < 0,05$). В шестой группе, получавшей монотерапию эстрадиолом через полгода от начала лечения ММИ обменно-эндокринных нарушений снизился с $7,6 \pm 0,67$ до $4,9 \pm 0,74$ балла ($p < 0,05$).

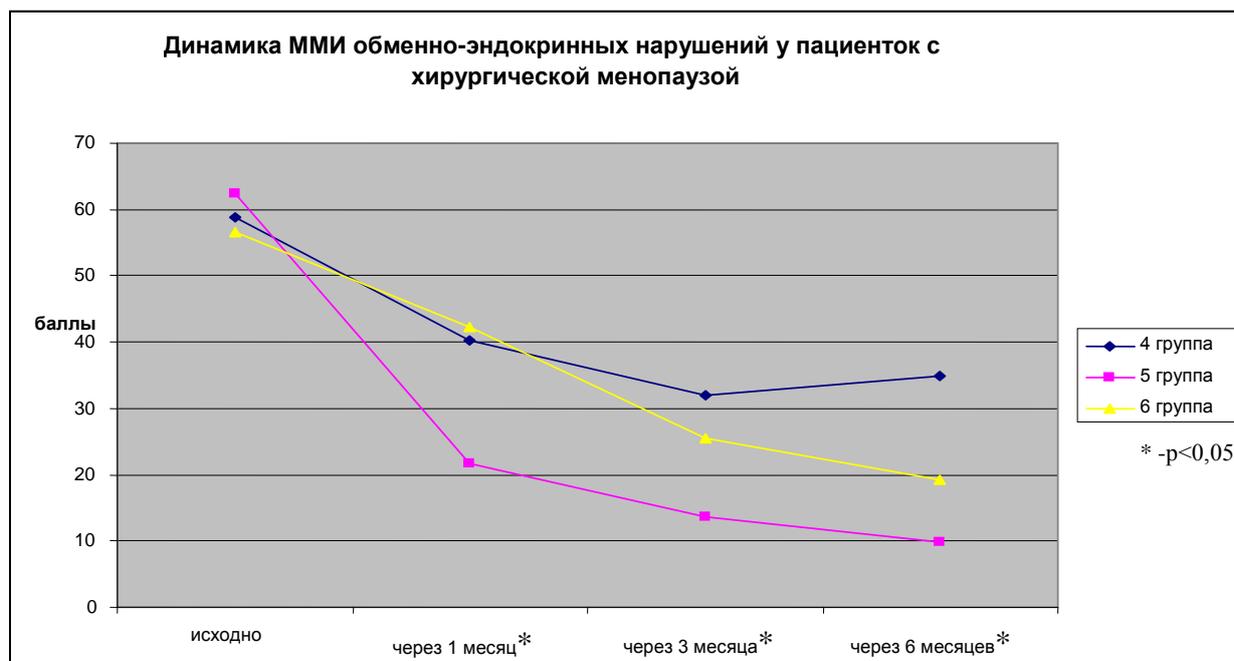


Рисунок 6 – Динамика ММИ обменно-эндокринных нарушений у пациенток с хирургической менопаузой

3.3.3 Влияние различных вариантов лечения на динамику антропометрических показателей у женщин с естественной и хирургической менопаузой

В течение 6 месяцев наблюдения оценивали изменения массы тела и антропометрические показатели, характеризующие абдоминальное ожирение. Исходно исследуемые пациентки не имели достоверных различий по ростовесовым параметрам. Выявлено, что варианты лечения с применением гипобарической гипокситерапии и комплексного лечения (гипобаротерапии в сочетании с МГТ), как в группах пациенток с естественной, так и с хирургической менопаузой, способствовали достоверному снижению массы тела и ОТ.

Из таблицы 8 видно, что сразу после завершения гипобаротерапии в группах женщин с естественной менопаузой произошло снижение массы тела в первой группе пациенток с $88,3 \pm 2,23$ до $84,9 \pm 2,45$ кг (на 4%), во второй группе с $90,3 \pm 4,21$ кг до $86,3 \pm 5,44$ кг (на 4,4%) ($p < 0,05$). 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 сохранялась ниже исходной на 5% ($83,9 \pm 2,86$ кг), во второй на 5,5% ($85,3 \pm 4,42$ кг) ($p < 0,05$). В третьей группе пациенток, получавшей менопаузальную гормональную терапию, показатель массы тела имел тенденцию к снижению, но за полгода наблюдения достоверных изменений не претерпел.

При оценке ИМТ выявлено динамическое снижение в течение полугода наблюдения в первой и во второй группе, прошедших курс лечения в барокамере: ИМТ снизился через 3 месяца наблюдения на 5,8% в первой (с $31,5 \pm 1,41$ до $29,7 \pm 1,02$ кг/м²) и на 5,7% (с $33,4 \pm 2,31$ до $31,5 \pm 2,31$ кг/м²) во второй группе соответственно и остался в таких же пределах спустя полгода. В третьей группе ИМТ снизился на 3,2% через полгода от начала приема препарата МГТ. Что касается такого антропометрического параметра, как ОТ, также выявлена положительная динамика в отношении данных показателей, особенно во второй группе, получавшей комплексное лечение: через 6 месяцев ОТ уменьшилась на 7,3% с $100,7 \pm 8,22$ см до $94,4 \pm 5,53$ см ($p < 0,05$). В первой и во второй группе пациенток динамика показателя ОБ была незначительной, а ОТ уменьшилась в первой группе значительнее чем в третьей: на 5% спустя три месяца от начала лечения (с $99,3 \pm 6,73$ см до $94,4 \pm 5,53$ см), сохранившись в таких же пределах через 6 месяцев ($p < 0,05$).

Таким образом, комплексное лечение, включавшее курс гипобаротерапии и препарат МГТ, оказало самое оптимальное воздействие на уменьшение выраженности абдоминального ожирения у пациенток с естественной менопаузой. Лечение в барокамере (первая группа), в отличие от МГТ (третья группа), способствовало более значительному благоприятному изменению изучаемых параметров.

Таблица 8 - Влияние различных вариантов лечения на динамику антропометрических показателей у женщин с менопаузальным синдромом в результате естественной и хирургической менопаузой.

Этапы исследования	Естественная менопауза (n=118)			Хирургическая менопауза(n=98)		
	1 группа гипобаротерапия n=53	2 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	3 группа МГТ n=29	4 группа гипобаротерапия n=34	5 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
Вес, кг						
Исходно	88,3±2,23	90,3±4,21	85,8±2,89	87,5±6,13	89,3±5,25	85,3±4,72
Через 1 месяц	84,9±2,45*	86,3±5,44*	86,8±4,82	83,9±5,25*	84,3±4,33*	85,3±6,42
Через 3 месяца	83,2±3,12*	85,1±3,78*	85,4±5,23	82,5±4,43*	83,3±5,11*	85,1±5,22
Через 6 месяцев	83,9±2,86*	85,3±4,42*	83,8±6,83	83,5±6,34*	82,3±4,65*	83,1±4,56
ИМТ, кг/м ²						
Исходно	31,5±1,41	33,4±2,31	31,7±1,24	31,3±1,01	33,2±1,61	30,5±2,11
Через 1 месяц	30,3±0,98	31,9±2,31	32,1±2,31	29,3±0,94	31,2±2,11	30,5±1,93
Через 3 месяца	29,7±1,02	31,5±2,31*	31,7±1,21	29,5±1,21	30,9±1,34*	30,4±1,51
Через 6 месяцев	29,9±0,95	31,5±2,31*	31,0±1,01	29,8±1,35	29,3±1,41*	29,7±1,72
ОТ, см						
Исходно	99,3±6,73	100,7±8,22	97,3±5,93	97,7±5,44	98,3±6,21	97,1±5,16
Через 1 месяц	95,2±6,44	96,2±6,91	96,9±7,54	95,2±6,44	95,2±6,44	97,9±6,24
Через 3 месяца	94,6±5,97*	94,2±4,77*	95,8±5,37	94,4±5,21*	93,7±5,37*	96,6±5,97
Через 6 месяцев	94,4±5,53*	94,4±5,53*	95,4±5,87	94,6±5,53*	93,4±5,53*	95,4±4,73
ОБ, см						
Исходно	115,6±10,2	118,6±12,2	109,6±	110,4±10,8	114,6±10,2	111,2±

			13,4			9,7
Через 1 месяц	113,3±9,7	113,3±9,7	109,3± 9,9	107,3±11,7	113,3±9,7	110,3± 10,7
Через 3 месяца	110,3±10,1	112,3±8,1	108,3± 10,7	106,2±10,6 -3,9%	110,3±12,1	110,1± 12,1
Через 6 месяцев	112,1±10,2	111,1±10,3	106,1± 13,2	106,5±13,3	106,1±13,2	108,1± 9,2
Примечание - *- достоверность различий по сравнению с исходными $p < 0,05$						

В четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой отмечено снижение массы тела на 4,2% через месяц (с $87,5 \pm 6,13$ кг до $83,9 \pm 5,25$ кг), на 5,7% через 3 месяца от начала наблюдения (до $82,5 \pm 4,43$ кг) ($p < 0,05$). Спустя полгода масса тела оставалась ниже исходной на 4,6%. ИМТ снизился в четвертой группе на 4% спустя месяц (с $31,3 \pm 1,01$ до $29,3 \pm 0,94$ кг/м²), и сохранился в данных пределах через 6 месяцев.

В пятой группе отмечено еще более выраженное изменение антропометрических показателей: масса тела снизилась максимально на 7,9% через 6 месяцев наблюдения с $89,3 \pm 5,25$ до $82,3 \pm 4,65$ кг ($p < 0,05$), ИМТ уменьшился спустя 3 месяца на 7% с $33,2 \pm 1,61$ до $30,9 \pm 1,34$ кг/м² ($p < 0,05$), а через 6 месяцев составил $29,3 \pm 1,41$ кг/м² ($p < 0,05$). У пациенток шестой группы достоверных изменений антропометрических параметров в течение 6 месяцев наблюдения не выявлено, хотя отмечена тенденция к снижению массы тела и ОТ.

3.3.4. Клинические примеры применения гипобарической гипокситерапии при климактерическом синдроме в результате естественной и хирургической менопаузы

Клинический эффект гипобарической гипокситерапии наглядно показывают данные истории болезни пациенток, прошедших курс гипобарической гипокситерапии.

Пациентка С., 53 лет с 2.12.2006 г. по 28.12.2006 г. проходила курс гипобарической гипокситерапии с диагнозом: Постменопауза. Климактерический

синдром тяжелой степени. Соп.: Артериальная гипертония I ст. ССР. Хронический бронхит, ремиссия. Ожирение I ст.

Длительность естественной постменопаузы 3 года.

При обращении предъявляла жалобы на приливы жара до 15-20 раз в сутки, потливость, колющие боли в области сердца, повышение артериального давления до 150/90 мм.рт.ст., слабость, плаксивость, депрессию, снижение работоспособности, плохой сон, боли в костях и суставах. Из препаратов ранее принимала климадинон, без эффекта.

На момент обследования до начала терапии модифицированный менопаузальный индекс – 52 (31- ММИ нейровегетативных нарушений, 15-ММИ психоэмоциональных нарушений, 6-ММИ обменно-эндокринных нарушений).

При проведении гипобарической гипокситерапии из побочных эффектов отмечала кратковременное чувство заложенности в ушах во время «подъема» и «спуска», сонливость во время сеансов, слабость после первых пяти сеансов.

Положительные сдвиги в самочувствии стала отмечать с 10 сеанса («высота» 3500 метров), а максимальный клинический эффект был отмечен к концу курса гипобарической гипокситерапии. В середине курса гипокситерапии пациентка стала замечать уменьшение частоты и ослабление выраженности приливов жара и потливости, сократились приступы колющих болей в области сердца, АД уменьшалось к завершению каждого сеанса адаптации до 125/80 мм.рт.ст., и стабилизировалось на этом уровне к окончанию курса гипобарической гипокситерапии. Через месяц от начала терапии отмечено значительное улучшение самочувствия: частота приливов 1-2 раза с сутки, слабо выражены и легко переносятся, нормализовался ночной сон, со слов пациентки пробуждение утром с «ясной» головой, улучшилось настроение, уменьшилась раздражительность, не беспокоит плаксивость. Масса тела после курса гипобарической гипокситерапии снизилась на 3,7 кг. Модифицированный

менопаузальный индекс через месяц от начала лечения уменьшился с 52 до 11 баллов.

Пациентка М., 50 лет с 2.12.2006 г. по 28.12.2006 г. проходила курс гипобарической гипокситерапии с диагнозом: Хирургическая менопауза (состояние после экстирпации матки с левыми придатками). Климактерический синдром тяжелой степени. Соп.: Артериальная гипертензия I ст. ССР. Ожирение I ст.

Длительность хирургической постменопаузы 2 года. При обращении предъявляла жалобы на слабость, депрессию, чувство тревоги, снижение работоспособности, приливы жара до 10-15 раз в сутки, колющие боли в области сердца, повышение артериального давления до 140/90 мм.рт.ст., снижение работоспособности, плохой сон, боли в костях и суставах.

На момент обследования до начала терапии модифицированный менопаузальный индекс – 54 (30- ММИ нейровегетативных нарушений, 20-ММИ психоэмоциональных нарушений, 4-ММИ обменно-эндокринных нарушений).

При проведении гипобарической гипокситерапии побочных эффектов не отмечала. Положительные сдвиги в самочувствии стала отмечать с 15 сеанса («высота» 3500 метров), а максимальный клинический эффект был отмечен к концу курса гипобарической гипокситерапии. В середине курса гипокситерапии пациентка стала замечать улучшение настроения и ночного сна, уменьшение частоты и ослабление выраженности приливов жара и потливости, сократились приступы колющих болей в области сердца, АД уменьшилось к завершению курса гипобарической гипокситерапии до 124/82 мм.рт.ст.. Через месяц отмечено значительное улучшение самочувствия: улучшилось настроение, частота приливов уменьшилась до 5-7 раз с сутки, нормализовался ночной сон. Масса тела после курса гипобарической гипокситерапии снизилась на 3,1 кг. Модифицированный менопаузальный индекс через месяц от начала лечения уменьшился с 54 до 25 баллов.

Приведенные примеры демонстрируют лечебные эффекты гипобарической гипокситерапии, которые выразились в значительном сокращении нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, выраженном уменьшении модифицированного менопаузального индекса, снижении массы тела и гипотензивном действии.

Таким образом, результаты, выполненные на данном этапе исследования, показывают, что курс гипобарической гипокситерапии оказывает положительный клинический эффект у женщин с климактерическим синдромом в результате естественной менопаузы, и в меньшей степени при хирургической менопаузе. Установлено, что чем тяжелее были вегето-сосудистые симптомы климактерического синдрома (приливы жара, потливость, сердцебиения), тем раньше наступал эффект от лечения и был более выраженным, при этом, в среднем, положительные сдвиги в самочувствии больных отмечались с 11 дня курса гипобарической гипокситерапии. Клинический эффект выражался в заметном уменьшении частоты и выраженности приливов жара и потливости, облегчении переносимости приливов жара, уменьшении частоты колющих болей в области сердца, головной боли и головокружения, нормализации АД, улучшении сна, настроения, снижении массы тела, повышении работоспособности.

Такая положительная динамика менопаузальных симптомов, скорее всего, обусловлена описанной ранее системой сдвигов на внешнем уровне нейроэндокринной регуляции, обозначенных вторым комплексом изменений системного структурного следа [62,63,67]. Этот комплекс включает в себя активацию синтеза белка и РНК в головном мозге, особенно в коре и в области вегетативных центров продолговатого мозга с параллельным накоплением серотонина и снижением содержания норадреналина, одновременно увеличивается содержание опиоидных пептидов и, прежде всего, бета-эндорфина и целый ряд других изменений, которые обеспечивают нормализацию вегетативных функций [62,63,67].

Конкретные механизмы, обеспечивающие положительный эффект гипобарической гипокситерапии на клиническую картину заболевания, показатели гормонального фона, углеводного и липидного обмена, состояние сердечно-сосудистой системы у пациенток с менопаузальным синдромом, многочисленны и многообразны, и до сих пор не изучались. В связи с этим, на последующих этапах исследования нами предпринята попытка оценить роль некоторых эффектов гипобарической гипокситерапии в реализации положительного действия на организм женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной или хирургической постменопаузе.

Глава 4. Влияние различных вариантов лечения на показатели гормонального, углеводного и липидного обмена у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе

4.1.1. Сравнительный анализ исходных показателей гормонального спектра крови у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной и хирургической менопаузы

При сравнительной оценке исходных показателей гормонального фона крови у пациенток с естественной и хирургической менопаузой, представленных в таблице 9, выявлены более высокие значения гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ у женщин с хирургической менопаузой и более низкие значения эстрадиола в группах с хирургической менопаузой. Исходно средний уровень ФСГ в группах пациенток с естественной менопаузой составлял $89,3 \pm 10,6$ МЕ/мл, а у пациенток с хирургической менопаузой был значительно выше: $110,2 \pm 19,3$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Показания ЛГ в группах с естественной менопаузой исходно составляли $44,3 \pm 6,3$ МЕ/мл, а при хирургической менопаузе $49,7 \pm 9,1$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Такой различный уровень гонадотропинов при естественной и хирургической менопаузе связан с хирургическим исключением функции яичников в результате овариэктомии, либо снижении их функции вследствие перенесенной гистерэктомии при хирургической менопаузе и более выраженным эстрогендефицитом, что по механизму обратной связи приводит к более выраженным изменениям гонадотропинов в сравнении с естественной менопаузой.

Таблица 9 - Сравнительный анализ исходных показателей гормонального спектра крови у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

	Естественная менопауза, n=118	Хирургическая менопауза, n=98	p
ФСГ, МЕ/мл	89,6±10,5	110,3±26,2	0,031
ЛГ, МЕ/мл	44,3±7,2	49,6±9,7	0,048
Эстрадиол, пг/мл	25,1±6,5	17,7±4,3	0,037
ДГЭА-сульфат, мкг/дл	73,1±9,7	67,1±11,6	0,072
ТТГ, мкМЕ/мл	4,1±0,42	4,0±0,57	0,13
Св. Т4, пмоль/л	11,5±0,77	10,6±0,92	0,15

Уровень эстрадиола исходно в группах с естественной менопаузой составил 25,1±5,7 пг/мл, а при хирургической менопаузе 17,7±3,3 пг/мл ($p<0,05$). При исходной оценке уровня дегидроэпиандростерона-сульфата в группах женщин с естественной менопаузой он составлял 73,1±9,8 мкг/дл, а при хирургической менопаузе был недостоверно ниже: 67,2±7,9 мкг/дл ($p>0,05$), что обусловлено меньшими адаптационными возможностями организма при хирургической менопаузе в результате выключения функции яичников. Степень тяжести климактерического синдрома, оцениваемая по ММИ, отрицательно коррелировала с уровнем дегидроэпиандростерона-сульфата, как при естественной менопаузе ($r=-0,45$; $p=0,04$), так в большей степени при хирургической менопаузе ($r=-0,49$; $p=0,04$).

Уровень гормонов ТТГ и свободного Т4 был сопоставим у пациенток с естественной и хирургической менопаузой и статистически значимо не различался в указанных группах женщин. Исходно выявлены значения на верхних границах нормы уровня ТТГ, которые составили 4,1±0,32 мкМЕ/мл при естественной менопаузе и 4,0±0,51 мкМЕ/мл при хирургической менопаузе ($p>0,05$). Выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ и показателем ММИ ($r=+0,21$; $p=0,04$), как при естественной, так и при хирургической менопаузе. У большинства пациенток выявлены исходно несколько сниженные значения свободного Т4: 11,5±0,63 пмоль/л в группах пациенток с естественной и 10,6±0,63 пмоль/л в группах женщин с хирургической менопаузой ($p>0,05$), что свидетельствует о снижении функции щитовидной железы в данных возрастных

группах вследствие старения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы независимо от типа менопаузы.

4.1.2. Влияние различных вариантов лечения на гормональный фон крови у женщин с естественной менопаузой

Из таблицы 11 видно, что в результате гипобарической гипокситерапии в первой группе пациенток уровень ФСГ снизился через месяц на 26,8% с $89,3 \pm 7,6$ до $65,4 \pm 6,8$ МЕ/мл, через 3 месяца на 33,1% (до $59,8 \pm 6,5$ МЕ/мл), через полгода сохранился в данных пределах ($p < 0,05$).

Во второй группе пациенток, продолживших после курса лечения в барокамере получать препарат МГТ, уровень ФСГ снизился через месяц на 41,6% (с $91,5 \pm 9,6$ до $53,4 \pm 6,8$ МЕ/мл), через 3 месяца на 54,3% (до $41,8 \pm 6,5$ МЕ/мл), через полгода был меньше исходного на 57,8% и составлял $38,6 \pm 8,6$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Таблица 11 - Влияние различных вариантов лечения на гормональный фон крови у женщин с менопаузальным синдромом в результате естественной менопаузы

	Естественная менопауза, n=118		
Динамика наблюдения	1 группа, гипобаротерапия, n=53	2 группа, гипобаротерапия +МГТ, n=36	3 группа, МГТ, n=29
ФСГ, МЕ/мл			
исходно	$89,3 \pm 7,6$	$91,5 \pm 9,6$	$86,2 \pm 10,6$
Через 1 месяц	$65,4 \pm 6,8^*$	$53,4 \pm 6,8^*$	$59,3 \pm 8,6^*$
Через 3 месяца	$59,8 \pm 6,5^*$	$41,8 \pm 6,5^*$	$46,3 \pm 7,6^*$
Через 6 месяцев	$60,6 \pm 10,6^*$	$38,6 \pm 8,6^*$	$41,4 \pm 5,9^*$
ЛГ, МЕ/мл			
Исходно	$43,6 \pm 4,4$	$45,1 \pm 6,3$	$44,2 \pm 7,4$
Через 1 месяц	$34,9 \pm 4,8^*$	$33,6 \pm 7,4^*$	$34,6 \pm 5,9^*$
Через 3 месяца	$31,5 \pm 3,9^*$	$23,6 \pm 6,1^*$	$29,6 \pm 5,3^*$
Через 6 месяцев	$33,4 \pm 5,1^*$	$21,8 \pm 6,8^*$	$27,5 \pm 5,9^*$
Эстрадиол, пг/мл			
Исходно	$24,9 \pm 4,2$	$23,6 \pm 7,3$	$26,9 \pm 4,8$
Через 1 месяц	$28,7 \pm 3,7^*$	$34,9 \pm 6,2^*$	$33,9 \pm 4,1^*$
Через 3 месяца	$28,1 \pm 3,9^*$	$45,9 \pm 4,2^*$	$40,9 \pm 5,9^*$

Через 6 месяцев	26,8±4,1*	53,5±5,8*	49,9±5,9*
ДГЭА-сульфат, мкг/дл			
Исходно	72,3±8,6	71,5±10,3	75,3±8,6
Через 1 месяц	83,3±7,4*	85,3±8,6*	77,3±11,6
Через 3 месяца	84,8±8,1*	87,3±9,8*	78,3±10,9
Через 6 месяцев	81,8±9,5*	86,3±11,5*	78,9±11,4
ТТГ, мкМЕ/мл			
Исходно	4,1±0,42	3,9±0,34	4,2±0,48
Через 1 месяц	3,5±0,48*	3,3±0,54*	4,1±0,64
Через 3 месяца	3,4±0,39*	3,2±0,51*	3,9±0,44
Через 6 месяцев	3,4±0,57*	3,2±0,33*	4,1±0,39
Св.Т4, пмоль/л			
Исходно	10,9±0,76	12,3±0,63	11,2±0,84
Через 1 месяц	12,1±0,84*	13,8±0,94*	11,7±0,65
Через 3 месяца	12,3±0,74*	13,9±0,96*	11,5±0,81
Через 6 месяцев	12,1±0,79*	13,7±0,88*	11,7±0,74
Примечание - * - достоверность различий по сравнению с исходными $p < 0,05$			

В третьей группе, получавшей препарат МГТ, уровень ФСГ снизился через месяц на 31,2% (с $86,2 \pm 10,6$ до $59,3 \pm 8,6$ МЕ/мл), через 3 месяца на 46,3%, а через полгода был ниже исходного значения на 52% и составлял $38,6 \pm 8,6$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Уровень ЛГ снизился в первой группе пациенток через месяц на 19,6% (с $43,6 \pm 4,4$ до $34,9 \pm 4,8$ МЕ/мл), через 3 месяца на 27,8%, через 6 месяцев уровень ЛГ сохранился ниже исходного на 23,4% и составил $33,4 \pm 5,1$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Во второй группе пациенток, получавших комплексное лечение, уровень ЛГ снизился через месяц на 25,5% (с $45,1 \pm 6,3$ до $33,6 \pm 7,4$ МЕ/мл), через 3 месяца на 47,7%, через полгода на 51,7% и составил $21,8 \pm 6,8$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

У пациенток третьей группы в результате применения МГТ уровень ЛГ снизился через месяц на 21,7%, через 3 месяца на 33,1%, через полгода уровень ЛГ был уже ниже исходного на 37,8% ($p < 0,05$).

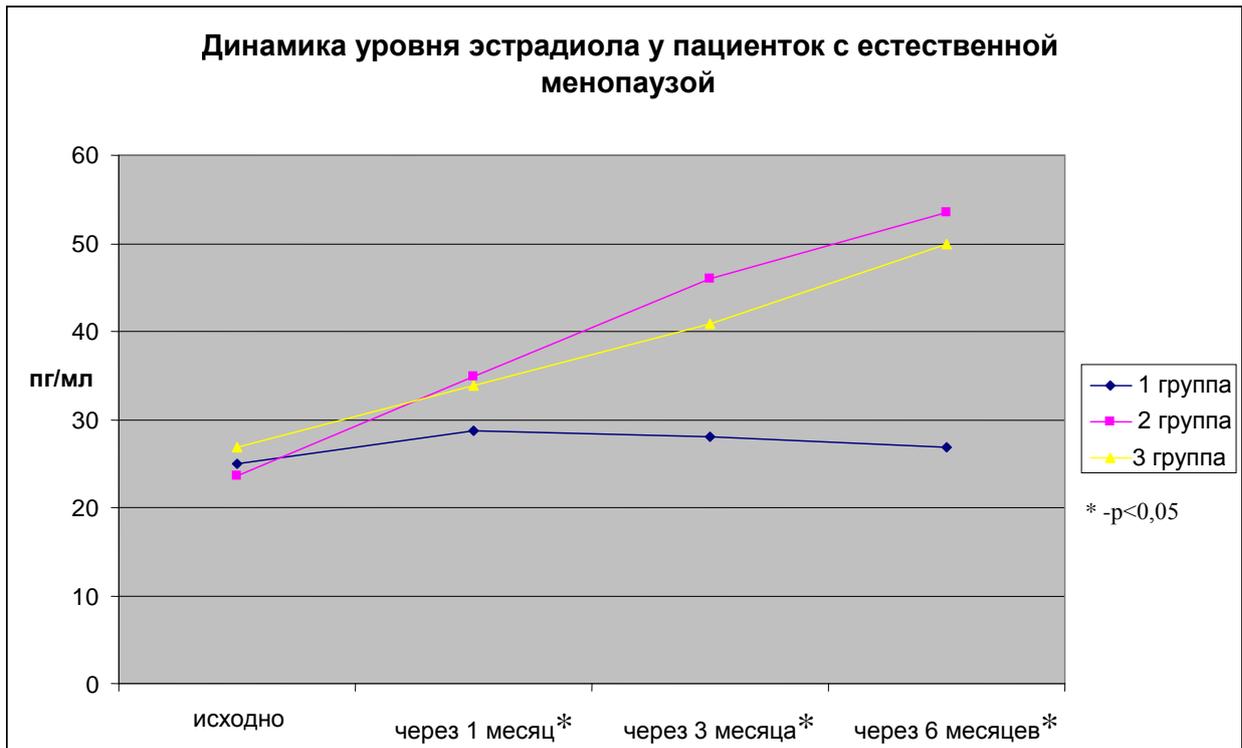
Таким образом, наиболее выраженные изменения уровня гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ у пациенток с естественной менопаузой произошли во второй группе пациенток, получавших комплексное лечение (МГТ и гипобарическую гипокситерапию), что вполне объяснимо дополнительным

применением эстрогензаместительной терапии. Снижение же гонадотропинов у пациенток первой группы, в течение месяца получавших ежедневные трехчасовые сеансы гипобарической гипокситерапии, вероятно обусловлено изменением состояния гипоталамо-гипофизарной системы в ответ на адаптацию к такому стрессорному фактору, как гипобарическая гипоксия, что в итоге уменьшило повышенную возбудимость «стареющей» гипоталамо-гипофизарной системы и проявилось снижением выработки ФСГ и ЛГ.

При оценке влияния гипобарической гипокситерапии на уровень эстрадиола в первой группе пациенток (рисунок 7), 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 ($p < 0,05$).

Незначительное повышение уровня эстрадиола при применении данной немедикаментозной методики можно объяснить гипоксической стимуляцией экстрагонадного пути синтеза эстрогенов, но так как в нашей работе мы не можем привести этому доказательств, то пока данный вопрос остается открытым.

Следует отметить, что при контроле УЗИ матки у наших пациенток не было выявлено изменений М-эхо эндометрия после лечения в барокамере и при проведении МГТ.



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

Рисунок 7 – Динамика уровня эстрадиола у пациенток с естественной менопаузой

Во второй группе пациенток, помимо курса гипобаротерапии применявших МГТ в течение полугода, уровень эстрадиола значительно повысился через месяц на 47%, а через полгода на фоне применения менопаузальной гормонотерапии он составил $53,5 \pm 5,8$ пг/мл ($p < 0,05$), что объяснимо экзогенно вводимыми препаратами эстрадиола.

У пациенток третьей группы уровень эстрадиола в результате применения МГТ через полгода составлял $49,9 \pm 5,9$ пг/мл ($p < 0,05$).

Из рисунка 8 видно, что в результате гипобарической гипокситерапии было выявлено повышение уровня ДГЭА-с в первой группе пациенток через месяц на 15,2% (с $72,3 \pm 8,6$ до $83,3 \pm 7,4$ мкг/дл), через 3 месяца на 17,2%, через полгода его уровень сохранялся выше исходного на 13% и составлял $81,8 \pm 9,5$ мкг/дл ($p < 0,05$).

Ступенчатая адаптация к барокамерной гипоксии у пациенток с климактерическим синдромом явилась достаточно мощным стимулирующим фактором выработки данного гормона в надпочечниках, что, наверное, составляет один из главных моментов адаптационного приспособления женского организма к

гипоэстрогенному состоянию, развивающемуся в результате наступления менопаузы.

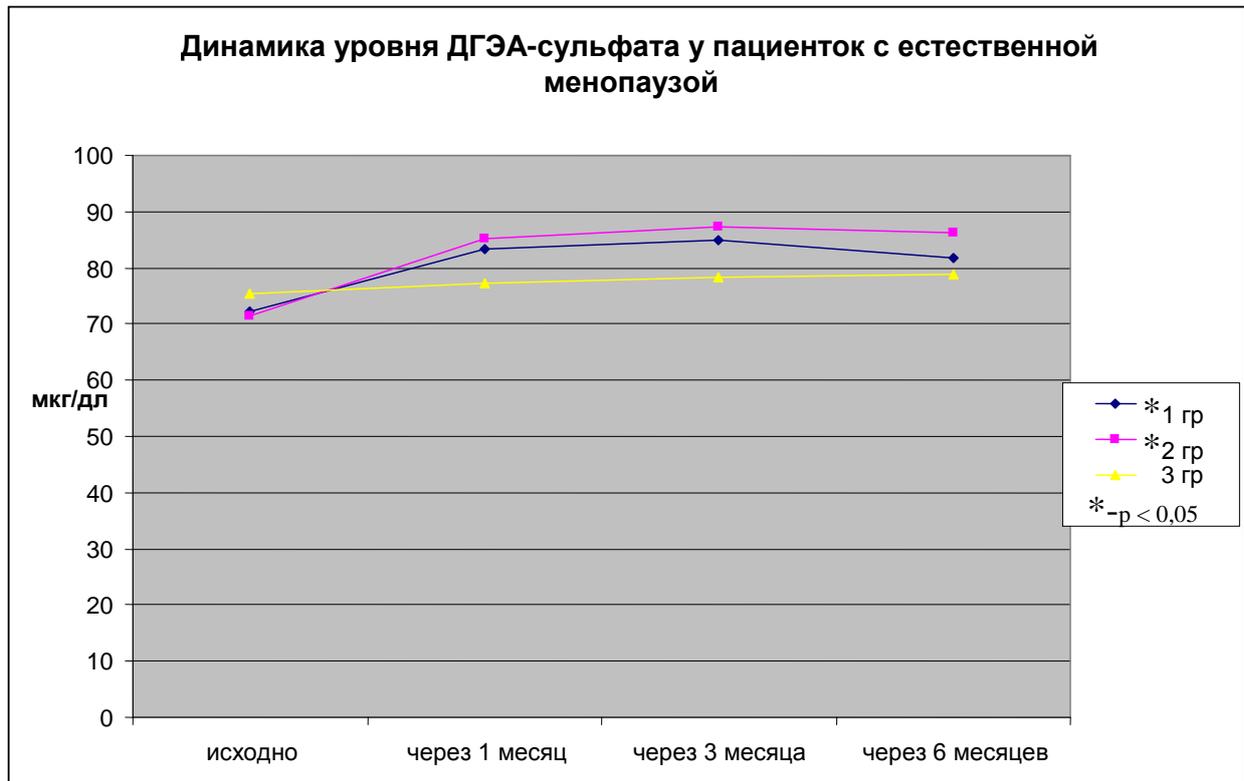


Рисунок 8 – Динамика уровня ДГЭА-сульфата у пациенток с естественной менопаузой

Во второй группе, в результате комплексного лечения, 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 динамические изменения гонадотропных гормонов, эстрадиола и дегидроэпиандростерон-сульфата были выявлены во второй группе пациенток с естественной менопаузой, получавших комплексное лечение: гипобарическую гипокситерапию и менопаузальную гормонотерапию. Два лечебных фактора: «компенсирующая» менопаузальная гормональная терапия, восполнившая эстрогенодефицит и гипобарическая

гипоксия, способствующая адаптационной функциональной перестройке работы гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников, привели к наиболее благоприятным изменениям гормонального фона у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной постменопаузе.

При анализе влияния гипобарической гипокситерапии на уровень гормонов щитовидной железы у женщин с естественной менопаузой, представленном на рисунке 9, установлено, что в первой группе 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% ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$). Уровень свободного Т4 повысился через месяц на 12,2%, через 3 месяца на 13%, а спустя полгода был выше исходного на 11,4% ($p < 0,05$). У пациенток третьей группы уровень ТТГ в течение 6 месяцев достоверно не изменился, также как и уровень свободного Т4.

Таким образом, в результате адаптации к гипобарической гипоксии произошло изменение функционирования тиреоидной системы, снижение которой закономерно происходит в постменопаузе. Умеренное снижение уровня ТТГ после лечения в барокамере, вероятно, произошло вследствие изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при адаптации к гипоксии.

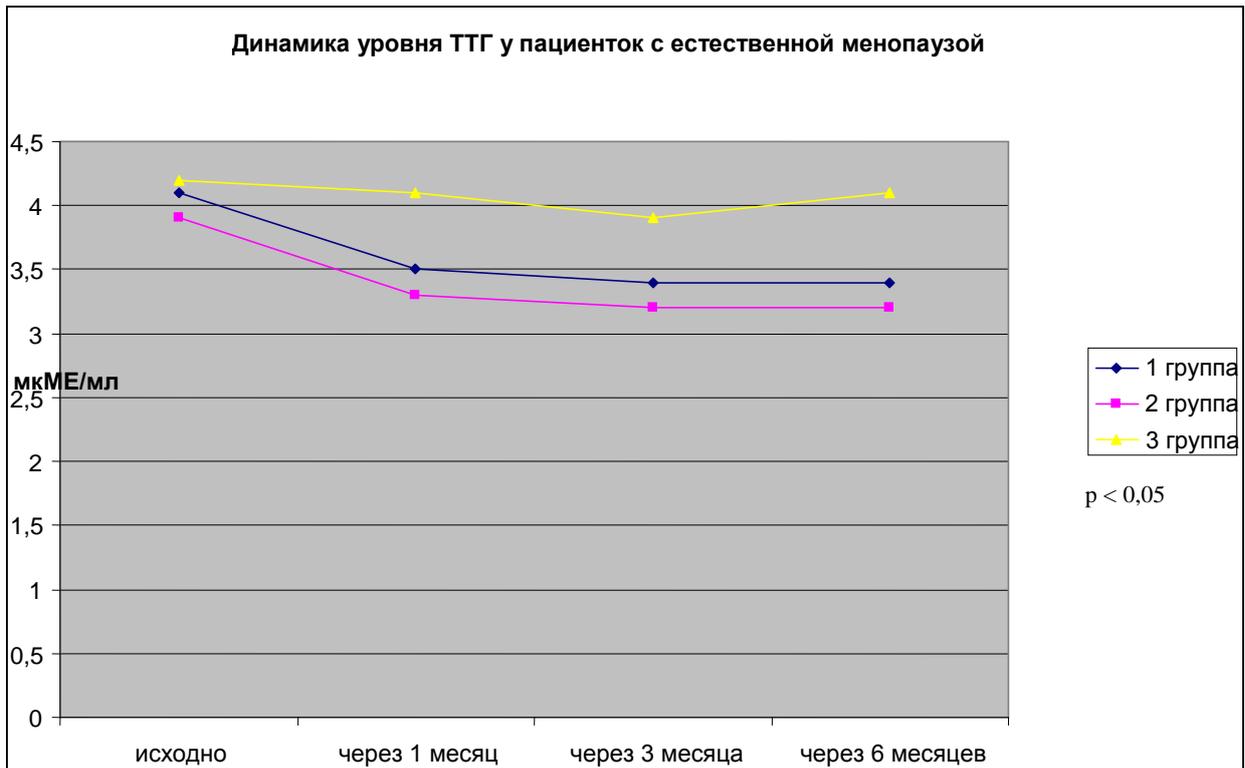


Рисунок 9 – Динамика уровня ТТГ у пациенток с естественной менопаузой

4.1.3. Влияние различных вариантов лечения на гормональный фон крови у женщин с хирургической менопаузой

Как видно из таблицы 12, в результате гипобарической гипокситерапии в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой уровень ФСГ снизился через месяц на 16% с $106,9 \pm 24,8$ до $89,9 \pm 18,6$ МЕ/мл, через 3 месяца на 20,4%, через полгода сохранялся меньше исходного значения на 13,1% и составлял $92,9 \pm 22,6$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Влияние различных вариантов лечения на гормональный фон крови у женщин с хирургической менопаузой

Динамика наблюдения	Хирургическая менопауза, n=98		
	4 группа, гипобаротерапия n=34	5 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
ФСГ, МЕ/мл			
исходно	$106,9 \pm 24,8$	$110,9 \pm 24,8$	$113,2 \pm 27,3$
Через 1 месяц	$89,9 \pm 18,6^*$	$54,9 \pm 16,6^*$	$76,3 \pm 19,6^*$
Через 3 месяца	$85,1 \pm 20,2^*$	$50,9 \pm 14,6^*$	$57,9 \pm 17,6^*$
Через 6 месяцев	$92,9 \pm 22,6^*$	$44,9 \pm 10,6^*$	$50,1 \pm 13,9^*$

ЛГ, МЕ/мл			
Исходно	49,9±8,9	51,4±9,9	47,6±9,6
Через 1 месяц	41,9±8,9*	26,8±5,2*	34,2±7,8*
Через 3 месяца	37,2±7,4*	21,8±7,1*	26,8±8,2*
Через 6 месяцев	40,2±9,4*	20,8±5,2*	24,8±5,4*
Эстрадиол, пг/мл			
Исходно	18,9±4,3	16,9±3,8	17,2±4,8
Через 1 месяц	21,7±5,1*	43,2±5,1*	37,2±6,9*
Через 3 месяца	22,9±4,8*	47,2±8,1*	40,2±5,4*
Через 6 месяцев	21,6±4,6*	49,8±10,6*	44,2±6,9*
ДГЭА-сульфат, мкг/дл			
Исходно	64,9±11,3	67,5±10,9	68,8±13,3
Через 1 месяц	73,3±14,6*	79,5±10,2*	69,1±15,2
Через 3 месяца	74,9±13,8*	83,5±14,9*	68,9±12,9
Через 6 месяцев	71,7±10,9*	82,7±13,1*	70,6±13,9
ТТГ, мкМЕ/мл			
Исходно	4,3±0,44	3,9±0,54	3,8±0,65
Через 1 месяц	3,6±0,27*	3,2±0,63*	3,7±0,71
Через 3 месяца	3,5±0,29*	3,1±0,53*	3,7±0,72
Через 6 месяцев	3,6±0,33*	3,1±0,59*	3,7±0,94
Св. Т4, пмоль/л			
Исходно	10,5±0,84	10,3±0,98	11,1±0,81
Через 1 месяц	11,9±0,88*	11,9±0,91*	11,3±0,64
Через 3 месяца	12,0±0,74*	12,1±0,84*	11,6±0,84
Через 6 месяцев	11,9±0,84*	12,0±0,94*	11,7±0,77
Примечание - *- достоверность различий по сравнению с исходными $p < 0,05$			

В пятой группе, в результате комплексного лечения с использованием гипобарической гипокситерапии и МГТ эстрадиолом трансдермально, уровень ФСГ снизился через месяц на 50,5% (со $110,9 \pm 24,8$ до $54,9 \pm 16,6$ МЕ/мл), 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 при применении только эстрадиола трансдермально, уровень ФСГ снизился через месяц на 32,6%, через 3 месяца на 48,9%, а через полгода был ниже исходного значения на 55,7% и составил $50,1 \pm 13,9$ МЕ/мл ($p < 0,05$).

Как видно из рисунка 10, 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% ($p < 0,05$).

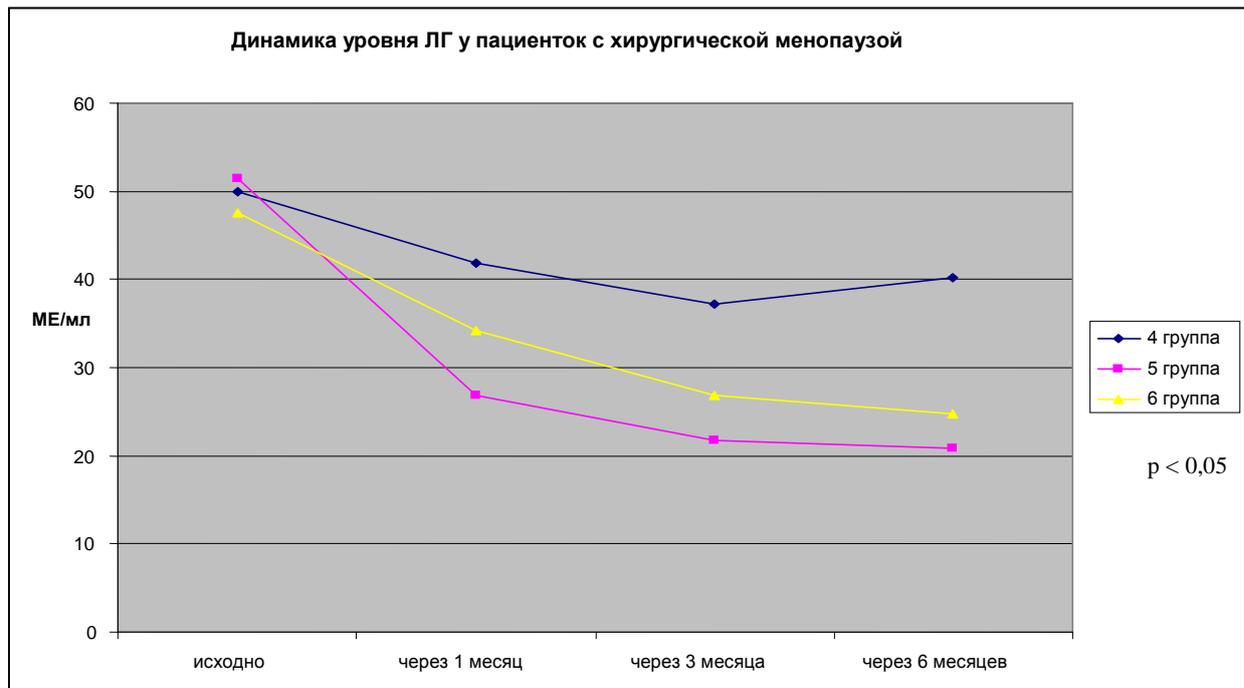


Рисунок 10 – Динамика уровня ЛГ у пациенток с хирургической менопаузой

В пятой группе при получении комплексной терапии уровень ЛГ снизился через месяц на 47,9%, через 3 месяца на 57,6%, через полгода на 59,5% ($p < 0,05$).

У пациенток шестой группы, получавшей МГТ, 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 гипобарической гипокситерапии на уровень эстрадиола (рисунок 11) в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, в результате курса ГГТ, отмечено его незначительное повышение через месяц с $18,9 \pm 4,3$ до $21,7 \pm 5,1$ пг/мл, через полгода он сохранился выше исходного и составлял $21,6 \pm 4,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

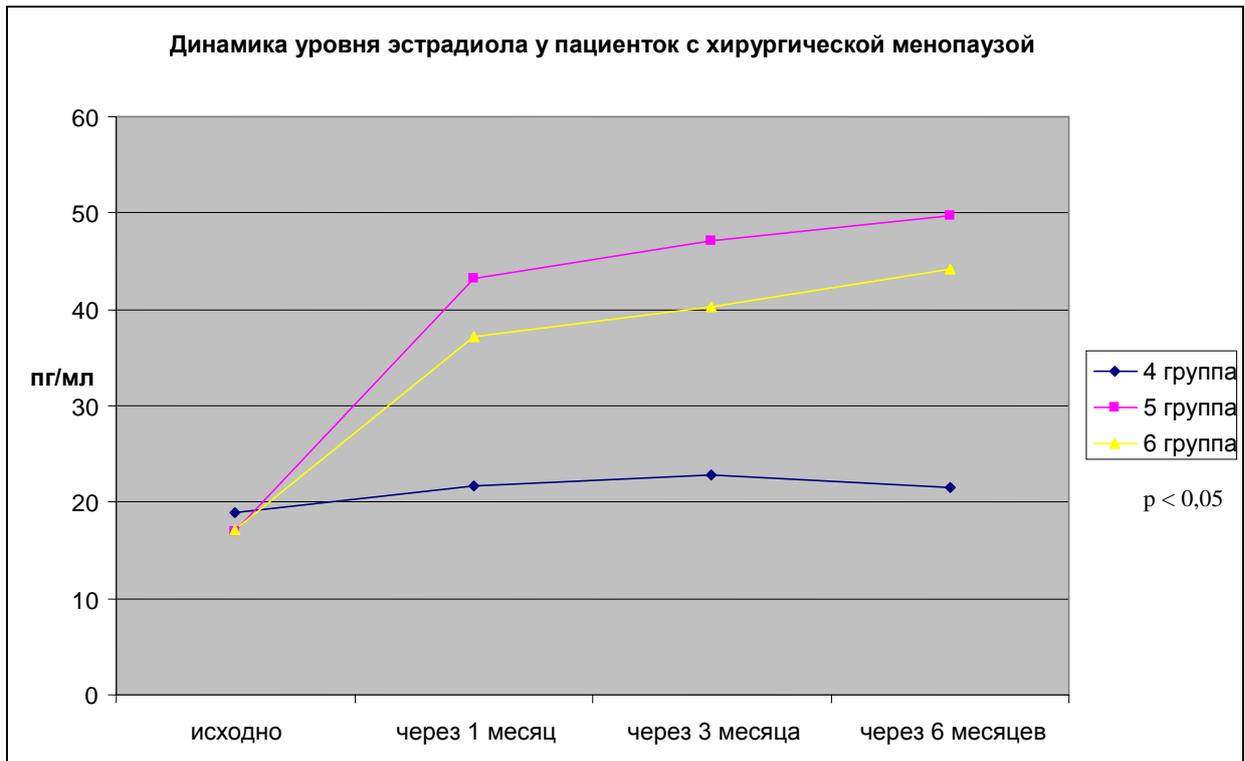


Рисунок 11 – Динамика уровня эстрадиола у пациенток с хирургической менопаузой

В пятой группе пациенток, продолживших после курса гипобаротерапии применять эстрадиол трансдермально, уровень эстрадиола повысился через месяц с $16,9 \pm 3,8$ до $43,2 \pm 5,1$ пг/мл, через 3 месяца до $47,2 \pm 8,1$ пг/мл, а через полгода на фоне применения менопаузальной гормонотерапии он составлял $49,8 \pm 10,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

У пациенток шестой группы на фоне применения МГТ трансдермально уровень эстрадиола динамически повышался, и через полгода составлял $44,2 \pm 6,9$ пг/мл ($p < 0,05$).

При оценке динамики ДГЭА-с, представленной на рисунке 12, видно, что в результате гипобарической гипокситерапии 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 ($p < 0,05$).

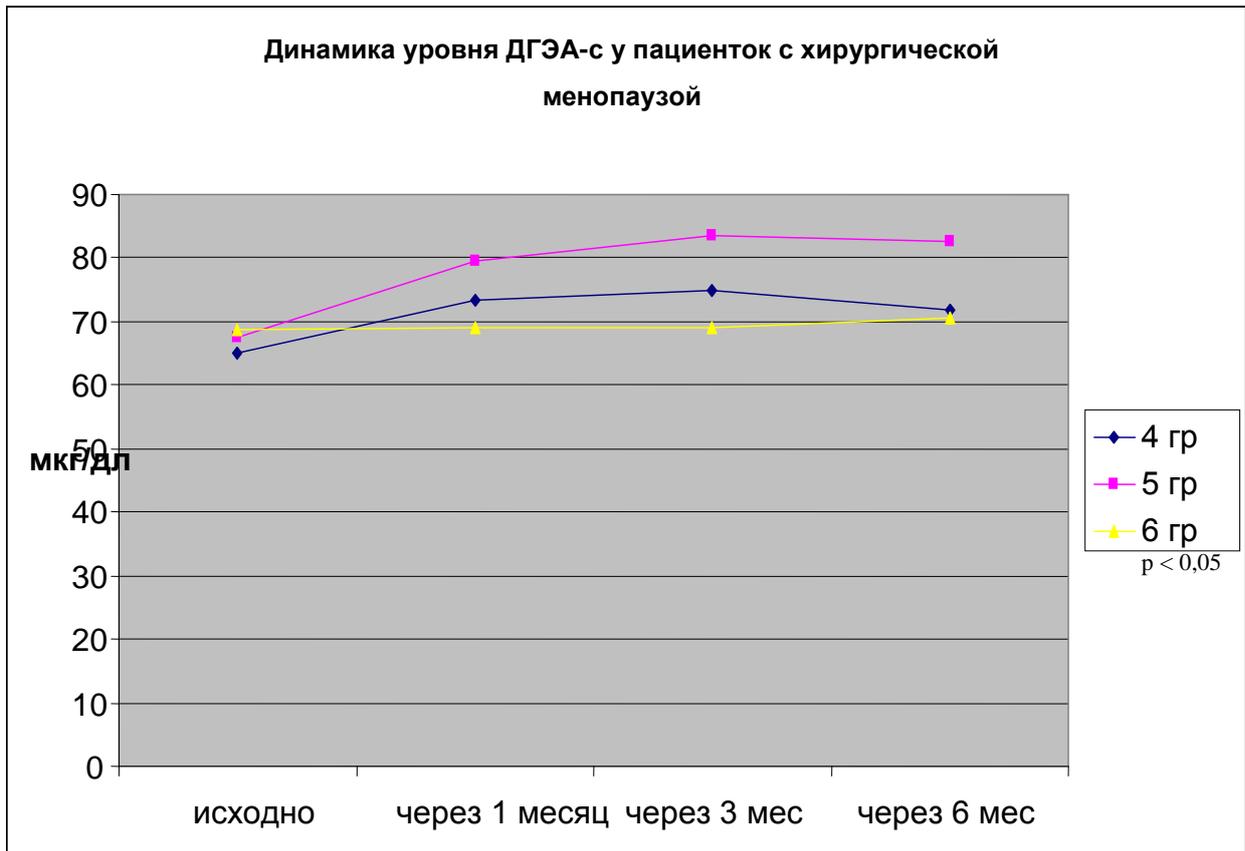


Рисунок 12 – Динамика уровня ДГЭА-сульфата у пациенток с хирургической менопаузой

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% и составлял $82,7 \pm 13,1$ мкг/дл ($p < 0,05$). В шестой группе уровень ДГЭА-С имел тенденцию к повышению, но за шесть месяцев наблюдения достоверных изменений выявлено не было.

При анализе влияния гипобарической гипокситерапии на уровень гормонов щитовидной железы у женщин с хирургической менопаузой (рисунок 13), 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% ($p < 0,05$).

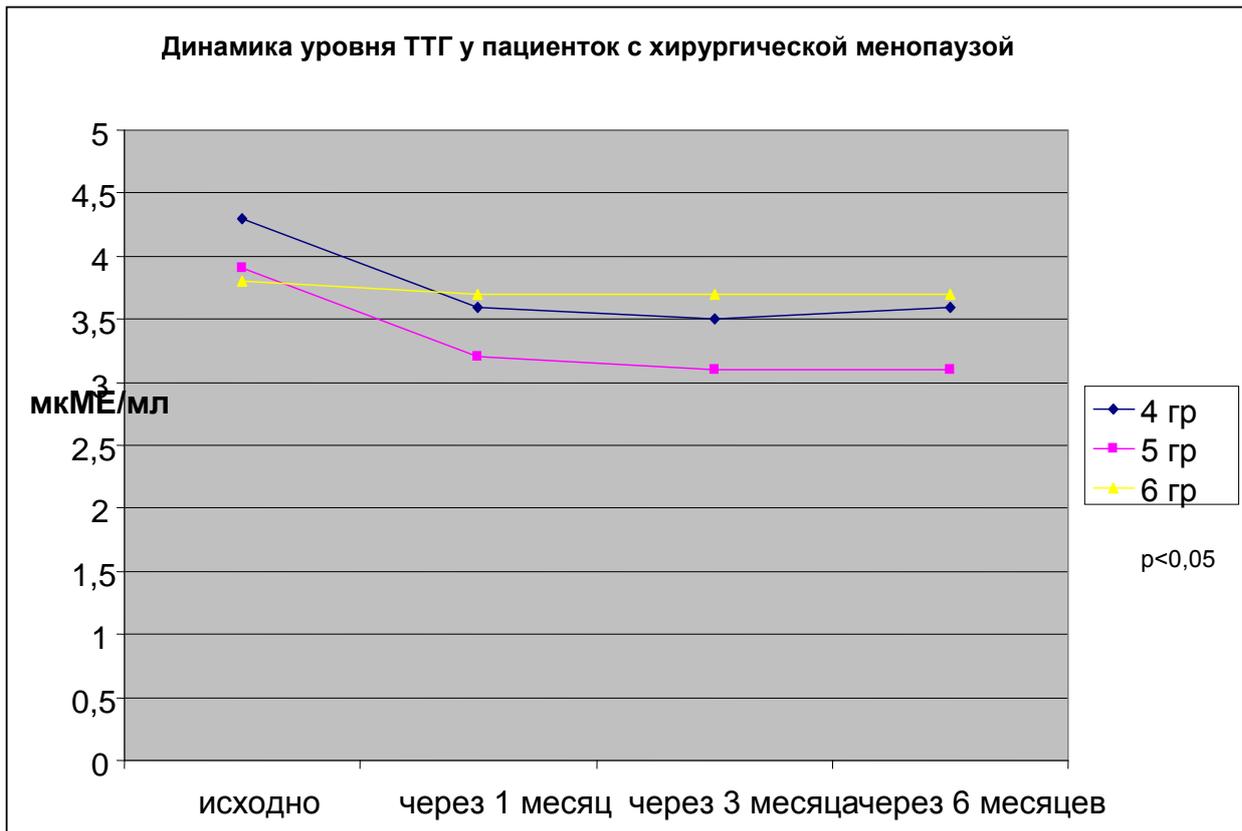


Рисунок 13 – Динамика уровня ТТГ у пациенток с хирургической менопаузой

В пятой группе пациенток уровень ТТГ снизился через месяц на 18%, через 3 месяца на 20,5% и сохранился в данных пределах спустя полгода ($p < 0,05$). Уровень свободного Т4 повысился через месяц на 15,5%, через 3 месяца на 17,5%, а спустя полгода был выше исходного на 16,5% ($p < 0,05$). В шестой группе пациенток уровень ТТГ в течение 6 месяцев достоверно не изменился, также как и уровень свободного Т4.

Таким образом, в результате гипобарической гипокситерапии отмечается умеренное повышение уровня эстрадиола, как у пациенток с естественной, так и с хирургической менопаузой. Снижается уровень гонадотропных гормонов: ФСГ и ЛГ, снизился уровень ТТГ, более значимое снижение выявлено у пациенток с естественной менопаузой. Выявлено повышение уровня ДГЭА-с в результате гипоксической стимуляции надпочечников, уровень которого повышается наиболее значимо спустя 2 месяца после завершения курса гипобарической гипокситерапии и сохраняется в течение полугода с незначительным регрессом.

4.2.1. Сравнительный анализ показателей углеводного обмена у женщин с естественной и хирургической менопаузой

Из таблицы 13 видно, что при сравнении исходных показателей углеводного обмена у пациенток с естественной и хирургической менопаузой были выявлены некоторые недостоверные различия, косвенно свидетельствующие о более выраженных нарушениях углеводного обмена при хирургической менопаузе. При исследовании до начала лечения были выявлены нарушения показателей углеводного обмена у 110 женщин (93,2%) с климактерическим синдромом в ранней естественной постменопаузе: у 5 (4,2%) был диагностирован сахарный диабет второго типа, средней степени тяжести, у 105 (88,9%) пациенток уровень гликемии натощак составил более 5,7 ммоль/л; средний уровень гликемии натощак у пациенток с естественной менопаузой исходно составил $6,19 \pm 0,99$ ммоль/л. Результаты исследования выявили исходно высокие значения гликемии натощак у пациенток с хирургической менопаузой - $6,29 \pm 0,91$ ммоль/л. Нарушения углеводного обмена у 96 женщин (97,9%), сахарным диабетом второго типа средней степени тяжести страдали 8 женщин с хирургической менопаузой (8,2%), в отличие от естественной, где пациенток с сахарным диабетом было 4,2% ($p < 0,05$).

Уровень иммунореактивного инсулина натощак исходно составил $19,6 \pm 3,92$ мкМЕ/мл при естественной менопаузе и $20,2 \pm 4,26$ мкМЕ/мл при хирургической менопаузе. Соответственно индекс инсулинорезистентности был несколько выше у пациенток с хирургической менопаузой: $5,67 \pm 1,21$, а при естественной менопаузе $5,38 \pm 1,17$. Индекс Саго и индекс функциональной активности бета-клеток (ФАБ) практически не различались у пациенток с естественной и хирургической менопаузой. Уровень С-пептида исходно был чуть выше у пациенток с хирургической менопаузой: $1,78 \pm 0,29$ нг/мл (при естественной $1,67 \pm 0,37$ нг/мл).

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 ($r=+0,27$; $p=0,04$).

Таблица 13 - Сравнительный анализ показателей углеводного обмена у женщин с естественной и хирургической менопаузой

	Естественная менопауза, n=118	Хирургическая менопауза, n=98	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,19±0,99	6,29±0,91	0,06
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	19,6±3,92	20,2±4,26	0,09
Индекс инсулинорезистентности НОМА-R	5,38±1,17	5,67±1,21	0,05
Индекс Саго	0,31	0,31	0,2
ФАБ	145,8±18,6	144,9±16,8	0,4
С-пептид, нг/мл	1,67±0,37	1,78±0,29	0,07
Лептин, нг/мл	73,7±15,8	72,6±21,7	0,2

В экспериментальных исследованиях изучен эффект интервальной гипоксической тренировки у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и при комплексном лечении ожирения. Показано, что интервальная гипоксическая тренировка, заметно снижая стрессовое воздействие, способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов: позволяет уменьшить уровень окислительного стресса при инсулиннезависимом сахарном диабете, оказывает гипополипидемическое, антиатерогенное влияние на содержание сывороточных липидов и гипогликемизирующее воздействие на углеводный обмен, что способствует снижению инсулинрезистентности и поддержанию компенсации углеводного обмена при инсулиннезависимом сахарном диабете [22,105,121].

Следующим этапом нашего исследования стало изучение воздействия гипобарической гипокситерапии на показатели углеводного обмена у женщин с

менопаузальным синдромом в результате естественной и хирургической менопаузы.

4.2.2. Влияние различных вариантов лечения на динамику показателей углеводного обмена у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной постменопаузе

В результате различных вариантов лечения в трех группах пациенток с естественной менопаузой были выявлены следующие результаты показателей углеводного обмена.

Наиболее выраженные изменения в результате лечения были выявлены во второй группе пациенток с естественной менопаузой, получивших комплексное лечение, включавшее применение курса гипобарической гипокситерапии в течение месяца и применения препарата менопаузальной гормональной терапии «Фемостон 1/5» в течение 6 месяцев наблюдения.

Из таблицы 14 видно, что в первой группе пациенток с естественной менопаузой, уровень гликемии натощак снизился через 1 месяц на 17,6% (с $6,32 \pm 0,97$ до $5,21 \pm 0,89$ ммоль/л), через 3 месяца составил $5,32 \pm 0,83$ ммоль/л, что было ниже исходного показателя на 15,8%, а спустя полгода был ниже исходного на 14,4% ($p < 0,05$). Таким образом, положительный результат воздействия гипобарической гипокситерапии на один из важнейших показателей углеводного обмена сохранился в течение 6 месяцев наблюдения.

Во второй группе пациенток уровень гликемии натощак снизился на 17,6% через месяц от начала лечения (с $6,27 \pm 0,88$ до $5,17 \pm 0,93$ ммоль/л), спустя 3 месяца был ниже на 20% от исходного ($5,02 \pm 0,91$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Спустя полгода сохранялась нормализация показателя гликемии натощак и составила $5,11 \pm 0,83$ ммоль/л, что было ниже исходных значение на 18,5% ($p < 0,05$).

У пациенток третьей группы была выявлена тенденция к снижению показателя уровня гликемии натощак, через 6 месяцев он был ниже исходного на 4,5%, но данные изменения были статистически недостоверны.

При оценке динамики (рисунок 14) уровня иммунореактивного инсулина в первой группе пациенток, прошедших лечение 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 ($p < 0,05$).

Таблица 14 - Влияние лечения на динамику показателей углеводного обмена у женщин с естественной менопаузой

Показатель	Естественная менопауза n=118		
	1 группа, ГГТ n=53	2 группа, ГГТ +МГТ n=36	3 группа, МГТ n=29
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л			
исходно	6,32±0,97	6,27±0,88	5,98±1,07
Через 1 месяц	5,21±0,89*	5,17±0,93*	5,91±0,99
Через 3 месяца	5,32±0,83*	5,02±0,91*	5,82±0,93
Через 6 месяцев	5,41±0,91*	5,11±0,83*	5,71±0,95
ИРИ натощак, мкМЕ/мл			
Исходно	20,2±3,23	19,3±3,51	19,2±4,52
Через 1 месяц	16,8±2,98*	15,8±2,98*	18,8±3,98
Через 3 месяца	16,6±3,12*	15,3±3,34*	18,3±3,62
Через 6 месяцев	17,2±2,87*	15,1±3,17*	17,7±4,27*
Индекс инсулинорезистентности НОМА-R			
Исходно	5,67±1,32	5,38±1,12	5,10±0,98
Через 1 месяц	3,89±1,26*	3,63±1,22*	4,94±1,12
Через 3 месяца	3,92±1,29*	3,41±1,31*	4,73±1,11
Через 6 месяцев	4,14±1,31*	3,43±1,23*	4,49±1,12*
Индекс Саго			
Исходно	0,31	0,32	0,31
Через 1 месяц	0,31	0,33	0,31
Через 3 месяца	0,32*	0,33	0,32
Через 6 месяцев	0,32*	0,34*	0,32
ФАБ			
Исходно	143,3±18,3	139,4±17,3	154,8±22,4
Через 1 месяц	196,5±22,7*	189,2±20,3*	156,0±19,3
Через 3 месяца	182,4±24,5*	201,3±24,3*	157,8±25,2
Через 6 месяцев	180,1±21,3*	187,5±22,3*	160,1±21,1
С-пептид, нг/мл			
Исходно	1,71±0,39	1,68±0,36	1,62±0,36
Через 1 месяц	1,52±0,48*	1,50±0,32*	1,58±0,47
Через 3 месяца	1,42±0,29*	1,38±0,38*	1,59±0,42
Через 6 месяцев	1,51±0,33*	1,33±0,45*	1,55±0,38
Лептин, нг/мл			
Исходно	73,4±12,1	76,4±16,4	71,4±18,1
Через 1 месяц	71,8±15,3	72,5±17,2	72,8±17,5
Через 3 месяца	65,4±10,9*	64,1±14,1*	69,4±15,8
Через 6 месяцев	68,4±13,2	64,2±15,7*	68,1±16,9
Примечание - *-p <0,05 по сравнению с исходными данными			

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 ($p < 0,05$). Таким образом, во второй группе пациенток, получавших комплексное лечение, отмечено дальнейшее улучшение такого показателя углеводного обмена, как иммунореактивный инсулин натощак спустя 6 месяцев наблюдения, в отличие от первой группы пациенток, где данный показатель спустя 6 месяцев стал незначительно повышаться, что свидетельствовало об ослаблении эффекта гипобарического воздействия на углеводный обмен спустя 5 месяцев после завершения курса гипобарической гипокситерапии. Следовательно, сочетанное применение заместительной гормональной терапии и гипобарического воздействия позволяет улучшать отдаленные результаты лечения.

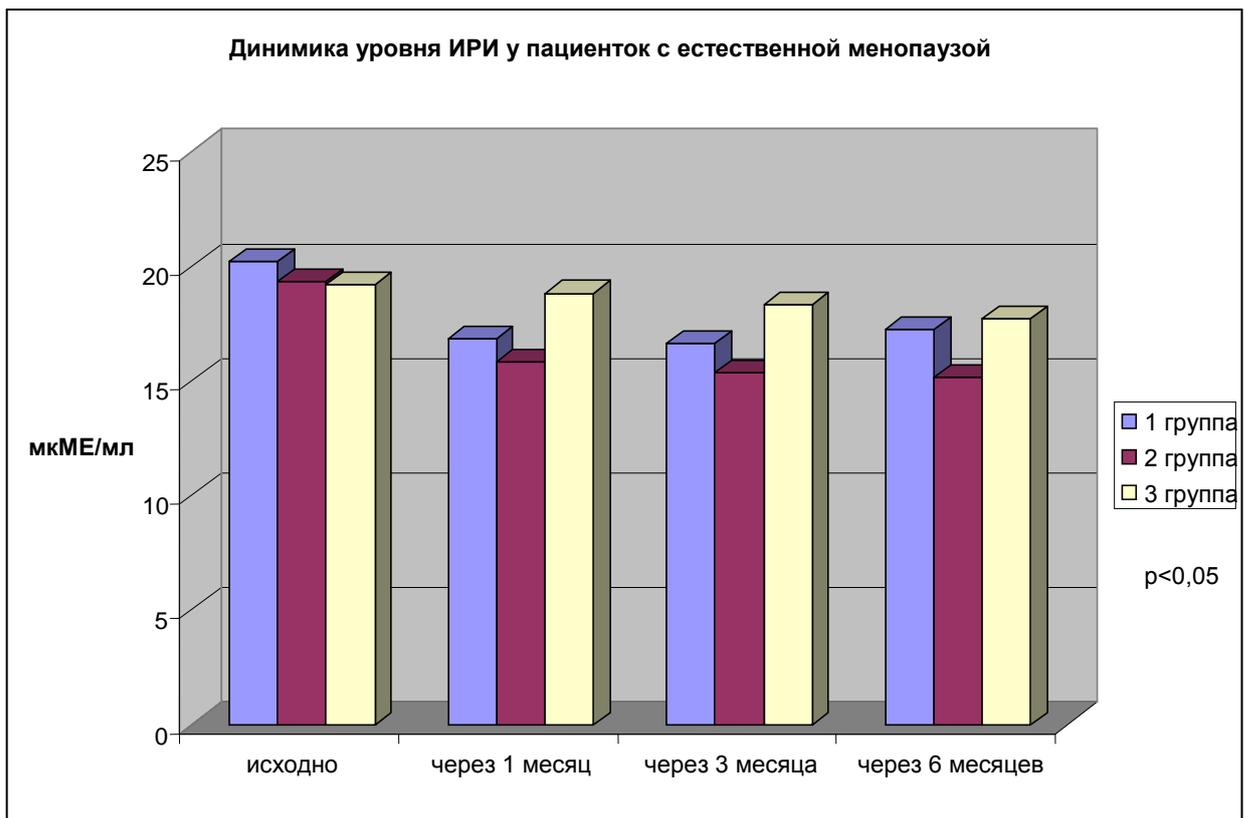


Рисунок 14 – Динамика уровня ИРИ у пациенток с естественной менопаузой

В третьей группе пациенток, было отмечено достоверное снижение уровня ИРИ натощак лишь спустя полгода на 7,9%.

При оценке динамики уровня С-пептида натощак в первой группе пациенток, прошедших курс лечения в барокамере, выявлено его снижение на 11,2%, через 3 месяца на 17% (до $1,42 \pm 0,29$ нг/мл), спустя полгода уровень С-пептида натощак начал повышаться, но все же был меньше исходного на 11,7%. Во второй группе уровень С-пептида снизился через месяц на 10,8%, через 3 месяца на 17,9%, а через полгода был меньше исходного на 20,8% ($p < 0,05$). В третьей группе уровень С-пептида имел тенденцию к снижению, но достоверно не изменился.

Для оценки степени инсулинорезистентности рассчитывались индекс инсулинорезистентности НОМА-R, индекс функциональной активности β -клеток (индекс ФАБ) и индекс Саго.

Из рисунка 15 видно, что в результате гипобарической гипокситерапии в первой группе пациенток с естественной менопаузой индекс инсулинорезистентности НОМА-R снизился через месяц на 31,4%, через 3 месяца был ниже исходного показателя на 30,9%, спустя 6 месяцев индекс инсулинорезистентности НОМА-R составил $4,14 \pm 1,31$, что было ниже исходного на 27% ($p < 0,05$).

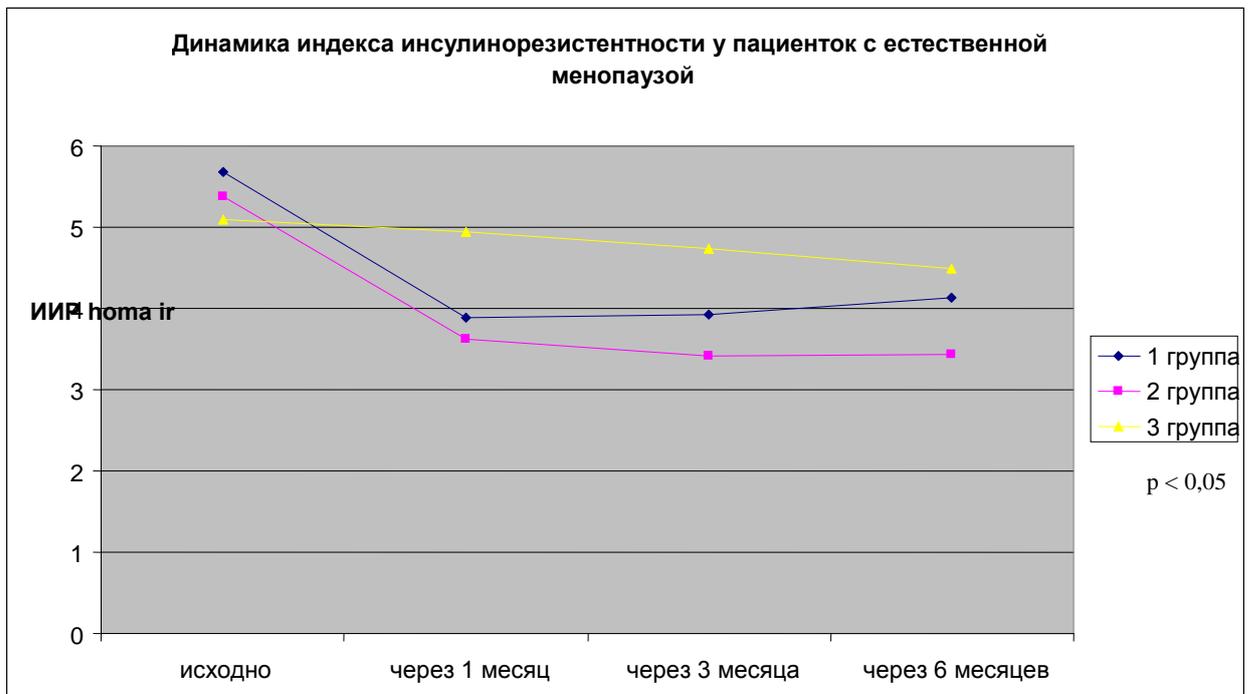


Рисунок 15 – Динамика индекса инсулинорезистентности у пациенток с естественной менопаузой

Во второй группе пациенток отмечено снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-R на 32,6% через 1 месяц, на 36,6% через 3 месяца, на 36,3% через 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,05$).

У пациенток третьей группы было отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-R спустя 6 месяцев применения МГТ на 12%.

Индекс функциональной активности β -клеток увеличился в первой группе после курса гипобарической гипокситерапии на 37%, спустя 3 месяца был выше исходного показателя на 27,2%, а спустя полгода сохранился выше исходного на 25,6% и составил $180,1 \pm 21,3\%$ ($p < 0,05$).

Во второй группе пациенток с естественной менопаузой индекс функциональной активности β -клеток увеличился через месяц лечения на 35,7%, через 3 месяца на 44,4%, а через полгода был выше исходного показателя на 34,5% ($p < 0,05$).

В третьей группе достоверных изменений индекса функциональной активности β -клеток за период наблюдения выявлено не было.

Индекс Саго в результате гипобарической гипокситерапии в первой группе с исходного значения 0,31 через 3 месяца вырос до 0,32, спустя полгода также составил 0,32.

Во второй группе пациенток индекс Саго с исходного значения 0,32 вырос до 0,33 через 3 месяца от начала лечения, а через 6 месяцев составил 0,34.

В третьей группе индекс Саго вырос с 0,31 до 0,32 спустя 3 месяца применения менопаузальной гормональной терапии и сохранился на этом уровне спустя полгода.

Исходно высокий уровень лептина у пациенток с менопаузальным синдромом в результате естественной менопаузы свидетельствовал о лептинорезистентности. При проведении корреляционного анализа уровень лептина положительно коррелировал с ИМТ ($r = +0,34$; $p = 0,01$), с ОТ ($r = +0,29$;

$p=0,04$), выявлена отрицательная корреляция с уровнем эстрадиола ($r=-0,24$; $p=0,04$). В результате гипобарической гипокситерапии в первой группе пациенток с естественной менопаузой уровень лептина достоверно снизился спустя 3 месяца на 10,9% (с $73,4\pm 12,1$ до $65,4\pm 10,9$ нг/мл) ($p<0,05$). Во второй группе пациенток уровень лептина снизился на 16,1% через 3 месяца от начала терапии (с $76,4\pm 16,4$ до $64,1\pm 14,1$ нг/мл) и сохранился в данных пределах спустя полгода от начала лечения ($p<0,05$). В третьей группе пациенток не было выявлено достоверных изменений уровня лептина в течение наблюдения, но имелась тенденция к его снижению.

4.2.3. Влияние различных вариантов лечения на динамику показателей углеводного обмена у женщин с хирургической менопаузой

Таблица 15 - Влияние лечения на динамику показателей углеводного обмена у женщин хирургической менопаузой

	Хирургическая менопауза n=98		
	4 группа, гипобаротерапия n=34	5 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л			
исходно	6,41±0,95	6,35±0,87	6,12±0,92
Через 1 месяц	5,31±0,96*	5,21±0,86*	5,91±0,89
Через 3 месяца	5,41±0,85*	5,22±0,83*	5,88±0,93
Через 6 месяцев	5,44±0,93*	5,31±0,89*	5,85±0,91
ИРИ натощак, мкМЕ/мл			
Исходно	21,1±3,54	20,7±4,13	18,9±4,63
Через 1 месяц	15,9±3,18*	15,3±3,78*	18,5±3,98
Через 3 месяца	16,1±3,52*	15,3±3,52*	17,9±4,12
Через 6 месяцев	16,4±2,87*	15,2±3,82*	17,7±2,96
Индекс инсулинорезистентности НОМА-R			
Исходно	6,04±1,31	5,84±1,35	5,14±1,31
Через 1 месяц	3,75±1,35*	3,54±1,22*	4,94±1,34
Через 3 месяца	3,87±1,32*	3,54±1,34*	4,67±1,32
Через 6 месяцев	3,96±1,22*	3,58±1,27*	4,60±1,37*
Индекс Сагo			
Исходно	0,30	0,30	0,32
Через 1 месяц	0,33*	0,34*	0,32
Через 3 месяца	0,34*	0,34*	0,33
Через 6 месяцев	0,33*	0,35*	0,33
ФАБ			

Исходно	145,0±18,7	145,3±17,2	144,3±18,6
Через 1 месяц	175,7±19,5*	178,9±19,3*	153,5±17,8
Через 3 месяца	168,6±19,3*	177,9±19,9*	150±15,3
Через 6 месяцев	169,0±20,6*	167,9±17,1*	150,6±16,6
С-пептид, нг/мл			
Исходно	1,85±0,32	1,82±0,37	1,68±0,38
Через 1 месяц	1,54±0,51*	1,51±0,35*	1,65±0,44
Через 3 месяца	1,41±0,32*	1,40±0,32*	1,61±0,29
Через 6 месяцев	1,51±0,34*	1,47±0,31*	1,59±0,33
Лептин, нг/мл			
Исходно	77,1±18,2	72,4±14,1	68,4±12,1
Через 1 месяц	71,8±16,3	70,8±15,3	70,8±11,9
Через 3 месяца	63,4±15,9*	60,9±13,9*	67,4±13,9
Через 6 месяцев	68,4±14,5	61,4±13,2*	64,4±11,7
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными			

В четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших только немедикаментозную терапию (прошедших курс лечения в барокамере в течение 1 месяца), уровень гликемии натощак снизился через 1 месяц на 17,2%, через 3 месяца составил $5,41 \pm 0,85$ ммоль/л, что было ниже исходного показателя на 15,6%, а спустя полгода показатель гликемии был $5,44 \pm 0,93$ ммоль/л, что ниже исходного на 15,7% ($p < 0,05$). Таким образом, положительный результат воздействия гипобарической гипокситерапии на уровень гликемии натощак в группе пациенток с хирургической менопаузой сохранился в течение 6 месяцев наблюдения, также как при естественной менопаузе.

В пятой группе пациенток уровень гликемии натощак снизился на 18,1% через месяц от начала лечения, спустя 3 месяца был ниже на 17,8% от исходного. Спустя полгода уровень гликемии натощак составил $5,31 \pm 0,89$ ммоль/л, что было ниже исходных значение на 16,4% ($p < 0,05$).

У пациенток шестой группы была выявлена недостоверная тенденция к снижению показателя уровня гликемии натощак, через 6 месяцев он был ниже исходного на 4,4%.

При оценке изменений уровня иммунореактивного инсулина 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 ($p < 0,05$).

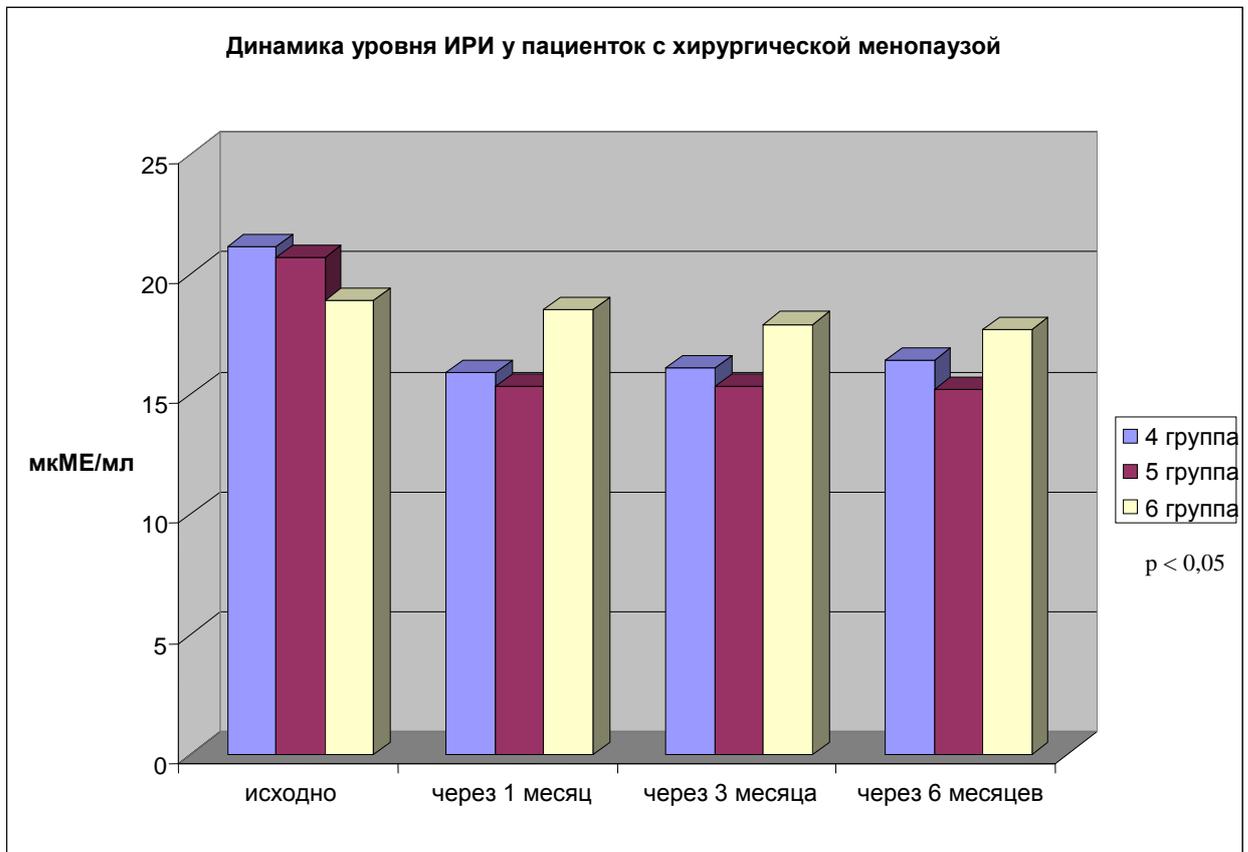


Рисунок 16 – Динамика уровня ИРИ у пациенток с хирургической менопаузой

В группе пациенток, получавших комплексное воздействие, включавшее курс гипобарической гипокситерапии в барокамере и менопаузальную гормональную терапию препаратом "Дивигель", 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 ($p < 0,05$). Таким образом, при комплексной терапии отмечено более выраженное улучшение такого показателя углеводного обмена, как иммунореактивный инсулин натощак. Менопаузальная гормональная терапия в комплексе с гипобарическим воздействием, позволяет в

значительной степени улучшить нарушенные показатели углеводного обмена у пациенток с хирургической менопаузой.

В шестой группе пациенток, получавших препарат менопаузальной гормональной терапии в течение 6 месяцев, было отмечено достоверное снижение уровня ИРИ натощак лишь спустя полгода на 6,8%.

При оценке показателя уровня С-пептида натощак в четвертой группе пациенток, прошедших курс лечения в барокамере, выявлено снижение на 16,8%, через 3 месяца на 23,8%, спустя полгода уровень С-пептида оставался меньше исходного на 18,4% ($p < 0,05$). В пятой группе уровень С-пептида снизился через месяц на 17,1%, через 3 месяца на 23,1%, спустя полгода был ниже исходного на 19,3% ($p < 0,05$).

Из рисунка 17 видно, что в результате гипобарической гипокситерапии в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой индекс инсулинорезистентности НОМА- R снизился через месяц на 38%, через 3 месяца был ниже исходного показателя на 36%, спустя 6 месяцев индекс инсулинорезистентности НОМА- R составил $3,96 \pm 1,22$, что было ниже исходного на 34,5% ($p < 0,05$).

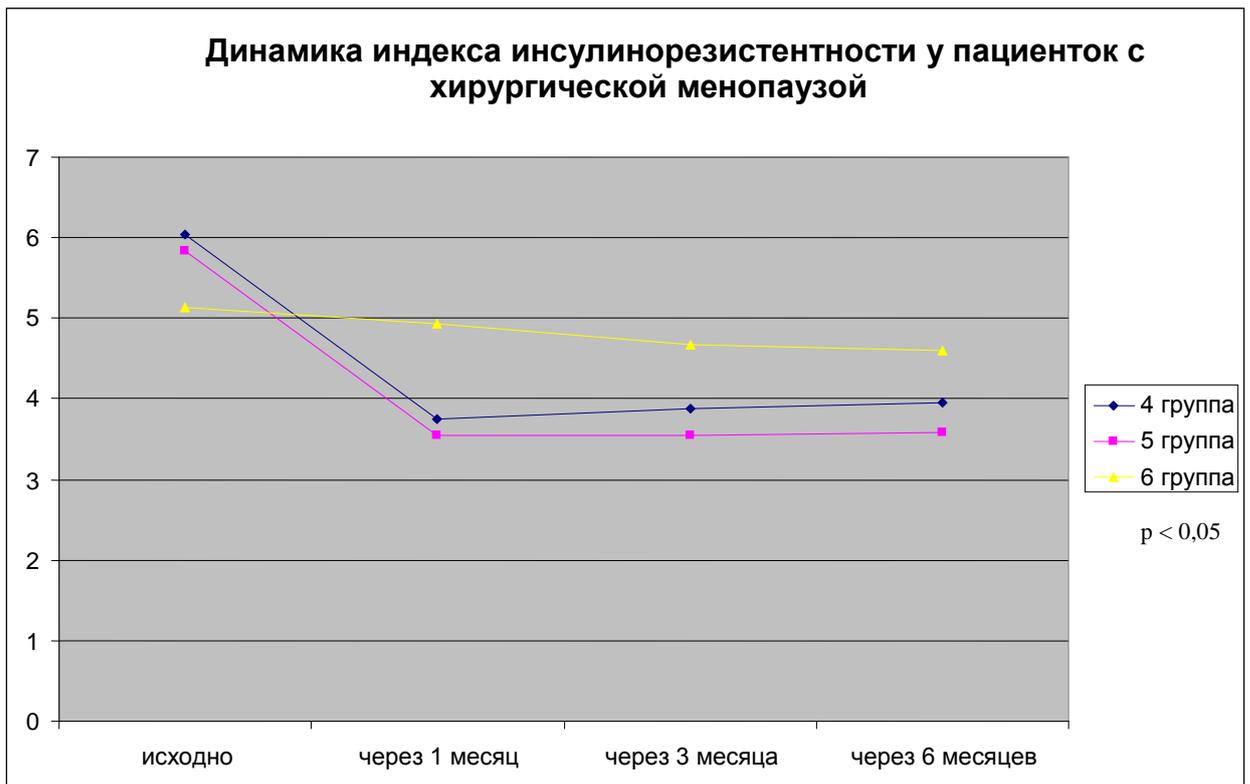


Рисунок №17 - Динамика индекса инсулинорезистентности у пациенток с хирургической менопаузой

В пятой группе отмечено снижение индекса инсулинорезистентности НОМА-R 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 индекса инсулинорезистентности НОМА-R спустя 6 месяцев применения ЗГТ на 10,6%.

Индекс функциональной активности β -клеток увеличился в четвертой группе после курса гипобарической гипокситерапии на 21%, спустя 3 месяца был выше исходного показателя на 16,2%, а спустя полгода сохранился выше исходного на 16,5% и составил $169,0 \pm 20,6\%$.

В пятой группе индекс функциональной активности β -клеток увеличился через месяц лечения на 23,1%, через 3 месяца на 22,4%, а через полгода был выше исходного показателя на 15,5%.

В шестой группе достоверных изменений индекса функциональной активности β -клеток за период наблюдения выявлено не было.

Индекс Саго в результате гипобарической гипокситерапии в четвертой группе с исходного значения 0,30 через месяц вырос до 0,33, через 3 месяца 0,34, спустя полгода составил 0,32.

В пятой группе пациенток индекс Саго с исходного значения 0,30 увеличился до 0,34 через 1 месяц от начала лечения, а через 6 месяцев составил 0,35.

В шестой группе индекс Саго вырос с 0,32 до 0,33 спустя 3 месяца применения заместительной гормональной терапии и сохранился в данных пределах спустя полгода.

В результате гипобарической гипокситерапии в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой уровень лептина снизился спустя 3 месяца на 17,8%. В пятой группе уровень лептина снизился на 15,9% через 3 месяца от начала терапии и сохранился в указанных пределах спустя полгода от начала лечения. В шестой группе не было отмечено статистически значимых изменений этого показателя.

4.3.1. Сравнительный анализ исходных показателей липидного обмена у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

При сравнении исходных показателей липидного обмена у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной и хирургической менопаузы, представленных в таблице 16, наиболее неблагоприятные атерогенные сдвиги липидного спектра были выявлены у пациенток с хирургической менопаузой, что подтверждает неблагоприятное влияние выраженного эстрогенного дефицита на липидный спектр крови. Различия практически на грани достоверных были отмечены в отношении общего холестерина: у пациенток с хирургической менопаузой его исходный показатель составил $6,39 \pm 0,21$ ммоль/л, в отличие от уровня у пациенток с естественной менопаузой - $6,21 \pm 0,31$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП был достоверно выше у пациенток с хирургической менопаузой и составлял $4,10 \pm 0,15$ ммоль/л в отличие от пациенток с естественной менопаузой, где

его показания составили $3,82 \pm 0,19$ ммоль/л. Уровень ХС ЛПВП был практически одинаков у пациенток как с хирургической, так и с естественной менопаузой и составил $1,21 \pm 0,09$ ммоль/л. Уровень триглицеридов был достоверно выше в группах с хирургической менопаузой $1,76 \pm 0,09$ ммоль/л, в сравнении с естественной менопаузой $1,65 \pm 0,09$ ммоль/л.

Таблица 16 - Сравнительный анализ исходных показателей липидного обмена у пациенток с менопаузальным синдромом в результате естественной и хирургической менопаузы

	Естественная менопауза n=118	Хирургическая менопауза n=98	p
Холестерин, ммоль/л	$6,21 \pm 0,31$	$6,39 \pm 0,21$	0,051
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,21 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,05$	0,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,19$	$4,10 \pm 0,15$	0,032
ТГ, ммоль/л	$1,65 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,09$	0,09
ИА	$4,13 \pm 0,21$	$4,28 \pm 0,18$	0,06
АпоА1, г/л	$1,52 \pm 0,22$	$1,50 \pm 0,17$	0,1
Апо В, г/л	$1,36 \pm 0,27$	$1,39 \pm 0,26$	0,1
Апо В/Апо А1	$0,89 \pm 0,23$	$0,92 \pm 0,24$	0,2

Индекс атерогенности у пациенток с хирургической менопаузой составил $4,28 \pm 0,18$, при естественной менопаузе $4,13 \pm 0,21$. При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь уровня общего холестерина с уровнем эстрадиола ($r=-0,31$; $p=0,04$), положительная корреляция с ИМТ ($r=+0,31$; $p=0,01$) и ОТ ($r=+0,34$; $p=0,02$).

При сравнении показателей уровня апобелков, практически не было выявлено различий в зависимости от вида менопаузы, лишь отношение Апо В/Апо А1 было чуть выше при хирургической менопаузе $0,92 \pm 0,24$ (при естественной менопаузе $0,89 \pm 0,23$).

4.3.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели липидного обмена у пациенток с естественной менопаузой

Как видно из таблицы 17, в результате различных вариантов лечения у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной

менопаузы выявлены антиатерогенные изменения показателей липидного обмена. В первой группе пациенток, в результате гипобарической гипокситерапии отмечено снижение исходно повышенного уровня холестерина на 10,2% через месяц от начала лечения, на 13,4% 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% ($p < 0,05$).

Таблица 17 - Влияние лечения на динамику показателей липидного обмена у женщин с естественной менопаузой

Динамика исследования	Естественная менопауза, n=118		
	1 группа, гипобаротерапия n=53	2 группа, гипобаротерапия +МГТ n=36	3 группа, МГТ n=29
Холестерин, ммоль/л			
исходно	$6,23 \pm 0,33$	$6,34 \pm 0,28$	$6,15 \pm 0,24$
Через 1 месяц	$5,6 \pm 0,28^*$	$5,6 \pm 0,29^*$	$5,91 \pm 0,26$
Через 3 месяца	$5,4 \pm 0,32^*$	$5,3 \pm 0,38^*$	$5,82 \pm 0,31$
Через 6 месяцев	$5,6 \pm 0,29^*$	$5,4 \pm 0,35^*$	$5,74 \pm 0,29^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л			
Исходно	$1,18 \pm 0,07$	$1,23 \pm 0,11$	$1,22 \pm 0,09$
Через 1 месяц	$1,27 \pm 0,08$	$1,33 \pm 0,09^*$	$1,23 \pm 0,08$
Через 3 месяца	$1,31 \pm 0,05^*$	$1,36 \pm 0,07^*$	$1,28 \pm 0,09$
Через 6 месяцев	$1,30 \pm 0,08^*$	$1,38 \pm 0,12^*$	$1,30 \pm 0,08$
ХС ЛПНП, ммоль/л			
Исходно	$3,91 \pm 0,17$	$3,89 \pm 0,18$	$3,65 \pm 0,21$
Через 1 месяц	$3,43 \pm 0,16^*$	$3,25 \pm 0,16^*$	$3,62 \pm 0,27$
Через 3 месяца	$3,32 \pm 0,20^*$	$3,13 \pm 0,21^*$	$3,49 \pm 0,20$
Через 6 месяцев	$3,39 \pm 0,21^*$	$3,24 \pm 0,20^*$	$3,43 \pm 0,16^*$
ТГ, ммоль/л			
Исходно	$1,62 \pm 0,09$	$1,69 \pm 0,09$	$1,64 \pm 0,09$
Через 1 месяц	$1,51 \pm 0,07$	$1,48 \pm 0,07^*$	$1,58 \pm 0,07$
Через 3 месяца	$1,42 \pm 0,09^*$	$1,46 \pm 0,09^*$	$1,56 \pm 0,09$
Через 6 месяцев	$1,43 \pm 0,12^*$	$1,45 \pm 0,12^*$	$1,59 \pm 0,12$
ИА			
Исходно	$4,2 \pm 0,23$	$4,15 \pm 0,20$	$4,0 \pm 0,17$
Через 1 месяц	$3,4 \pm 0,19^*$	$3,2 \pm 0,25^*$	$3,8 \pm 0,16$
Через 3 месяца	$3,1 \pm 0,24^*$	$2,9 \pm 0,21^*$	$3,6 \pm 0,19^*$
Через 6 месяцев	$3,4 \pm 0,26^*$	$2,9 \pm 0,23^*$	$3,4 \pm 0,18^*$
Примечание - * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными			

Гиполипидемический эффект гипокситерапии был описан ранее в экспериментальных и клинических исследованиях. Исследованиями [24,63,67,109] в экспериментах на животных было установлено, что адаптация к периодической гипоксии приводит к снижению уровня общего холестерина в крови, которое обусловлено более интенсивным окислением ХС по монооксигеназному пути в гепатоцитах, что подтверждалось ростом активности 7-альфа-гидроксилазы печени. В итоге, под влиянием гипоксической тренировки в сыворотке крови возрастает содержание первичных желчных кислот [67], которые являются одними из основных метаболитов ХС. Известно [63,67], что описанное снижение общего ХС под влиянием гипокситерапии происходит за счет ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Кроме того, усиленное окисление ХС в печени приводит к снижению его общего пула в гепатоцитах, что сопровождается увеличением количества рецепторов к ХС липопротеидов низких плотностей на поверхности гепатоцитов и активным захватом ими ЛПНП и ЛПОНП из крови [63,67].

Во второй группе пациенток через месяц отмечено снижение уровня холестерина на 11,7%, через 3 месяца отмечено дальнейшее снижение на 16,5%, через полгода он был ниже исходного на 14,9%.

В третьей группе была выявлена тенденция к снижению уровня холестерина через 1 и 3 месяца от начала лечения, достоверное снижение на 6,7% произошло спустя полгода от начала менопаузальной гормональной терапии.

При оценке динамики фракций липопротеидов под воздействием различных вариантов лечения в группах пациенток с естественной менопаузой, выраженные положительные сдвиги выявлены в отношении ХС ЛПНП: в первой группе, прошедшей курс лечения в барокамере уровень ХС ЛПНП снизился через месяц на 12,3%, через 3 месяца на 15,1% и сохранился ниже исходного на 13,3% спустя полгода ($p < 0,05$).

Во второй группе произошло снижение уровня ХС ЛПНП через 1 месяц на 16,5%, через 3 месяца на 19,6%, спустя 6 месяцев на 16,8%. В третьей группе отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП на 6,1% спустя 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$).

Как видно из рисунка №18, отмечено достоверное повышение ХС ЛПВП в первой группе пациенток на 11% спустя 3 месяца, через полгода показатель ХС ЛПВП составил $1,30 \pm 0,08$ ммоль/л и был выше исходного на 10,2% ($p < 0,05$).

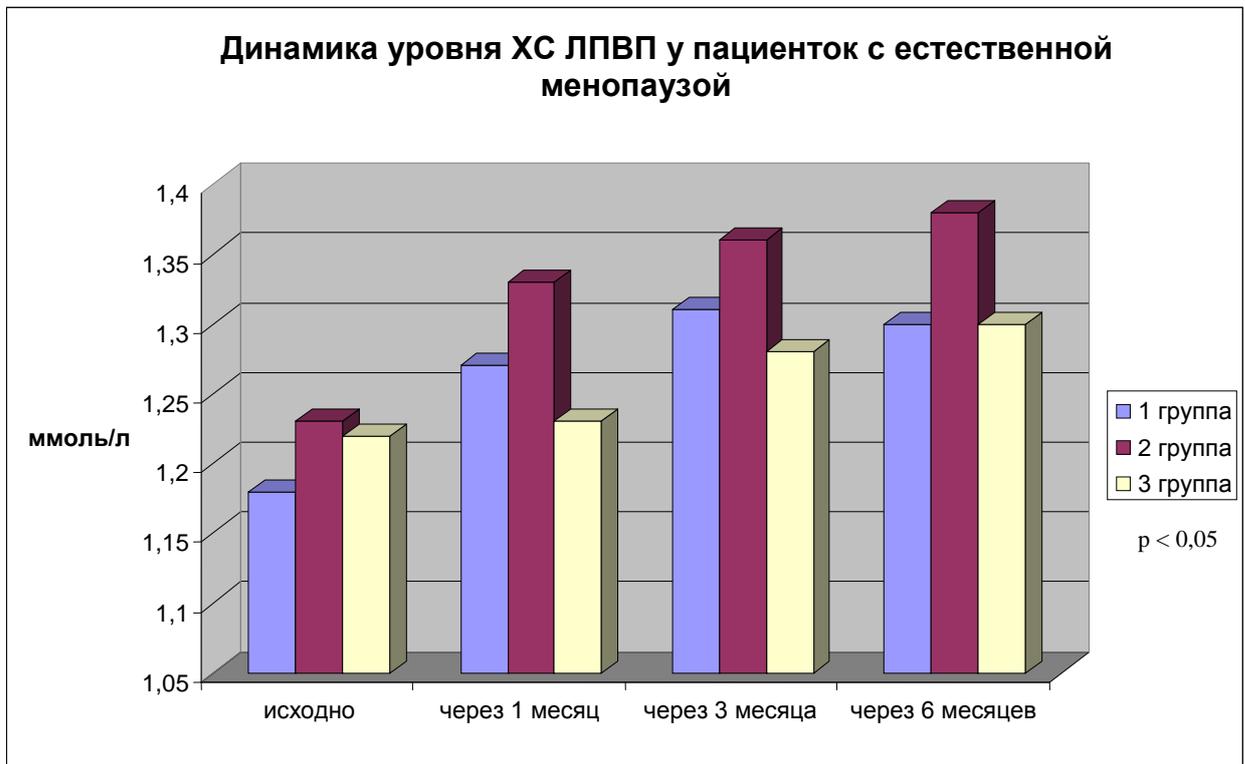


Рисунок 18 – Динамика уровня ХС ЛПВП у пациенток с естественной менопаузой

Во второй группе пациенток в результате комплексного лечения отмечено повышение ХС ЛПВП через месяц на 8,1%, через 3 месяца на 10,5%, через 6 месяцев на 12,2% ($p < 0,05$).

В третьей группе отмечена тенденция к повышению значения ХС ЛПВП, но полученные результаты были статистически недостоверны.

Уровень триглицеридов достоверно уменьшился в первой группе пациенток через 3 месяца от начала курса гипобарической гипокситерапии на 12,4% и остался в данных пределах через 6 месяцев.

Во второй группе пациенток с естественной менопаузой в результате комплексного лечения выявлено достоверное снижение уровня триглицеридов через месяц на 12,4%, через 3 месяца на 13,7%, через 4 месяца на 14,2%. В третьей группе достоверных изменений уровня триглицеридов в течение 6 месяцев наблюдения выявлено не было.

Как видно из рисунка 19, в результате расчета индекса атерогенности выявлено его достоверное снижение в первой группе пациенток на 19,1% через месяц от начала курса лечения в барокамере, через 3 месяца индекс атерогенности снизился на 26,2%, через полгода составлял $3,4 \pm 0,26$, что было ниже исходного значения на 19,1% ($p < 0,05$).

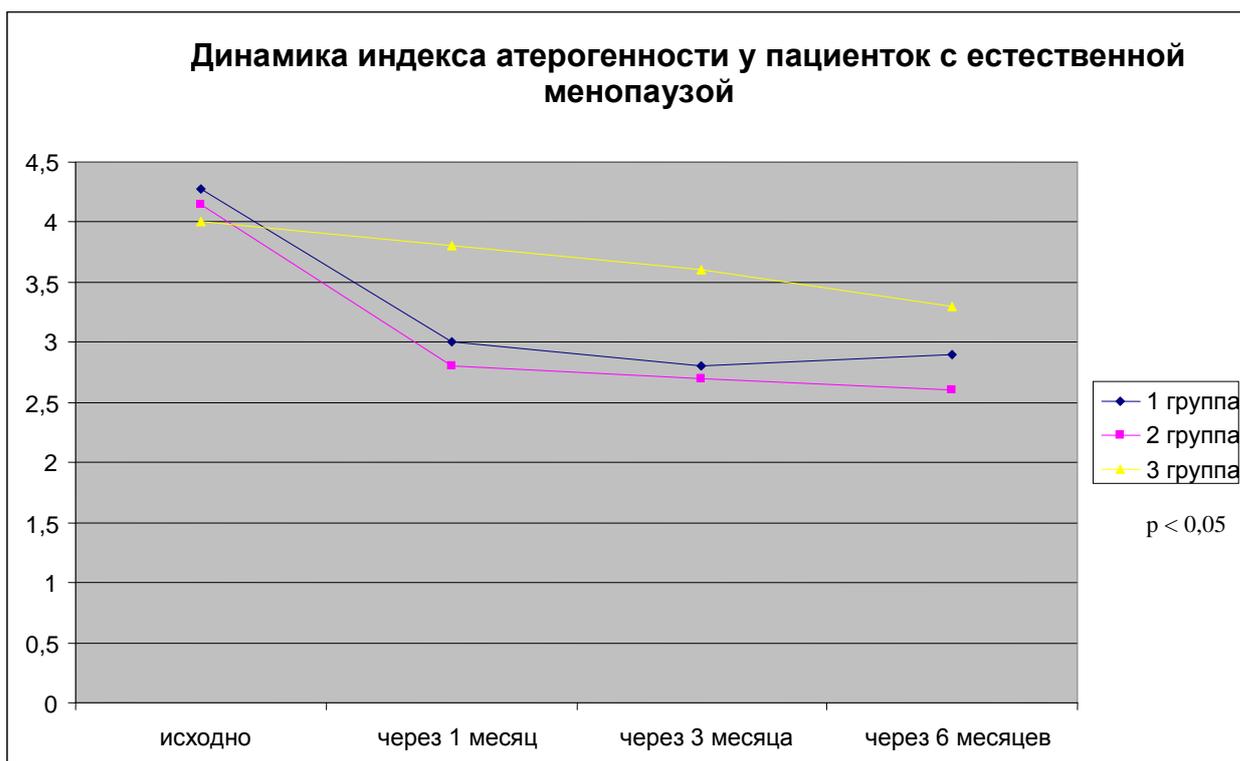


Рисунок 19 – Динамика индекса атерогенности у пациенток с естественной менопаузой

Во второй группе пациенток выявлены еще более значимые изменения индекса атерогенности: 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 индекса атерогенности на 10% через 3 месяца и на 15% спустя 6 месяцев получения МГТ.

Менопауза сопряжена с развитием дислипидемии, которую можно наблюдать у большинства женщин даже в отсутствие метаболического синдрома. Информативным критерием состояния метаболизма липидов, помимо липидограммы является определение концентрации апобелков в сыворотке крови. Функция апобелков - связывание липидов, что обеспечивает циркуляцию последних в сыворотке крови в форме липопротеинов. Липопротеины низкой плотности связывают апобелки В (полная молекула – апобелок В-100), а липопротеины высокой плотности – апобелки А (информативный показатель - апобелок А-1). Таким образом, концентрация тех или иных апобелков в сыворотке крови фактически отражает состояние липидного спектра [49].

Проведенное исследование показало, что в результате воздействия гипобарической гипоксии (таблица 18) в первой группе пациенток через месяц произошло достоверное повышение уровня апопротеина апо-А на 5,9%, спустя 3 месяца на 7,2% и снижение содержания апо-В-белка, являющегося компонентом атерогенных липопротеидов, через месяц на 8,9%, через 3 месяца на 9,6%. Через полгода уровень апо-В-белка был недостоверно ниже исходного на 5,9%, уровень апопротеинов апо-А достоверно не изменился. В результате апопротеиновый индекс спустя месяц снизился на 13,5%, через 3 месяца на 15,8%, а спустя полгода сохранился ниже исходного на 10,2% ($p < 0,05$).

Таблица 18 - Влияние различных вариантов лечения у пациенток с естественной менопаузой на концентрацию апопротеинов и апопротеиновый индекс

	Естественная менопауза n=118		
	1 группа, гипобаротерапия n=53	2 группа, гипобаротерапия +МГТ n=36	3 группа, МГТ n=29
Апо А1			
Исходно	1,52±0,19	1,48±0,19	1,56±0,26
Через 1 месяц	1,61±0,22*	1,61±0,17*	1,57±0,27
Через 3 месяца	1,63±0,22*	1,64±0,21*	1,58±0,22
Через 6 месяцев	1,59±0,22	1,61±0,25*	1,58±0,19
АпоВ			
Исходно	1,36±0,27	1,39±0,27	1,33±0,27
Через 1 месяц	1,24±0,25*	1,26±0,25*	1,29±0,21
Через 3 месяца	1,23±0,23*	1,21±0,25*	1,28±0,25
Через 6 месяцев	1,28±0,26	1,27±0,31*	1,28±0,24
АпоВ/ Апо А1			
Исходно	0,89±0,21	0,94±0,21	0,85±0,26
Через 1 месяц	0,77±0,28*	0,78±0,28*	0,82±0,24
Через 3 месяца	0,75±0,23*	0,73±0,21*	0,81±0,26
Через 6 месяцев	0,80±0,21*	0,79±0,25*	0,81±0,19
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными			

Во второй группе пациенток с естественной менопаузой были выявлены более выраженные положительные сдвиги в отношении апопротеинов А и В. Через месяц от начала лечения уровень апопротеина апо-А повысился на 8,1%, через 3 месяца на 10,8%, и сохранился выше исходного на 8,1% спустя полгода от начала лечения ($p < 0,05$). Уровень апопротеина апо-В снизился через месяц во второй группе на 9,4%, через 3 месяца на 13%, спустя полгода был ниже исходного на 8,7% ($p < 0,05$). Отношение АпоВ/АпоА1 во второй группе пациенток, получавших комплексное лечение, спустя месяц снизилось на 17,1%, через 3 месяца на 22,4%, а спустя полгода было ниже исходного на 16% ($p < 0,05$).

В третьей группе пациенток с естественной менопаузой, получавшей препарат менопаузальной гормональной терапии «Фемостон 1/5» в течение 6

месяцев наблюдения не было выявлено достоверных изменений апопротеинов А1 и В.

4.3.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели липидного обмена у пациенток с хирургической менопаузой

Как видно из таблицы 19, в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, прошедших курс гипобарической гипокситерапии 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%. 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% ($p < 0,05$).

Таблица 19 - Влияние лечения на динамику показателей липидного обмена у женщин с хирургической менопаузой

	Хирургическая менопауза n=98		
	4 группа, гипобаротерапия n=34	5 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
Холестерин, ммоль/л			
исходно	6,39±0,21	6,37±0,25	6,32±0,19
Через 1 месяц	5,81±0,18*	5,73±0,18*	6,1±0,16
Через 3 месяца	5,72±0,36*	5,54±0,32*	5,8±0,21*
Через 6 месяцев	5,91±0,27*	5,51±0,27*	5,7±0,23*
ХС ЛПВП, ммоль/л			
Исходно	1,20±0,07	1,21±0,04	1,23±0,06
Через 1 месяц	1,31±0,08*	1,34±0,07*	1,24±0,09
Через 3 месяца	1,36±0,05*	1,36±0,05*	1,27±0,07
Через 6 месяцев	1,34±0,08*	1,39±0,08*	1,31±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л			
Исходно	4,09±0,15	4,16±0,14	4,04±0,12
Через 1 месяц	3,65±0,12*	3,51±0,11*	3,86±0,15
Через 3 месяца	3,53±0,27*	3,47±0,24*	3,77±0,22
Через 6 месяцев	3,71±0,21*	3,54±0,27*	3,76±0,29*
ТГ, ммоль/л			
Исходно	1,76±0,09	1,72±0,09	1,8±0,11
Через 1 месяц	1,57±0,07*	1,53±0,07*	1,76±0,08

Через 3 месяца	1,48±0,09*	1,43±0,08*	1,73±0,15
Через 6 месяцев	1,51±0,12*	1,41±0,12*	1,69±0,18
ИА			
Исходно	4,3±0,21	4,3±0,21	4,1±0,15
Через 1 месяц	3,4±0,14*	3,3±0,14*	3,9±0,19
Через 3 месяца	3,2±0,11*	3,1±0,11*	3,6±0,17*
Через 6 месяцев	3,4 ±0,13*	3,0 ±0,13*	3,4±0,21*
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными			

В результате менопаузальной гормональной терапии «Дивигель» у пациенток шестой группы уровень холестерина достоверно снизился через 3 месяца на 8,3%, через полгода на 9,9% (p<0,05).

На рисунке 20 показано, что при оценке динамики уровня ХС ЛПВП, отмечено достоверное его повышение в четвертой группе, прошедшей курс лечения в барокамере, на 9,2% через месяц, на 13,3% через 3 месяца и через полгода уровень ХС ЛПВП сохранился выше исходного на 13,2% (p<0,05).

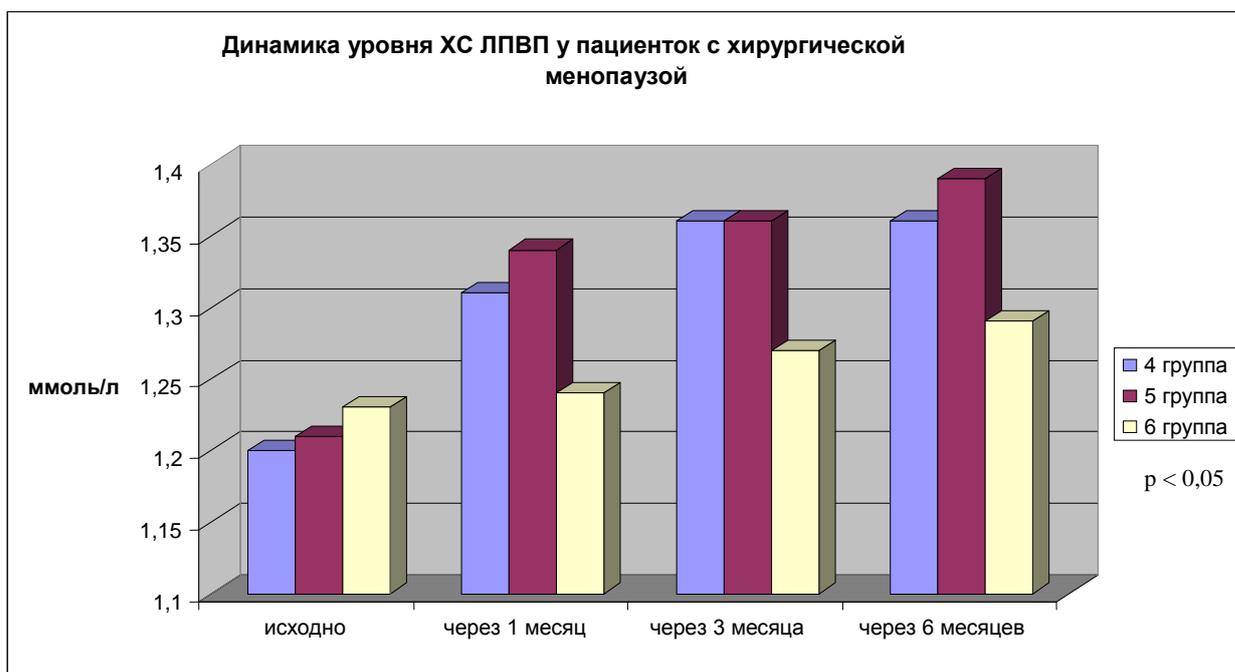


Рисунок 20 – Динамика уровня ХС ЛПВП у пациенток с хирургической менопаузой

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 гипобарической гипокситерапии 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 гипобарической гипокситерапии и препарат менопаузальной гормональной терапии «Дивигель» 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%.

В итоге, как видно из рисунка 21, индекс атерогенности снизился в четвертой группе пациенток через месяц на 21%, через 3 месяца на 25,6%, через полгода был ниже исходного на 21%. 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%. В шестой группе ИА снизился через 3 месяца на 12,2%, через полгода был ниже исходного на 17,1% ($p < 0,05$).

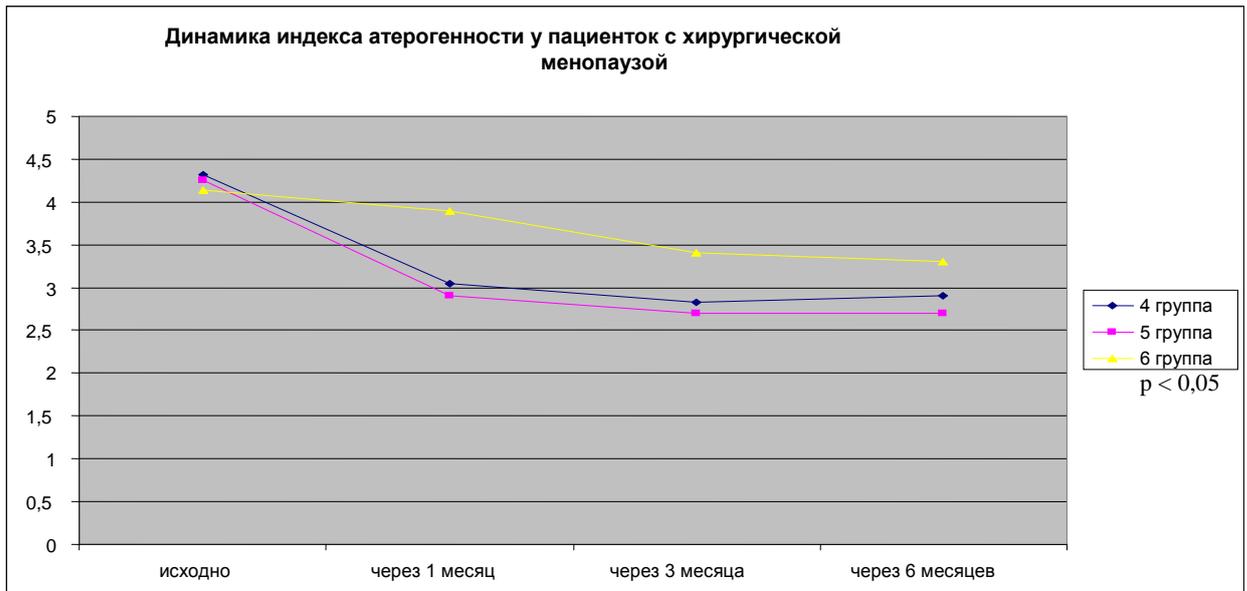


Рисунок 21 – Динамика индекса атерогенности у пациенток с хирургической менопаузой

Таблица 20 - Влияние различных вариантов лечения у пациенток с хирургической менопаузой на концентрацию апопротеинов и апопротеиновый индекс

	Хирургическая менопауза n=98		
	4 группа, гипобаротерапия n=34	5 группа гипобаротерапия +МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
АпоА1			
Исходно	1,45±0,19	1,51±0,19	1,55±0,15
Через 1 месяц	1,54±0,22*	1,69±0,15*	1,58±0,20
Через 3 месяца	1,59±0,17*	1,70±0,21*	1,57±0,22
Через 6 месяцев	1,54±0,24*	1,73±0,17*	1,61±0,23
АпоВ			
Исходно	1,41±0,27	1,39±0,22	1,37±0,27
Через 1 месяц	1,30±0,25*	1,25±0,25*	1,34±0,22
Через 3 месяца	1,26±0,25*	1,22±0,21*	1,31±0,25
Через 6 месяцев	1,28±0,25*	1,24±0,25*	1,29±0,26*
АпоВ/ АпоА1			
Исходно	0,97±0,26	0,92±0,22	0,88±0,21
Через 1 месяц	0,84±0,25*	0,74±0,26*	0,85±0,21
Через 3 месяца	0,79±0,21*	0,72±0,26*	0,82±0,26
Через 6 месяцев	0,83±0,26*	0,72±0,24*	0,80±0,28*
Примечание - *-p <0,05 по сравнению с исходными данными			

Как видно из таблицы 20, при оценке влияния различных вариантов лечения на концентрацию апобелков, наиболее выраженные благоприятные изменения выявлены в пятой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение: через месяц уровень апопротеина А1 повысился на 11,9% (в четвертой группе на 6,2%), а уровень апопротеина В снизился на 10,1% (в четвертой группе на 7,9%). Через 3 месяца концентрация апопротеина А1 выросла в пятой группе на 12,6%, а в четвертой группе на 9,7%. Спустя полгода уровень апопротеина А1 был выше исходного в пятой группе на 14,6%, а в четвертой группе на 6,2%. Уровень апопротеина В снизился спустя 3 месяца в пятой группе на 12,3%, а в четвертой группе на 10,7%. Через 6 месяцев уровень апопротеина В был ниже исходного на 10,8% в пятой группе пациенток, и на 9,3% в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой ($p < 0,05$).

В итоге апопротеиновый индекс снизился в пятой группе, получавшей комплексное лечение, на 19,6% через месяц, на 21,8% через 3 месяца (до $0,72 \pm 0,26$) и на 21,8% спустя 6 месяцев от начала лечения. В четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, прошедших только курс гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1», апопротеиновый индекс снизился через месяц на 13,5%, через 3 месяца на 18,6% и сохранился ниже исходного на 14,5% спустя полгода от начала гипобаротерапии ($p < 0,05$).

В шестой группе уровень апопротеина В достоверно снизился лишь спустя 6 месяцев на 6%, в итоге апопротеиновый индекс снизился спустя полгода применения менопаузальной гормональной терапии на 9,1%.

Таким образом, в результате оценки влияния гипобарической гипокситерапии на показатели гормонального, углеводного и липидного обмена у пациенток в ранней естественной и хирургической постменопаузе, выявлены выраженные положительные сдвиги при исходно нарушенных показателях указанных видов обмена. Наиболее значимые изменения отмечены при проведении комплексного лечения (гипобарической

гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии), что обусловлено сложением эффектов двух видов воздействия: немедикаментозного гипоксического в условиях гипобарии и фармакологического: менопаузальной гормональной терапии. При сравнении двух вариантов менопаузальной гормональной терапии (эстроген-гестагенной и монотерапии эстрадиолом) более благоприятные изменения параметров углеводного и липидного обмена выявлены при применении препарата эстрадиола без гестагенного компонента.

Следующим этапом нашего исследования явилась сравнительная оценка исходных показателей состояния сердечно-сосудистой системы у пациенток с естественной и хирургической менопаузой и влияние трех вариантов лечения (гипобарической гипокситерапии, комплексного лечения и менопаузальной гормональной терапии) на показатели эходоплеркардиографии, ЭКГ-мониторирования и суточного мониторирования артериального давления у вышеуказанной категории женщин.

Глава 5. Влияние различных вариантов лечения на инструментальные показатели состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе

5.1.1. Сравнительный анализ показателей доплерэхокардиографии у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной и хирургической менопаузы

Как видно из таблицы 21, при анализе исходных показателей эходопплеркардиографии у пациенток с естественной и хирургической менопаузой выявлены достоверные различия в отношении таких показателей, как толщина задней стенки левого желудочка, фракция выброса: у пациенток с хирургической менопаузой толщина ЗС ЛЖ преобладала ($1,11 \pm 0,09$ см при хирургической и $1,06 \pm 0,07$ при естественной менопаузе), а фракция выброса была значимо меньше ($56,7 \pm 5,8\%$) чем у пациенток с естественной менопаузой ($64,7 \pm 7,3\%$). Также было отмечено снижение процента систолического укорочения передне-заднего размера миокарда у пациенток с хирургической менопаузой ($29,3 \pm 4,5\%$) в отличие от пациенток с естественной менопаузой ($32,2 \pm 3,8\%$), но данные различия оказались статистически недостоверны.

Полученные результаты свидетельствует о неблагоприятном влиянии остро возникающего выраженного эстрогенного и андрогенного дефицита на систолическую функцию сердца при хирургическом выключении функции яичников в отличие от физиологической менопаузы, когда нарастающий эстрогенный дефицит и включение экстрагонадного механизма выработки эстрогенов способствуют плавному развитию компенсаторных адаптивных механизмов сократительной способности сердечной мышцы.

Таблица 21 - Сравнительный анализ показателей доплерэхокардиографии у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Показатели	Естественная менопауза(n=118)	Хирургическая менопауза(n=98)	p
ЧСС (уд\мин)	78,3±5,5	80,6±6,1	>0,05
АД сист. мм.рт.ст.	138,5±6,9	141,2±7,2	>0,05
АД диаст. мм.рт.ст.	88,6±5,8	89,9±4,4	>0,05
Толщина МЖП (см)	1,17±0,06	1,19±0,08	>0,05
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,06±0,07	1,11±0,09	<0,05
КСР (см)	2,8±0,05	2,9±0,07	>0,05
КДР (см)	4,5±0,05	4,8±0,07	>0,05
КСО (мл)	32,8±0,5	35,1±0,6	>0,05
КДО (мл)	96,03±2,6	99,08±2,9	>0,05
УО (мл)	58,2±2,6	56,2±4,6	>0,05
МО (л\мин)	3,6±0,18	3,5±0,17	>0,05
ФВ (%)	64,7±7,3	56,7±5,8	<0,05
%ΔS (%)	32,2±3,8	29,3±4,5	>0,05
ММ ЛЖ (гр)	184,9±20,4	197,9±18,3	>0,05
ИММЛЖ	112,6±6,3	116,4±8,5	>0,05
пик E, м/с	0,89±0,11	0,72±0,11	<0,05
пик A, м/с	0,95±0,09	0,99±0,08	>0,05
Соотношение E/A	0,94 ±0,17	0,73±0,19	<0,05
IVRT, мс	110 ±14	119 ±21	>0,05
DT, мс	307±65	326±78	<0,05

Показатель фракции выброса и процента систолического укорочения передне-заднего размера миокарда положительно коррелировали с уровнем эстрадиола (($r=+0,23$; $p=0,04$) и ($r=+0,21$; $p=0,03$) соответственно) и степенью тяжести менопаузального синдрома (отрицательная корреляция показателя ММИ и фракции выброса $r=-0,31$; $p=0,01$, а ММИ и процента систолического укорочения передне-заднего размера миокарда: $r=-0,24$; $p=0,02$).

У 43 пациенток (43,9%) с хирургической менопаузой выявлены нарушения диастолической функции левого желудочка, проявляющиеся уменьшением максимальной скорости раннего наполнения и соотношения E/A, а также увеличением времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT), являющиеся результатом ухудшения

активного расслабления и растяжения миокарда левого желудочка, что свидетельствует о формировании первого типа диастолической дисфункции. В группах пациенток с естественной менопаузой нарушения диастолической функции по типу замедленной релаксации левого желудочка были выявлены у 30 (25,4%) пациенток.

После получения результатов эхокардиографии проводилась определение геометрической модели архитектоники левого желудочка на основе показателей относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (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).

Таблица 22 - Количество пациенток с различными вариантами нарушения архитектоники левого желудочка сердца в зависимости от вида менопаузы

Вид геометрической модели левого желудочка	Естественная менопауза (n=118)		Хирургическая менопауза (n=98)	
	Количество	%	Количество	%
НГ ЛЖ	46	38,9%	21	21,4%
КР ЛЖ	35	29,7%	38	38,7%
КГ ЛЖ	28	23,7%	34	34,7%
ЭГ ЛЖ	9	7,6%	5	5,1%

При анализе частоты встречаемости различных геометрических моделей архитектоники левого желудочка у пациенток с различными типами менопаузы выявлены статистически значимые различия (таблица 22). Лишь у 46 пациенток с естественной менопаузой (38,9%) и у 21 пациентки с хирургической менопаузой (21,4%) архитектоника левого желудочка была неизменной. При хирургической менопаузе концентрическое

ремоделирование левого желудочка выявлено у 38 пациенток (38,7%), а при естественной менопаузе данные нарушения встречались у 35 пациенток, что составило 29,7%. Концентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась у 34 пациенток с хирургической менопаузой (34,7%) и лишь у 28 (23,7%) при естественной менопаузе. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ намного реже встречалась в группах как с хирургической, так и с естественной менопаузой и составила 7,6% при естественной и 5,1% при хирургической менопаузе.

Таким образом, при естественной менопаузе геометрия ЛЖ чаще оставалась ненарушенной, а при хирургической менопаузе наиболее часто встречалось концентрическое ремоделирование левого желудочка сердца.

Таблица 23 - Зависимость частоты диастолической дисфункции от варианта нарушения архитектоники левого желудочка сердца у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Вид геометрической модели архитектоники левого желудочка	Естественная менопауза (n=118)		Хирургическая менопауза (n=98)	
	Количество	Количество женщин с диастолической дисфункцией, %	Количество	Количество женщин с диастолической дисфункцией, %
НГ ЛЖ	46	1 (2,2%)	21	2 (9,5%)
КР ЛЖ	35	11 (31,4%)	38	15 (39,5%)
КГ ЛЖ	28	17 (60,7%)	34	25 (73,5%)
ЭГ ЛЖ	9	1 (11,1%)	5	1 (5,1%)
Всего	118	30 (25,4%)	98	43 (43,9%)

Частота встречаемости нарушения диастолической функции (ДД) была значительно выше в группах пациенток с хирургической менопаузой и составляла 43,9%, в отличие от естественной менопаузы, где диастолическая дисфункция выявлена у 25,4% пациенток. Как видно из таблицы №23, при оценке зависимости частоты встречаемости диастолической дисфункции от вида геометрической модели архитектоники левого желудочка сердца было выявлено преобладание нарушений диастолической функции у пациенток с концентрической гипертрофией левого желудочка (КГ ЛЖ) сердца, находящихся в хирургической менопаузе: диастолическая дисфункция была

у 73,5% пациенток в хирургической менопаузе с КГ ЛЖ, при естественной менопаузе ДД встречалась у 60,7% пациенток с КГ ЛЖ.

При хирургической менопаузе у пациенток с нормальной геометрической моделью архитектоники левого желудочка диастолическая дисфункция также встречалась чаще (9,5%), чем при естественной менопаузе (2,2%).

Диастолическая дисфункция у пациенток с эксцентрической гипертрофией левого желудочка преобладала у пациенток с естественной менопаузой (11,1%) в отличие от хирургической менопаузы (5,1%).

5.1.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с естественной менопаузой

Как видно из таблицы 24, в результате оценки влияния гипобарической гипокситерапии на показатели систолической функции левого желудочка сердца у пациенток первой группы с менопаузальным синдромом в результате естественной менопаузы через месяц выявлено достоверное снижение КДО на 12,1%, увеличение УО на 19,2%, МО на 30,5%. В результате гипобарической гипокситерапии также спустя месяц от начала лечения отмечено повышение фракции выброса 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. Ударный объем левого желудочка сердца в первой группе пациенток с естественной менопаузой в результате гипокситерапии через 3 месяца вырос на 26%, минутный объем на 36,1%, фракция выброса увеличилась на 14,5%, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 18,4% ($p < 0,05$).

Таблица 24 - Влияние гипобарической гипокситерапии на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с естественной менопаузой

Показатели	1 группа, естественная менопауза, n=53			
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Т МЖП (см)	1,18±0,04	1,18±0,03	1,15±0,03	1,16±0,06
Т ЗС 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*
ММ ЛЖ (гр)	184,9±9,4	181,1±13,4	179,3±10,4	180,1±11,2
ИММЛЖ, г/м2	113,4±9,2	111,1±8,2	110,0±7,7	110,7±9,3
Примечание -* -p <0,05 по сравнению с исходными данными				

Такие показатели, как ТМЖП, ТЗСЛЖ имели тенденцию к уменьшению, но в течение наблюдения в первой группе пациенток с естественной менопаузой изменения были статистически недостоверны.

Через полгода ряд показателей систолической функции левого желудочка сердца сохранился в пределах, зарегистрированных спустя 3 месяца после начала лечения в барокамере: КСР был меньше исходного на 10,4%, КДР на 6,7%. КДО снизился на 13,1% соответственно. Ударный объем левого желудочка сердца в первой группе пациенток с естественной менопаузой в результате гипокситерапии через 6 месяца был выше исходного на 23,9%, минутный объем на 33,3%, фракция выброса выше на 12,9% исходной, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 12,1% (p<0,05).

В таблице 25 показано, что 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%, в итоге соотношение Е/А увеличилось на 52,2%. Время изоволюмического расслабления уменьшилось на 12,8%, а время замедления раннего диастолического наполнения снизилось на 17,3%. Через полгода показатели диастолической функции в первой группе стали несколько хуже результатов, полученных через 3 месяца: скорость раннего наполнения ЛЖ была выше исходной на 24,7%, скорость позднего наполнения ЛЖ уменьшилась на 10,2% от исходной, соотношение Е/А увеличилось на 38,8%. Время изоволюмического расслабления было меньше на 8,2%, а время замедления раннего диастолического наполнения на 11,7% ($p < 0,05$).

Таблица 25 - Влияние гипобарической гипокситерапии на показатели диастолической функции ЛЖ у пациенток с естественной менопаузой

Показатели	1 группа, естественная менопауза, n=53			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
пик Е, м/с	0,89±0,11	0,95±0,09	1,14±0,12*	1,11±0,15*
пик А, м/с	0,99±0,09	0,92±0,07	0,83 ±0,11*	0,89 ±0,13*
Соотношение Е/А	0,9 ±0,17	1,03±0,19	1,37 ±0,13*	1,25 ±0,13*
IVRT, мс	110 ±14	106±13	96±16*	101±19*
DT, мс	307±65	297±51	254±44*	271±47*
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными				

Таким образом, результаты доплерэхокардиографии свидетельствуют о выраженном положительном воздействии гипобарической гипокситерапии на систолическую функцию миокарда, которая характеризует его сократительную способность, и на диастолическую функцию, что указывает на улучшение способности миокарда к расслаблению.

При оценке комплексного лечения, выявлены более значимые позитивные изменения показателей систолической и диастолической

функции левого желудочка сердца, свидетельствующие об эффективности сочетанного воздействия гипобарической гипокситерапии и гормонзаместительной терапии эстрогенами 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%. В результате комплексного лечения также выявлено увеличение ударного объема через месяц на 22,3%, минутного объема на 30%, фракция выброса увеличилась на 15,9% (с $62,7 \pm 3,3$ до $72,7 \pm 4,3\%$), 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 изменение параметров, характеризующих систолическую функцию: КСР и КДР уменьшились на 10,8% и 10,9% соответственно, КДО снизился на 15,2%, а КСО на 8,1%. В результате лечения отмечено достоверное увеличение фракции выброса на 19%, а процента систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 25,8%. Спустя полгода в результате комплексного лечения отмечено достоверное уменьшение ТМЖП на 10,6%, ТЗСЛЖ на 8,3%, ММЛЖ достоверно снизилась на 7%, а ИММЛЖ на 7,4%. 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%. В результате во второй группе пациенток с естественной менопаузой спустя полгода также сохранялось достоверное увеличение фракции выброса на 18,2%, а процента систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 23% ($p < 0,05$).

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%, в итоге соотношение Е/А увеличилось на 56,8%

($p < 0,05$). Время изоволюмического расслабления уменьшилось через месяц на 10,7%, через 3 месяца на 16%, а время замедления раннего диастолического наполнения 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 уменьшилась на 18,7%. В результате соотношение E/A увеличилось на 60%. Время изоволюмического расслабления уменьшилось через 6 месяцев на 17,7%, а время замедления раннего диастолического наполнения на 19,2% ($p < 0,05$).

Таблица 26 - Влияние комплексного лечения на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с естественной менопаузой

Параметры	2 группа, гипобарическая гипокситерапия +МГТ, n=36			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Толщина МЖП (см)	1,14±0,06	1,11±0,04	1,08±0,04	1,02±0,04*
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,09±0,06	1,06±0,08	1,04±0,03	1,0±0,03*
КСР (см)	2,8±0,07	2,6±0,05*	2,5±0,06*	2,5±0,11*
КДР (см)	4,6±0,07	4,2±0,05*	4,1±0,04*	4,0±0,09*
КСО (мл)	33,5±0,6	32,8±0,5	30,8±0,7*	30,6±0,8*
КДО (мл)	99,08±2,9	85,23±3,1*	84,03±2,7*	85,03±2,6*
УО (мл)	56,2±4,6	68,9±5,6*	74,2±4,7*	73,1±4,4*
МО (л\мин)	3,7±0,17	4,8±0,15	4,9±0,18*	4,7±0,27*
ФВ (%)	62,7±3,3	72,7±4,3	74,7±3,3*	74,1±3,9*
%ΔS (%)	31,02±1,1	37,9±1,1*	39,02±1,3*	38,14±3,1*
ММ ЛЖ (гр)	187,9±10,4	184,1±9,1	181,9±9,2	174,9±8,1*
ИММЛЖ, г/м ²	115,9±9,6	113,6±9,2	112,3±9,1	107,3±9,9*
пик E, м/с	0,92±0,11	0,98±0,13	1,19±0,9*	1,19±0,7*
пик A, м/с	0,96±0,06	0,89±0,09	0,80±0,08*	0,78±0,09*
Соотношение E/A	0,95±0,19	1,1±0,16	1,49±0,13*	1,52±0,16*
IVRT, мс	113 ±17	101 ±14*	95 ±18*	93 ±14*
DT, мс	297±74	277±66	245±65*	240±59*
Примечание - *-p <0,05 по сравнению с исходными данными				

Как показано в таблице 27, в результате применения препарата менопаузальной гормональной терапии в третьей группе пациенток с

естественной менопаузой, достоверные положительные изменения ряда показателей доплерэхокардиографии выявлены только спустя полгода применения МГТ. При оценке систолической функции в третьей группе было отмечено уменьшение ТМЖП на 9,5%, а ТЗСЛЖ имела тенденцию к уменьшению, но достоверно не изменилась. КСР и КДР уменьшились через 6 месяцев на 7,2% и 7% соответственно, КСО и КДО на 8,4% и 10,7% соответственно. УО вырос через полгода на 13,6%, МО на 7,7%. Фракция выброса увеличилась на фоне 6 месяцев применения МГТ на 12,3%, а процент систолического укорочения на 12,4% ($p < 0,05$).

Таблица 27 - Влияние менопаузальной гормональной терапии препаратом на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с естественной менопаузой

Параметры	3 группа, МГТ, n=29			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Толщина МЖП (см)	1,16±0,08	1,15±0,06	1,13±0,07	1,05±0,08*
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,05±0,05	1,05±0,03	1,04±0,06	1,00±0,09
КСР (см)	2,8±0,09	2,8±0,11	2,7±0,09	2,6±0,11*
КДР (см)	4,3±0,06	4,3±0,05	4,2±0,07	4,0±0,12*
КСО (мл)	34,8±0,5	32,8±0,5	31,8±0,5	31,9±0,7*
КДО (мл)	97,43±4,3	95,03±3,6	90,03±2,8	88,03±4,8*
УО (мл)	59,7±3,7	63,2±4,6	64,2±5,2	67,8±6,7
МО (л\мин)	3,9±0,18	3,9±0,18	4,2±0,18	4,2±0,18
ФВ (%)	65,6±3,5	67,7±3,2	70,7±3,9	73,7±3,9*
%ΔS (%)	33,02±2,1	33,15±1,9	35,12±1,8	37,12±1,8*
ММ ЛЖ (гр)	178,9±11,4	177,8±9,4	177,1±8,2	175,1±8,2
ИММЛЖ, г/м ²	108,4±7,2	107,8±9,1	107,3±9,5	106,3±9,5
пик E, м/с	0,86±0,11	0,89±0,13	0,89±0,11	0,97±0,11*
пик A, м/с	0,79±0,07	0,78±0,09	0,78±0,08	0,73±0,08*
Соотношение E/A	1,08±0,19	1,14±0,19	1,14±0,19	1,33±0,19*
IVRT, мс	116 ±19	112 ±16	110 ±17	106 ±17*
DT, мс	301±49	297±61	293±72	280±56*
Примечание - *-p <0,05 по сравнению с исходными данными				

При оценке диастолической функции спустя полгода выявлено достоверное увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ на 12,8%, снижение скорости позднего наполнения ЛЖ на 7,6%. В результате соотношение Е/А увеличилось на 23,1%. Время изоволюмического расслабления через 6 месяцев применения МГТ уменьшилось на 8,6%, а время замедления раннего диастолического наполнения на 7% ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной постменопаузе, на фоне применения менопаузальной гормональной терапии улучшение показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию левого желудочка сердца, выявлено только спустя полгода применения указанных препаратов.

5.1.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с хирургической менопаузой

Как видно из таблицы 28, при оценке влияния гипобарической гипокситерапии в 4 группе пациенток с хирургической менопаузой через месяц выявлено снижение КДО на 12,1%, увеличение ударного объема на 14,6%, увеличение МОК на 25,7%. Фракция выброса через месяц от начала лечения в барокамере выросла на 13%, процент укорочения переднее-заднего размера миокарда в систолу на 14,7% ($p < 0,05$).

Спустя 2 месяца после завершения гипобарической гипокситерапии 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. МОК вырос спустя 2 месяца после завершения гипокситерапии на 31,4%, фракция выброса на 27,2%, процент укорочения на 25,9% ($p < 0,05$). Через 6 месяцев от начала курса гипобарической гипокситерапии ряд показателей систолической функции левого желудочка сердца, таких как КСР, КДР, КСО, КДО сохранился в пределах, полученных сразу после завершения гипокситерапии. Фракция выброса через полгода была ниже полученной через 3 месяца, но выше исходного значения на

20,1%, процент систолического укорочения сохранился выше исходного на 16,4%. УО спустя 6 месяцев был выше исходного на 24,7%, МО на 28,6% ($p < 0,05$).

Таблица 28 - 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 ²	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 показателей диастолической функции через месяц от начала лечения в барокамере в четвертой группе пациенток отмечено достоверное увеличение скорости раннего наполнения левого желудочка на 29,2% и недостоверное снижение скорости позднего наполнения ЛЖ. В результате соотношение E/A увеличилось через месяц на 36,9% ($p < 0,05$).

Более выраженные положительные изменения показателей, характеризующих диастолическую функцию, выявлены спустя 2 месяца после завершения курса гипобарической гипокситерапии: скорость раннего наполнения ЛЖ выросла на 40,3%, скорость позднего наполнения ЛЖ уменьшилась на 13,3%, в итоге соотношения Е/А увеличилось на 61,6%. Время изоволюмического расслабления ЛЖ уменьшилось на 16,8%, а время замедления раннего диастолического наполнения на 16,9% ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев скорость раннего наполнения ЛЖ была выше исходной на 34,7%, скорость позднего наполнения ЛЖ уменьшилась на 9,2%, в итоге соотношения Е/А увеличилось на 47,9%. Время изоволюмического расслабления ЛЖ уменьшилось на 8,5% от исходного, а время замедления раннего диастолического наполнения на 8,3% ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 29, в пятой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение, включавшее курс гипобарической гипокситерапии и препарат менопаузальной гормональной терапии «Дивигель», уже через месяц от начала лечения выявлены выраженные позитивные изменения показателей систолической и диастолической функции левого желудочка сердца, которые прогрессивно улучшались при дальнейшем наблюдении спустя 3 месяца от начала лечения. Это свидетельствует о том, что применение эстрадиола и гипокситерапии у пациенток с хирургической менопаузой суммирует эффективность используемых методик и 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%. УО увеличился через месяц на 23,9%, МОК на 27,8%, фракция выброса на 30%, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 34,4% ($p < 0,05$).

Таблица 29 - Влияние комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии) на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с хирургической менопаузой

Параметры	5 группа, гипобарическая гипокситерапия +МГТ, n=36			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Толщина МЖП (см)	1,17±0,06	1,11±0,04	1,08±0,05*	1,05±0,07*
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,10±0,06	1,06±0,08	1,01±0,03*	1,00±0,06*
КСР (см)	2,8±0,07	2,6±0,05*	2,4±0,06*	2,3±0,06*
КДР (см)	4,6±0,07	4,2±0,05*	3,9±0,04*	3,7±0,04*
КСО (мл)	36,5±0,6	32,8±0,5*	29,12±0,7*	28,12±0,7*
КДО (мл)	99,15±2,9	85,23±3,1*	83,03±2,7*	81,03±2,7*
УО (мл)	55,6±4,6	68,9±5,6*	72,9±4,7*	75,9±4,7*
МО (л\мин)	3,6±0,17	4,6±0,15*	4,9±0,18*	4,9±0,18*
ФВ (%)	55,9±3,3	72,7±4,3*	74,7±3,3*	76,7±3,3*
%ΔS (%)	28,2±1,1	37,9±1,1*	39,02±1,3*	39,02±1,3*
ММ ЛЖ (гр)	199,9±10,1	183,1±9,6	175,9±9,8*	170,9±9,8*
ИММЛЖ, г/м ²	120,3±9,6	113,6±9,2	110,3±9,1*	102,9±7,2*
пик E, м/с	0,71±0,11	0,95±0,11	1,04±0,8*	1,05±0,8*
пик A, м/с	0,99±0,06	0,86±0,06*	0,77±0,08*	0,73±0,08*
Соотношение E/A	0,72±0,19	1,10±0,18*	1,35±0,19*	1,43±0,19*
IVRT, мс	113 ±17	101 ±14*	93 ±18*	91 ±18*
DT, мс	297±74	277±66*	245±65*	240±61*
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными				

Через 3 месяца было выявлено снижение толщины МЖП на 7,7%, толщины задней стенки ЛЖ на 8,2%. Масса миокарда уменьшилась через 3 месяца на 12%, а ИММЛЖ снизился на 8,4%. Более значимо изменились КСР и КДР: уменьшились на 14,3% и 15,2% соответственно. КСО уменьшился на 20,3%, а КДО на 16,3%. УО вырос через 3 месяца в пятой группе пациенток с хирургической менопаузой на 31,1%, МО на 36,1%, фракция выброса увеличилась на 33,6%, а процент систолического укорочения переднезаднего размера на 38,4%. Спустя 6 месяцев было выявлено уменьшение ТМЖП на 10,3%, ТЗСЛЖ на 9,1%. КСР уменьшился на 17,9%, а КДР на 19,6% от исходных результатов. Также было отмечено дальнейшее снижение КСО и

КДО на 23% и 18,3% соответственно. Фракция выброса увеличилась через 6 месяцев на 37,2%, а процент укорочения передне-заднего размера миокарда в систолу на 38,4%. УО и МО выросли на 36,5% и 36% соответственно от исходных значений. ИММЛЖ через 6 месяцев от начала лечения в пятой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение, снизился на 14,5% от исходного ($p < 0,05$).

Диастолическая функция левого желудочка сердца у пациенток с хирургической менопаузой, исходно нарушенная более значительно, чем при естественной менопаузе, в результате применения комплексного лечения в пятой группе претерпела значительные положительные изменения: через месяц скорость раннего наполнения левого желудочка увеличилась на 33,8%, а скорость позднего наполнения ЛЖ снизилась на 13,3%. В результате соотношение Е/А выросло на 52,8%. Через 3 месяца скорость раннего наполнения левого желудочка увеличилась на 46,5%, а скорость позднего наполнения ЛЖ снизилась на 22,3%, что привело к росту соотношения Е/А на 87,5%. Спустя 3 месяца достоверно 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%. Соотношение Е/А через полгода выросло на 98,6% от исходного значения. Через 6 месяцев время изоволюмического расслабления ЛЖ уменьшилось на 19,5% , а время замедления раннего диастолического наполнения на 19,2% ($p < 0,05$).

В шестой группе, получавшей препарат менопаузальной гормональной терапии «Дивигель», у большинства пациенток с климактерическим синдромом в хирургической постменопаузе в течение 3 месяцев наблюдения отмечалась положительная динамика показателей систоло-диастолической функции левого желудочка сердца, но данные изменения были статистически недостоверны (таблица 30). 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. УО увеличился на 12,1%, а МО на 11,4%. Фракция выброса выросла на 17,3%, а процент передне-заднего укорочения миокарда в систолу на 23,2% ($p < 0,05$).

Таблица 30 - Влияние менопаузальной гормональной терапии препаратом «Дивигель» на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с хирургической менопаузой.

Параметры	6 группа, МГТ, n=28			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Толщина МЖП (см)	1,15±0,08	1,15±0,06	1,12±0,07	1,09±0,09
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,08±0,05	1,08±0,03	1,06±0,06	1,00±0,04
КСР (см)	2,8±0,09	2,8±0,11	2,7±0,09	2,6±0,07*
КДР (см)	4,5±0,06	4,3±0,05	4,3±0,07	4,0±0,09*
КСО (мл)	35,8±0,5	33,8±0,9	31,9±0,5	30,2±0,7*
КДО (мл)	98,43±4,3	97,03±3,6	93,03±2,8	90,11±3,9*
УО (мл)	57,7±3,7	60,2±4,6	60,2±5,2	64,7±5,8*
МО (л\мин)	3,5±0,18	3,6±0,18	3,6±0,18	3,9±0,25*
ФВ (%)	59,6±3,5	61,7±3,2	63,7±3,9	69,9±5,4*
%ΔS (%)	31,02±2,1	33,15±1,9	35,12±1,8	38,23±2,5
ММ ЛЖ (гр)	178,9±11,4	177,8±9,4	177,1±8,2	173,1±8,8
ИММЛЖ, г/м ²	118,4±7,2	116,8±9,1	116,3±9,1	115,3±9,7
пик E, м/с	0,80±0,11	0,83±0,13	0,85±0,11	0,92±0,08*
пик A, м/с	0,83±0,07	0,84±0,09	0,86±0,08	0,76±0,07*
Соотношение E/A	0,96±0,19	0,99±0,19	0,99±0,19	1,21±0,19*
IVRT, мс	118 ±19	116 ±16	115 ±17	104 ±15*
DT, мс	311±59	297±61	293±72	277±55*
Примечание - *-p <0,05 по сравнению с исходными данными				

При оценке диастолической функции левого желудочка в шестой группе было отмечено увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ на 15%, и уменьшение скорости позднего наполнения ЛЖ на 8,5%. Соотношения E/A выросло через полгода на 26%. Время изоволюмического расслабления ЛЖ уменьшилось через 6 месяцев на 11,9%, а время замедления раннего диастолического наполнения на 11% ($p < 0,05$).

5.2.1. Сравнительный анализ ЭКГ и ЭКГ-мониторирования у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Как видно из таблицы 31, изменения ЭКГ-показателей различного характера исходно выявлены у 106 женщин с естественной менопаузой (89,8%). У 12 пациенток (10,2%) был интерпретирован нормальный вариант ЭКГ. При хирургической менопаузе нормальный вариант ЭКГ отмечался у 5 пациенток (5,1%), у 94 (94,9%) на ЭКГ в покое были выявлены различные нарушения, превышающие по частоте встречаемости практически в 1,7 раза количество подобных изменений у пациенток с естественной менопаузой. Так, нарушение функции автоматизма проявлялось синусовой тахикардией, которая встречалась у 11% пациенток с естественной и у 21,4% пациенток с хирургической менопаузой. Наджелудочковая экстрасистолия встречалась у 11,2% с хирургической и у 7,6% пациенток с естественной менопаузой.

Наиболее частой патологией, регистрируемой на ЭКГ, были нарушения реполяризации у 31,6% с хирургической менопаузой и у 21,2% с естественной, и признаки гипертрофии левого желудочка у 30,6% при хирургической и у 26,3% при естественной менопаузе.

Таблица 31 - Сравнительный анализ исходных результатов ЭКГ в покое у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Показатель	Естественная менопауза, n=118		Хирургическая менопауза, n=98	
	Количество пациенток	%	Количество пациенток	%
Нормальная ЭКГ	12	10,2%	5	5,1%
Синусовая тахикардия	13	11%	21	21,4%
Синусовая брадикардия	5	4,2%	4	4,1%
Уплощенный или	10	8,5%	16	16,3%

слабо отрицательный зубец Т				
Депрессия сегмента ST	7	5,9%	10	10,2%
Нарушения проводимости в системе правой ножки пучка Гиса	7	5,9%	10	10,2%
Нарушения процессов реполяризации	25	21,2%	31	31,6%
Неполная блокада правой ножки п.Гиса	9	7,6%	13	13,3%
Гипертрофия миокарда левого желудочка	31	26,3%	30	30,6%
Синдром укорочения PQ	4	3,4%	2	2%
Наджелудочковая экстрасистолия	9	7,6%	11	11,2%
Желудочковая экстрасистолия	3	2,5%	3	3%

Уплощенный или слабоотрицательный зубец Т был выявлен у 8,5% с естественной и у 16,3% пациенток с хирургической менопаузой, депрессия сегмента ST у 10,2% пациенток с хирургической менопаузой и у 5,9% с естественной.

Нарушения процессов проводимости также чаще встречались у пациенток с хирургической менопаузой: нарушения проводимости в системе правой ножки пучка Гиса у 10,2% с хирургической и у 5,9% пациенток с естественной менопаузой, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 13,3% с хирургической и у 7,6% с естественной менопаузой. Нарушение проводимости возможно связано как с дисфункцией вегетативной нервной

системы, так и с понижением чувствительности миокардиальных рецепторов к катехоламинам и дистрофическими изменениями миокарда на фоне более выраженного дефицита эстрогенов при хирургической менопаузе. Синдром «укорочения PQ» регистрировался у 3,4% пациенток с естественной и у 2% с хирургической менопаузой.

При проведении ЭКГ-мониторирования были исключены ишемические изменения в миокарде у пациенток с изменениями зубца Т и сегмента ST, отмечавшимися на ЭКГ в покое, а также было выявлено более значительное количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у пациенток с хирургической менопаузой, которые не выявлялись на ЭКГ в покое. Как видно из таблицы 32, одиночные наджелудочковые экстрасистолы встречались по результатам ЭКГ-мониторирования у 98,9% пациенток с хирургической и у 94,9% с естественной менопаузой, одиночные желудочковые экстрасистолы у 79,6% с хирургической и у 54,2% с естественной менопаузой. Парные наджелудочковые экстрасистолы выявлялись у 9,2% пациенток с хирургической и у 4,2% с естественной менопаузой, а групповые наджелудочковые экстрасистолы у 5,1% при хирургической и у 2,5% при естественной менопаузе. Частота парных и групповых желудочковых экстрасистол была практически одинакова у пациенток с естественной и хирургической менопаузой и составила 5,1% и 5,1%, и 2,5% и 3% соответственно. Сочетания наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии встречалось у 29,6% и 13,6% при хирургической и естественной менопаузе соответственно. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем эстрадиола и количеством наджелудочковых ($r=-0,21$, $p=0,04$) и желудочковых экстрасистол ($r=-0,24$, $p=0,02$).

Таблица 32 - Сравнительная характеристика видов и количества экстрасистол у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Показатель	Естественная менопауза, n=118		Хирургическая менопауза, n= 98	
	Количество	%	Количество	%
Наджелудочковые экстрасистолы, одиночные	112	94,9%	97	98,9%
Наджелудочковые экстрасистолы, парные	5	4,2%	9	9,2%
Наджелудочковые экстрасистолы, групповые	3	2,5%	5	5,1%
Желудочковые экстрасистолы, одиночные	64	54,2%	78	79,6%
Желудочковые экстрасистолы, парные	6	5,1%	5	5,1%
Желудочковые экстрасистолы, групповые	3	2,5%	3	3%
Сочетание НЖЭ и ЖЭС	16	13,6%	29	29,6%

В таблице 33 представлено, что по количеству экстрасистол, зарегистрированных по результатам ЭКГ-мониторирования в течение суток, и не превышавших допустимые значения, у пациенток с хирургической менопаузой выявлено преобладание одиночных наджелудочковых экстрасистол: 312 ± 58 , в отличие от естественной менопаузы: 276 ± 67 и одиночных желудочковых экстрасистол 116 ± 67 и 98 ± 33 при хирургической и естественной менопаузе соответственно. Количество парных и групповых наджелудочковых и желудочковых экстрасистол практически не различалось в группах с хирургической и естественной менопаузой.

Таблица 33 - Количество экстрасистол по результатам ЭКГ-мониторирования у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

	Естественная менопауза, n=118	Хирургическая менопауза, n=98
Количество одиночных наджелудочковых экстрасистол	276±67	312±58*
Количество парных наджелудочковых экстрасистол	17±2,8	18±3,9
Количество групповых наджелудочковых экстрасистол	12±4,6	14±5,4
Количество одиночных желудочковых экстрасистол	98±33	116±67*
Количество парных желудочковых экстрасистол	4±0,9	3±1,4
Количество групповых желудочковых экстрасистол	3±0,8	3±0,6

Примечание: * $p < 0,05$

5.2.2. Влияние различных вариантов лечения на частоту экстрасистол по данным ЭКГ-мониторирования у пациенток с естественной менопаузой

Как видно из таблицы 34, при оценке влияния гипобарической гипокситерапии на частоту экстрасистол у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной менопаузы, в первой группе по результатам ЭКГ-мониторирования через месяц отмечалось уменьшение количества одиночных наджелудочковых экстрасистол на 18%, через 3 месяца на 24,4%, через полгода количество наджелудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного показателя на 20%. Также было выявлено уменьшение количества парных и групповых наджелудочковых

экстрасистол под воздействием гипобарической гипокситерапии: количество парных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось через месяц на 15%, через 3 месяца на 25%, через полгода их количество было меньше на 18% от исходного показателя. Групповые наджелудочковые экстрасистолы через месяц встречались на 16% реже, через 3 месяца их количество было меньше на 24,8% и сохранилось в данных пределах спустя 6 месяцев от начала курса гипобарической гипокситерапии ($p < 0,05$).

Таблица 34 - Влияние различных вариантов лечения на частоту экстрасистол по результатам ЭКГ-мониторирования у пациенток с естественной менопаузой.

Показатель	1 группа n=53				2 группа n=36				3 группа n=29			
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Кол-во ОНЭ	279 ±65	229 ±37*	211 ±35*	223 ±41*	293 ±67	232 ±73*	205 ±35*	201 ±48*	277 ±67	261 ±61	253 ±55	244 ±69*
Кол-во ПНЭ	7,2± 2,8	6,1± 2,2*	5,4± 2,1*	5,9± 2,2*	8,4± 2,6	5,9± 2,4*	5,6± 0,8*	5,9± 0,3*	6,6± 1,8	6,1 ±1, 2	5,4 ±2, 1	5,2± 2,2
Кол-во ГНЭ	12± 4,6	10± 4,1	9±4, 1*	9±4, 7*	11± 4	9±3, 2*	8±2, 1*	8±4, 4*	12± 5,1	11± 4,2	10± 4,8	11± 4,4
Кол-во ОЖЭ	96± 35	79± 22*	71± 19*	78± 25*	99± 39	71± 22*	67± 15*	62± 22*	93± 27	90± 31	87± 32	79± 26*
Кол-во ПЖЭ	4,4± 0,9	3,6± 0,3*	3,2± 0,5*	3,3± 0,3*	5,2± 0,8	4,1± 0,9*	2,5± 0,2*	2,2± 0,4*	4,7± 0,7	4±0, 3	3,8 ±0, 4	4,3± 0,5
Кол-во ГЖЭ	3,3± 0,8	2,1± 0,3*	2,1± 0,9*	2,5± 0,5*	5,1± 0,6	3,2± 0,8*	3,1± 0,3*	3,1± 0,6*	3,7± 0,4	3,5 ±0, 3	2,7 ±0, 9	3,4± 0,6

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

Что касается количества одиночных желудочковых экстрасистол, то после завершения курса гипобарической гипокситерапии их количество было меньше на 17,7%, через 3 месяца на 26% и спустя полгода количество

желудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного значения на 19%. Эффект гипобарической гипокситерапии был также отмечен в отношении парных и групповых желудочковых экстрасистол: их количество через месяц уменьшилось на 18,2% и 36%, через 3 месяца на 27,3% и 36% соответственно, а через полгода было меньше на 25% от исходных значений ($p < 0,05$).

При оценке влияния комплексного лечения, включавшего курс гипобарической гипокситерапии и менопаузальную гормональную терапию, на частоту экстрасистол у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной менопаузы, во второй группе по результатам ЭКГ-мониторирования отмечался более значительный эффект: через месяц отмечалось уменьшение количества одиночных наджелудочковых экстрасистол на 21%, через 3 месяца на 30%, через полгода количество наджелудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного показателя на 31%. Также было выявлено уменьшение количества парных и групповых наджелудочковых экстрасистол под воздействием комплексного лечения: количество парных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось через месяц на 30%, через 3 месяца на 33,3%, через полгода их количество было меньше на 30% от исходного показателя. Групповые наджелудочковые экстрасистолы через месяц встречались на 18% реже, через 3 месяца их количество было меньше на 27,3% и сохранилось в данных пределах спустя 6 месяцев от начала курса гипобарической гипокситерапии ($p < 0,05$).

При оценке динамики количества одиночных желудочковых экстрасистол, через месяц от начала комплексного лечения их количество было меньше на 18,2%, через 3 месяца на 32,3% и спустя полгода количество желудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного значения на 37,4%. Выраженный эффект комплексного лечения был также отмечен в отношении парных и групповых желудочковых экстрасистол: их количество через месяц уменьшилось на 21,2% и 37%, через 3 месяца на 52% и 39%

соответственно, а через полгода было меньше на 48% и соответственно 37% от исходных значений ($p < 0,05$).

При оценке результатов ЭКГ-мониторирования у пациенток 3 группы, была выявлена положительная тенденция к уменьшению количества одиночных, парных и групповых экстрасистол, но в течение 3 месяцев наблюдения данные изменения были статистически недостоверны. Через полгода количество одиночных наджелудочковых экстрасистол достоверно уменьшилось на 12%, а количество одиночных желудочковых экстрасистол на 15%.

Таким образом, наиболее выраженный эффект воздействия на функциональное состояние миокарда был выявлен у пациенток с естественной менопаузой, получавших комплексное лечение, включавшее курс гипобарической гипокситерапии и применение менопаузальной гормональной терапии.

5.2.3. Влияние различных вариантов лечения на частоту экстрасистол по данным ЭКГ-мониторирования у пациенток с хирургической менопаузой

Как видно из таблицы 35, при оценке влияния гипобарической гипокситерапии на частоту экстрасистол у пациенток с климактерическим синдромом в ранней хирургической постменопаузе, в четвертой группе по результатам ЭКГ-мониторирования через месяц отмечалось уменьшение количества одиночных наджелудочковых экстрасистол на 17%, через 3 месяца на 23%, через полгода количество наджелудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного показателя на 14,5%. Также было выявлено уменьшение количества парных и групповых наджелудочковых экстрасистол под воздействием гипобарической гипокситерапии: количество парных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось через месяц на 25%, через 3 месяца на 30%, через полгода их количество было меньше на 14% от исходного показателя. Групповые наджелудочковые экстрасистолы через

месяц встречались на 21% реже, через 3 месяца их количество было меньше на 27%, а через полгода на 18% от исходного показателя ($p < 0,05$).

После завершения курса гипобарической гипокситерапии в четвертой группе количество одиночных желудочковых экстрасистол было меньше на 23%, через 3 месяца на 30% и спустя полгода количество желудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного значения на 24%. Выраженный эффект гипобарической гипокситерапии был также отмечен в отношении парных и групповых желудочковых экстрасистол: их количество через месяц уменьшилось на 16% и 34%, через 3 месяца на 20% и 40% соответственно, а через полгода было меньше на 20% и 28% от исходных значений соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 35 - Влияние различных вариантов лечения на частоту экстрасистол по результатам ЭКГ-мониторирования у пациенток с хирургической менопаузой.

Показатель	4 группа n=34				5 группа n=36				6 группа n=28			
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Кол-во ОНЭ	312 ±69	259 ±77 *	241 ±35 *	267 ±41 *	315 ±98	252 ±77 *	205 ±85 *	198 ±88 *	298 ±67	281 ±61	253 ±55	244 ±69 *
Кол-во ПНЭ	16, 2±5 ,8	12,1 ±2,9 *	11,4 ±5,1 *	13,9 ±6,2 *	17,4 ±5,6	10,9 ±2,4 *	7,6± 3,8*	7,9± 2,9*	18,6 ±1,8	14,1 ±1,2	12,4 ±2,6	12,3 ±2,8
Кол-во ГНЭ	14, 2±4 ,6	11,2 ±5,1	10,4 ±4,9 *	11,6 ±5,7 *	13,4 ±4	9,9± 3,6*	8,5± 3,1*	8,8± 4,7*	12,2 ±5,9	11,5 ±4,2	10,3 ±4,8	10,4 ±4,4
Кол-во ОЖЭ	116, 8± 65, 7	89,5 ±22, 4*	81,8 ±19, 9*	88,4 ±25, 2*	121, 5±3 9,7	71,9 ±29, 2*	67,9 ±25, 8*	69,5 ±32, 4*	118, 7±2 7,8	116, 9±3 1,9	107, 5±3 2,8	99,3 ±26, 4*
Кол-во ПЖЭ	4,4 ±0, 9	3,7± 0,8*	3,5± 1,2*	3,5± 0,9*	5,1± 0,8	4,1± 1,9*	2,9± 0,8*	3,3± 0,7*	4,3± 0,8	4,1± 1,3	3,7± 1,4	3,5± 0,9
Кол-во	3,5 ±0,	2,3± 0,7*	2,1± 1,2*	2,5± 0,9*	3,4± 0,6	2,1± 0,8*	2,0± 0,7*	2,2± 0,6*	3,4± 0,8	3,1± 1,3	2,9± 0,9	2,8± 1,1

ГЖЭ	8											
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными												

При оценке влияния комплексного лечения на частоту экстрасистол у пациенток с хирургической менопаузой пятой группы, отмечался более значительный эффект: через месяц уменьшение количества одиночных наджелудочковых экстрасистол на 20%, через 3 месяца на 35%, через полгода количество наджелудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного показателя на 37%. Также было выявлено уменьшение количества парных и групповых наджелудочковых экстрасистол под воздействием менопаузальной гормонотерапии в сочетании с гипобарической гипокситерапией: количество парных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось через месяц на 37%, через 3 месяца на 56%, через полгода их количество было меньше на 54% от исходного показателя. Групповые наджелудочковые экстрасистолы через месяц встречались на 26% реже, через 3 месяца их количество было меньше на 36% и сохранилось меньше 34% от исходного значения спустя 6 месяцев($p<0,05$).

При оценке динамики количества одиночных желудочковых экстрасистол, через месяц от начала комплексного лечения их количество было меньше на 41%, через 3 месяца на 44% и спустя полгода количество желудочковых одиночных экстрасистол было меньше исходного значения на 43%. Выраженный эффект комплексного воздействия был также отмечен в отношении парных и групповых желудочковых экстрасистол: их количество через месяц уменьшилось на 20% и 38%, через 3 месяца на 43% и 41% соответственно, а через полгода было меньше на 35% от исходных значений($p<0,05$).

По результатам ЭКГ-мониторирования у пациенток 6 группы, была выявлена положительная тенденция к уменьшению количества наджелудочковых и желудочковых одиночных, парных и групповых экстрасистол, но через месяц данные изменения были статистически недостоверны. Через 3 месяца количество одиночных наджелудочковых

экстрасистол достоверно уменьшилось на 15%, парных и групповых на 13% и 16% соответственно, а количество одиночных желудочковых экстрасистол стало меньше на 10%, парных и групповых на 14% и 15% соответственно. Через полгода на фоне применения менопаузальной гормональной терапии препаратом «Дивигель» количество одиночных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось на 18%, количество парных и групповых было также меньше исходных показателей на 13% и 16%, как и через 3 месяца. Частота одиночных желудочковых экстрасистол уменьшилась через полгода в шестой группе на 16%, парных и групповых желудочковых экстрасистол на 19% и 17% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее выраженный эффект воздействия у пациенток с хирургической менопаузой был выявлен при комплексном лечении, включавшем курс гипобарической гипокситерапии и применение менопаузальной гормональной терапии.

При сравнении результатов различных вариантов лечения в группах пациенток в зависимости от вида менопаузы, наиболее выраженный эффект влияния на функциональные свойства миокарда был получен у пациенток с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение. Изначально в группе пациенток с хирургической менопаузой были выявлена значительно большая частота наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, как одиночной, так и более высоких градаций, что обусловлено неблагоприятным влиянием эстрогенного дефицита в условиях хирургического выключения функции яичников на процессы возбудимости в измененном дистрофическим процессами миокарде. Поэтому применение сочетанной фармакотерапии эстрадиолом с курсом гипобарической гипокситерапии не только восполнило гипоэстрогению и улучшило обменные процессы в миокарде, но и способствовало, вследствие повышения устойчивости к гипоксическому воздействию, нормализации процессов возбудимости сердечной мышцы.

При сравнении эффекта гипобарической гипокситерапии с менопаузальной гормональной терапией эстрадиолом на процессы возбудимости миокарда, выявлено что курс гипобарической гипокситерапии уже через месяц от начала лечения дает выраженный эффект снижения количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, как одиночных, так и более высоких градаций. Через 3 месяца от начала лечения в барокамере, или через 2 месяца после завершения курса гипобаротерапии, выявлена наиболее выраженная эффективность данного немедикаментозного метода лечения. Применение менопаузальной гормональной терапии эстрадиолом приводит к улучшению результатов ЭКГ-мониторирования через 3 месяца от начала лечения, но эффект менее значимый в сравнении с результатами гипобарической гипокситерапии.

5.3.1. Сравнительный анализ показателей variability сердечного ритма у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Уменьшение влияния эстрогенов после наступления менопаузы приводит к активации симпатoadренальной системы и запускает целый каскад патологических реакций, связанных с симпатической гиперактивностью, таких как повышение возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур с нарушением центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса. Эндогенные эстрогены обладают симпатолитическими свойствами, вызывая снижение выброса норадреналина из периферических нервных окончаний и уменьшение концентрации норадреналина и адреналина в крови [102].

Для менопаузального синдрома характерна повышенная возбудимость гипоталамических центров, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) с преобладанием гиперсимпатикотонии. Снижение содержания в гипоталамусе дофамина приводит к вегетососудистым реакциям, что проявляется приливами, вегетативными кризами, повышением артериального давления [112].

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение симпатического тонуса способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, способствующим развитию артериальной гипертонии и метаболических нарушений, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе. Показано, что применение менопаузальной гормональной терапии эстрогенами при климактерическом синдроме значительно снижает симпатические воздействия [35,112,227,235,388].

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 [26].

Для оценки вегетативной нервной регуляции используется метод изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР), который позволяет оценить влияние на синусовый узел сердца различных отделов вегетативной нервной системы - симпатического и парасимпатического. Изучение основных характеристик ВСР дает возможность оценить как общий тонус вегетативной нервной системы, так и тонус ее отдельных компонентов [13].

Поэтому следующим этапом обследования пациенток с климактерическим синдромом явилась оценка состояния вегетативной нервной системы и влияние на нее различных вариантов лечения по показателям вариабельности сердечного ритма на основании суточного ЭКГ-мониторирования, так как данный метод является наиболее доступным маркером активности вегетативной нервной системы.

Как видно из таблицы 36, у большинства пациенток с климактерическим синдромом, как в результате естественной, так и хирургической менопаузы, было выявлено снижение мощности спектра ВРС. Наиболее значимыми данные изменения были у пациенток с хирургической

менопаузой. При оценке относительного вклада каждой составляющей в общую мощность спектра было отмечено выраженное уменьшение высокочастотной составляющей HF (99 ± 19 мс² при естественной и 84 ± 23 мс² при хирургической менопаузе) и значительное увеличение очень низкочастотной составляющей спектра VLF-компонента у пациенток с естественной и хирургической менопаузой (2121 ± 339 и 2184 ± 412 мс² 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 свидетельствует о симпатотонии при значительном снижении вагусных модуляций. Исследования показателей ВРС во временной области подтвердили выявленные изменения, было отмечено снижение как общих показателей, так и показателей, характеризующих вагусную активность: маркеров парасимпатического тонуса – pNN50 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 ($r = 0,27$, $p = 0,04$).

Таблица 36 - Временные и спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

Показатель	Естественная менопауза n=118	Хирургическая менопауза n=98	p
SDNN (ms)	128±26	116±26	нд
pNN50 (%)	3±2,2	2±2,4	нд
rMSSD (ms)	19±5,6	16±5,9	нд
SDNNidx(ms)	66±13	64±13	нд
SDANN(ms)	110±14	105±12	нд
VLF	2121±339	2184±412	нд
LF	493±123	563±147	0,047
HF	99±19	84±23	0,043
LF/ HF	3,3±1,3	3,8±1,6	0,041

5.3.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели variability ритма сердца у пациенток с естественной менопаузой

Из таблицы 37 видно, что при оценке влияния гипобарической гипокситерапии на динамику показателей ВСП наиболее выраженные изменения были выявлены через месяц, т. е. после завершения курса гипобаротерапии: увеличение общей variability ритма (SDNN) на 13,3%, SDNNidx на 15,2%, а SDANN на 12,7%. Достоверно изменились показатели, характеризующие вагусную активность: pNN50 увеличился на 33,3%, а показатель rMSSD на 21%. При оценке спектральных составляющих, отмечено уменьшение очень низкочастотной составляющей на 18,9%, низкочастотной на 24,3%, что свидетельствует о снижении симпатических влияний под воздействием гипобарической гипокситерапии. Показатель высокочастотных HF волн, характеризующих парасимпатические влияния, увеличился на 18,2%. В результате отмечено снижение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF на 12,2% ($p < 0,05$).

Через 2 месяца после завершения курса гипобарической гипокситерапии временные показатели ВСП изменились незначительно от полученных сразу после завершения курса гипобаротерапии: SDNN сохранилось выше исходного значения на 10,9%, SDNNidx на 10,6%, SDANN на 10%. Показатели парасимпатической активности были в тех же пределах, как и через месяц: pNN50 выше исходного на 33,3%, rMSSD на 21%. Через 3 месяца было отмечено незначительное увеличение очень низкочастотных колебаний по сравнению с полученными через месяц результатами, но все же они были ниже исходного показателя на 14,9% ($p < 0,05$). Уровень низкочастотных и высокочастотных колебаний, а также индекс вагосимпатического взаимодействия спустя 3 месяца от начала лечения были в пределах, полученных сразу после курса гипобаротерапии.

Таблица 37 - Влияние гипобарической гипокситерапии на временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациенток с естественной менопаузой

Показатель	Естественная менопауза, 1 группа, гипобаротерапия n=53						
	Исходно	Через 1 месяц	p	Через 3 месяца	p	Через 6 месяцев	p
SDNN (ms)	128±26	145±32	0,041	142±26	0,041	139±26	0,042
pNN50 (%)	3,1±2,2	4,2±2,8	0,034	4,1±2,6	0,031	3,8±2,2	0,036
rMSSD (ms)	19±5,6	23±5,6	0,041	23±5,2	0,045	21±5,6	0,047
SDNNidx(ms)	66±13	76±13	0,032	73±16	0,03	71±13	0,046
SDANN(ms)	110±14	124±16	0,023	121±17	0,041	117±14	0,041
VLF	2122±339	1721±311	0,01	1806±412	0,01	1923±375	0,02
LF	493±123	373±123	0,01	383±123	0,01	423±123	0,03
HF	99±19	117±19	0,034	116±19	0,04	113±15	0,042
LF/ HF	3,3±1,3	2,9±1,4	0,02	2,9±1,6	0,04	3,0±1,4	0,04

Спустя полгода от начала лечения у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной менопаузы результаты временных и спектральных показателей ВСП свидетельствовали о повышении симпатических влияний, так как после завершения курса гипобарической гипокситерапии прошло 5 месяцев и было ослабление эффекта гипобарического воздействия. Но все же и временные и спектральные показатели ВСП были отличны от исходных результатов, свидетельствующих о значительном преобладании симпатических влияний при климактерическом синдроме. Общая variability сердечного ритма (SDNN) была выше на 8,6%, SDNNidx на 7,6%, а SDANN на 6,4% от исходных значений. Показатели парасимпатической активности спустя 5 месяцев после завершения гипобаротерапии сохранялись выше исходных значений: pNN50 на 26,6%, rMSSD на 10,5%. При оценке отдаленных результатов спектральных составляющих, полученных через 5 месяцев после завершения гипобаротерапии, было отмечено увеличение очень низкочастотной составляющей VLF по сравнению с результатами, полученными после завершения гипобаротерапии, но она была ниже исходного показателя на 9,4%. Низкочастотная составляющая, показывающая симпатические влияния, была меньше исходного значения на

14,2%, а высокочастотная, отражающая парасимпатические воздействия выше на 14,1%. Индекс вагосимпатического взаимодействия был ниже исходного значения спустя 5 месяцев после завершения гипобаротерапии на 9,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, позитивное воздействие гипобарической гипокситерапии, проявляющееся снижением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и уменьшением централизации симпатических воздействий, сохранялось в течение 5 месяцев после завершения курса гипобаротерапии.

Таблица 38 - Влияние комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии и заместительной гормональной терапии) на временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациенток с естественной менопаузой

Показатель	Естественная менопауза, 2 группа, гипобаротерапия +МГТ n=36						
	Исходно	Через 1 месяц	p	Через 3 месяца	p	Через 6 месяцев	p
SDNN (ms)	124±26	141±36	0,046	140±29	0,041	138±31	0,046
pNN50 (%)	3,1±2,2	4,2±2,8	0,034	4,1±2,6	0,035	3,9±2,2	0,036
rMSSD (ms)	19±5,6	23±5,6	0,041	23±5,2	0,045	21±5,6	0,042
SDNNidx(ms)	64±13	73±13	0,032	72±16	0,033	71±18	0,046
SDANN(ms)	113±14	128±16	0,023	124±17	0,041	120±14	0,041
VLF	2134±385	1648±378	0,012	1763±518	0,018	1807±398	0,025
LF	502±123	369±142	0,016	373±126	0,018	404±138	0,037
HF	95±17	115±21	0,034	114±16	0,046	110±18	0,042
LF/ HF	3,32±1,3	2,91±1,4	0,022	2,92±1,6	0,043	3,0±1,4	0,043

При сравнении результатов временных показателей ВСП у пациенток первой группы с результатами, полученными у пациенток с естественной менопаузой второй группы, получавших дополнительно к гипокситерапии менопаузальную гормональную терапию, достоверно значимых межгрупповых различий не было выявлено. Как видно из таблицы 38, 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.

При оценке влияния комплексного лечения на динамику показателей ВСП, наиболее выраженные изменения были выявлены через месяц: увеличение общей variability ритма (SDNN) на 13,7%, SDNNidx на 14%, а SDANN на 13,2%. Достоверно изменились показатели, характеризующие вагусную активность: pNN50 увеличился на 35,5%, а показатель rMSSD на 21%. При оценке спектральных составляющих, отмечено уменьшение очень низкочастотной составляющей на 22,8%, низкочастотной на 26,5%, что свидетельствует о более значительном снижении симпатических влияний под воздействием комплексного лечения. Показатель высокочастотных HF волн, характеризующих парасимпатические влияния, увеличился на 21%. В результате отмечено снижение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF на 12,4% ($p < 0,05$).

Спустя 3 месяца от начала лечения временные показатели несколько снизились от полученных через месяц, но были выше исходных значений: общая variability ритма (SDNN) на 12,9%, SDNNidx на 12,5%, а SDANN на 9,7%. Показатели вагусной активности через 3 месяца практически были в тех же пределах, как и через месяц: pNN50 был выше на 32,3%, а показатель rMSSD на 21% от исходных значений. Через 3 месяца было отмечено незначительное увеличение очень низкочастотных колебаний по сравнению с полученными через месяц результатами, аналогично, как и в первой группе, но они были ниже исходного показателя на 18,4%. Уровень низкочастотных и высокочастотных колебаний, а также индекс вагосимпатического взаимодействия спустя 3 месяца от начала лечения были в пределах, полученных через месяц (LF/ HF 2,92).

При оценке показателей ВСП через 6 месяцев от начала комплексного лечения, общая variability сердечного ритма (SDNN) была выше на 11,3%, SDNNidx на 10,9%, а SDANN на 6,2% от исходных значений. Показатели парасимпатической активности спустя 6 месяцев от начала комплексного лечения сохранялись все еще выше исходных значений: pNN50 на 25,8%, rMSSD на 10,5%. При оценке отдаленных результатов

спектральных составляющих, полученных через 6 месяцев, было отмечено увеличение очень низкочастотной составляющей VLF по сравнению с результатами, полученными после завершения гипобаротерапии, но она была ниже исходного показателя на 15,4%. Низкочастотная составляющая, отражающая симпатические влияния, была меньше исходного значения на 19,6%, а высокочастотная, отражающая парасимпатические воздействия выше на 15,8%. Индекс вагосимпатического взаимодействия был ниже исходного значения спустя 6 месяцев на 9,6% ($p < 0,05$). Таким образом, как результаты, полученные через месяц, так и отдаленные результаты спектральных составляющих, полученные у пациенток второй группы, продолживших получать после курса гипобарической гипокситерапии препарат менопаузальной гормональной терапии "Фемостон 1/5", оказались лучше в плане снижения симпатикотонии и централизации симпатических влияний на сердце, чем у пациенток с климактерическим синдромом, не получавших менопаузальную гормональную терапию. Полученный результат обусловлен восполняющим гипоэстрогению применением менопаузальной гормональной терапии, что повысило результативность гипоксического воздействия у пациенток с естественной менопаузой.

Как видно из таблицы 39, при оценке влияния менопаузальной гормональной терапии на временные и спектральные показатели ВСР у пациенток третьей группы, была выявлена тенденция к увеличению общей variability сердечного ритма и снижению спектральных составляющих, ответственных за влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, но достоверно значимых изменений за период наблюдения не было выявлено.

Таблица 39 - Влияние менопаузальной гормональной терапии на временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациенток с естественной менопаузой

Показатель	Естественная менопауза, 3 группа, МГТ n=29						
	Исходно	Через 1 месяц	p	Через 3 месяца	p	Через 6 месяцев	p
SDNN (ms)	122±26	127±36	нд	129±29	нд	130±35	нд
pNN50 (%)	3,0±2,2	3,0±1,9	нд	3,0±2,8	нд	3,1±2,7	нд
rMSSD (ms)	16,2±5,6	17,1±7,6	нд	17,9±5,6	нд	18,1±5,9	нд
SDNNidx(ms)	65±16	67±22	нд	67±18	нд	69±22	нд
SDANN(ms)	107±14	107±14	нд	107±14	нд	107±14	нд
VLF	2216±339	2186±531	нд	2180±439	нд	2076±525	нд
LF	473±139	461±167	нд	456±153	нд	451±169	нд
HF	94±19	96±122	нд	96±21	нд	97±26	нд
LF/ HF	3,2±1,3	3,2±1,3	нд	3,1±1,3	нд	3,0±1,3	нд

Таким образом, применение менопаузальной гормональной терапии эстроген-гестагенным препаратом "Фемостон 1/5" не оказало значимого влияния на variability сердечного ритма, что свидетельствует о недостаточности краткосрочного курса воздействия менопаузальной гормональной терапии на состояние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у женщин с климактерическим синдромом.

5.3.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели variability ритма сердца у пациенток с хирургической менопаузой

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. У пациенток шестой группы, получавших препарат менопаузальной гормональной терапии «Дивигель», достоверные изменения ряда показателей ВСР были выявлены только спустя 6 месяцев от начала лечения.

В таблице 40 показано, что в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой уже через месяц, т. е. после завершения курса

гипобаротерапии, были выявлены следующие достоверные изменения временных показателей: увеличение общей variability ритма (SDNN) на 12,9%, SDNNidx на 15,6%, а SDANN на 12,4%. В пятой группе пациенток, в результате комплексного лечения данные временные показатели увеличились значительно: на 16,9%, 17,5% и 14% соответственно (таблица №41). В четвертой группе после курса гипобарической гипокситерапии также достоверно изменились показатели, характеризующие вагусную активность: рNN50 увеличился на 29,2%, а показатель rMSSD на 25%. В пятой группе, получавшей комплексное лечение, данные показатели увеличились на 32% и 29,4% соответственно. При оценке спектральных составляющих в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой отмечено уменьшение очень низкочастотной составляющей на 14,3%, низкочастотной на 22,2%. Показатель высокочастотных HF волн, характеризующих парасимпатические влияния, значимо увеличился на 29,8%. В результате отмечено снижение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF на 11,5%. При оценке спектральных составляющих в пятой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение, было выявлено уменьшение очень низкочастотной составляющей на 18,9%, низкочастотной на 30,4%, а показатель высокочастотной HF составляющей значимо увеличился на 39%. Индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF снизился через месяц в пятой группе на 16,7% ($p < 0,05$).

Таблица 40 - Влияние гипобарической гипокситерапии на временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациенток с хирургической менопаузой

Показатель	Хирургическая менопауза, 4 группа, гипобаротерапия n=34						
	Исходно	Через 1 месяц	p	Через 3 месяца	p	Через 6 месяцев	p
SDNN (ms)	116±29	131±32	0,042	129±28	0,041	123±34	0,047
pNN50 (%)	2,4±2,1	3,1±2,2	0,034	3,1±2,4	0,031	2,8±2,1	0,0

							36
rMSSD (ms)	16±5,9	20±5,6	0,041	20±6,2	0,045	18±5,6	0,047
SDNNidx (ms)	64±13	74±13	0,032	73±16	0,03	71±13	0,046
SDANN (ms)	105±17	118±16	0,023	116±17	0,041	114±14	0,041
VLF	2184±412	1871±311	0,01	1896±412	0,01	1944±375	0,022
LF	563±147	438±173	0,01	447±184	0,01	482±191	0,033
HF	84±23	109±19	0,034	107±21	0,04	104±17	0,042
LF/ HF	3,5±1,6	3,1±1,4	0,02	3,1±1,5	0,04	3,2±1,3	0,044

Таким образом, при комплексном воздействии гипобарической гипокситерапии с менопаузальной гормональной терапией эстрадиолом в сравнении только с гипобаротерапией, отмечается более выраженное снижение симпатических влияний и нормализация вегетативного баланса у пациенток с хирургической менопаузой.

Через 3 месяца временные и спектральные показатели ВСР в четвертой и пятой группах пациенток с хирургической менопаузой были в тех же пределах, как и через месяц, с незначительным регрессом.

Спустя полгода в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой начал ослабевать эффект гипобарической гипокситерапии и вследствие этого показатели ВСР регрессировали от уровня показателей, полученных сразу после завершения курса лечения в барокамере. Показатель общей variability ритма (SDNN) был выше исходного на 7,8%, SDNNidx на 10,9%, а SDANN на 8,6%. Показатели парасимпатических влияний спустя полгода в четвертой группе изменились следующим образом: рNN50 был выше исходного на 16,7%, а показатель rMSSD на 12,5%. При оценке спектральных составляющих в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой через полгода очень низкочастотная составляющая была ниже на 11% от исходного параметра, низкочастотная на

14,4%. Показатель высокочастотных HF волн, характеризующих парасимпатические влияния, сохранился выше исходного значения на 23,8%. Индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF через 6 месяцев был ниже исходного на 8,6% ($p < 0,05$).

Как показано в таблице 41, в пятой группе пациенток через полгода показатели ВСР были значительно лучше, чем в четвертой группе: показатель общей вариабельности ритма (SDNN) был выше исходного на 12,7%, SDNNidx на 12,7%, а SDANN на 10,3%, pNN50 был выше исходного на 20%, а показатель rMSSD на 17,6%. Очень низкочастотная составляющая спустя 6 месяцев в пятой группе была ниже на 14,5% от исходного параметра, низкочастотная на 18,2%. Показатель высокочастотных HF волн, был выше исходного значения на 34%, а индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF через 6 месяцев был ниже исходного на 13,9% ($p < 0,05$).

Таблица 41 - Влияние комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии «Дивигель») на временные и спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у пациенток с хирургической менопаузой

Показатель	Хирургическая менопауза, 5 группа, гипобаротерапия+МГТ n=36						
	Исходно	Через 1 месяц	p	Через 3 месяца	p	Через 6 месяцев	p
SDNN (ms)	118±25	138±31	0,045	136±27	0,041	133±31	0,042
pNN50 (%)	2,5±2,6	3,3±2,2	0,034	3,2±1,6	0,031	3,0±2,3	0,036
rMSSD (ms)	17±5,9	22±5,6	0,041	21±5,2	0,045	20±5,6	0,047
SDNNidx(ms)	63±13	74±13	0,032	73±16	0,03	71±13	0,046
SDANN(ms)	107±12	122±16	0,028	121±17	0,044	118±14	0,041
VLF	2151±457	1745±361	0,01	1776±419	0,01	1841±398	0,02
LF	579±195	403±176	0,01	416±188	0,01	474±189	0,03

HF	82±21	114±19	0,034	112±21	0,04	110±17	0,042
LF/ HF	3,8±1,9	3,1±1,4	0,02	3,1±1,5	0,04	3,2±1,3	0,04

По данным G. Rosano (1993) у здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы на заместительной гормональной терапии 17 β -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.

В нашем исследовании, как видно из таблицы 42, при оценке влияния менопаузальной гормональной терапии на временные и спектральные показатели ВСР у пациенток шестой группы, была выявлена тенденция к увеличению общей variability сердечного ритма и снижению спектральных составляющих, ответственных за влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, но достоверно значимые изменения были получены только через 6 месяцев получения ЗГТ эстрадиолом. Показатель общей variability ритма (SDNN) был выше исходного на 10,7%, SDNNidx на 9,2%, а SDANN на 8,3%. При анализе спектральных составляющих, достоверных изменений выявлено не было, хотя была выраженная тенденция к снижению симпатических влияний (уменьшение VLF и LF компонентов) и повышению вагусной активности рост HF-составляющей и снижение индекса вагосимпатического взаимодействия.

Таблица 42 - Влияние менопаузальной гормональной терапии на временные и спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациенток с хирургической менопаузой

Показатель	Хирургическая менопауза, 6 группа, МГТ n=28						
	Исходно	Через 1 месяц	p	Через 3 месяца	p	Через 6 месяцев	p
SDNN (ms)	121±33	123±39	нд	126±42	нд	134±49	0,047

pNN50 (%)	2,3±1,2	2,3±1,6	нд	2,6±1,9	нд	2,7±1,5	0,0 49
rMSSD (ms)	17±5,9	17±7,2	нд	19±6,7	нд	20±7,4	0,0 47
SDNNidx(ms)	65±13	67±13	нд	69±17	нд	71±24	0,0 46
SDANN(ms)	109±12	109±16	нд	111±19	нд	118±19	0,0 48
VLF	2149±553	2105±617	нд	2098±519	нд	1998±612	нд
LF	548±155	531±177	нд	525±201	нд	511±198	нд
HF	87±23	89±28	нд	89±27	нд	93±37	нд
LF/ HF	3,7±1,5	3,7±1,5	нд	3,6±1,5	нд	3,5±1,5	нд

5.4.1. Сравнительный анализ показателей суточного АД-мониторирования и суточного профиля АД у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

При проведении суточного мониторинга 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, заключающихся в повышении пульсового АД, высокой вариабельности АД, повышении показателей величины и скорости утреннего подъема АД. В таблице 43 показано, что при сравнении результатов суточного мониторинга 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±10,2 мм.рт.ст., а при хирургической менопаузе 143,8±14,6мм.рт.ст. Среднесуточное ДАД при естественной менопаузе 85,6±9,3 мм.рт.ст., при хирургической 86,6±14,3 мм.рт.ст.

Таблица 43 - Сравнительная характеристика исходных показателей АД-мониторирования у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

	Естественная менопауза n=118	Хирургическая менопауза n=98	p
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	139,8 ± 10,2	143,8 ± 14,6	нд
Среднедневное САД, мм рт.ст.	142,5 ± 14,3	146,5 ± 17,3	нд
Средненочное САД, мм рт.ст.	127,2 ± 6,3	129,8 ± 16,3	нд
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	85,6 ± 9,3	86,6 ± 14,3	нд
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	88,4 ± 7,9	89,8 ± 9,8	нд
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	77,6 ± 5,1	77,4 ± 7,6	нд
Среднесуточное ПАД, мм рт.ст.	54,2±4,7	57,2±6,5	нд
Среднедневное ПАД, мм рт.ст.	54,1±3,9	56,7±4,4	нд
Средненочное ПАД, мм рт.ст.	49,6±4,6	52,4±7,2	нд
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	16,2±3,6	19,8±4,4	0,046
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	18,1±4,4	20,5±25,8	0,048
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	15,4±2,6	18,3±2,9	0,044
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	14,2±1,7	14,2±1,7	нд
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	13,7±1,9	14,3±1,7	нд
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	12,4±1,9	13,6±2,5	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	54,8±2,5	55,9±2,5	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	46,2±3,1	47,4±3,1	нд
СУП САД, мм рт.ст./час	14,5±3,2	16,8±3,1	0,041
СУП ДАД, мм рт.ст./час	10,7±2,7	11,9±2,1	нд

При сравнении суточных профилей АД в зависимости от вида менопаузы, показанном в таблице 44, не было выявлено достоверных различий, лишь количество пациенток с нормальным dipper типом было больше в группе с естественной менопаузой на 3,3%, а over-dipper тип несколько преобладал при хирургической менопаузе (на 3,3% больше). При естественной менопаузе суточный профиль АД у 33,9% пациенток характеризовался достаточным снижением АД в ночной период (т.н. dipper тип), у 45,8% – недостаточным снижением ночного АД (non-dipper тип), у 11% наблюдалось чрезмерное ночное снижение АД (over-dipper тип), у 9,3 % пациентов были выявлены показатели ночного АД превышающие дневное АД (night-peaker). При хирургической менопаузе dipper тип встречался у 30,6% пациенток, у 46,9% – выявлено недостаточное снижение ночного АД (non-dipper тип), у 14,3% наблюдалось чрезмерное ночное снижение АД (over-dipper тип), у 8,2 % пациентов был выявлен night-peaker тип суточного профиля АД.

Таблица 44 - Сравнительный анализ исходного суточного профиля АД у пациенток с естественной и хирургической менопаузой

	Естественная менопауза, n=118		Хирургическая менопауза, n=98	
	количество	%	количество	%
Dipper тип	40	33,9%	30	30,6%
Non-dipper	54	45,8%	46	46,9%
Over-dipper	13	11%	14	14,3%
Night-peaker	11	9,3%	8	8,2%

Примечание: $p > 0,05$

5.4.2. Влияние различных вариантов лечения на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с естественной менопаузой

Как видно из таблицы 45, при оценке влияния гипобарической гипокситерапии на показатели АД-мониторирования, через месяц, т.е. после завершения курса гипокситерапии, был выявлен гипотензивный эффект,

сохранившийся с незначительным регрессом в течение последующих 5 месяцев. По данным клинического измерения артериального давления, лечение в барокамере у 51 пациентки первой группы (96,2%) привело к выраженному гипотензивному эффекту. В процессе гипобаротерапии при измерении АД после завершения каждого сеанса было выявлено его постепенное снижение. Уже с 8-9 дня лечения САД у пациенток снизилось до $133,3 \pm 6,4$ мм.рт.ст. (исходное $139,8 \pm 10,2$ мм рт ст), ДАД снизилось до $82,7 \pm 4,5$ мм.рт.ст. (исходно $85,6 \pm 9,3$ мм рт ст), а к окончанию курса достигло величин $123,6 \pm 6,5$ мм.рт.ст. САД и $78,6 \pm 5,8$ мм.рт.ст. ДАД. В целом, после курса гипобарической гипокситерапии по данным СМАД среднесуточное систолическое артериальное давление стало ниже на 11,6%, а диастолическое АД на 8,5%. По результатам СМАД, после завершения курса гипобаротерапии выявлено достоверное снижение среднедневного, средненочного и среднесуточного САД и ДАД. Значимо снизилось пульсовое АД: среднесуточное ПАД на 17,8%, среднедневное на 16,6%, средненочное на 11,5% ($p < 0,05$). В результате гипобарической гипокситерапии отмечено достоверное уменьшение вариабельности среднесуточного САД на 33,2% и вариабельности среднесуточного ДАД на 27,5% у 95,2% пациенток ($p < 0,05$). При анализе воздействия гипобаротерапии на величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, после завершения курса гипобаротерапии выявлено улучшение данных параметров у 94,3% пациенток: средняя величина ВУП САД уменьшилась на 14,5%, а ВУП ДАД на 15,2% ($p < 0,05$).

Таблица 45 - Влияние гипобарической гипокситерапии на результаты СМАД у пациенток с естественной менопаузой

Показатели	1 группа, гипобаротерапия n=53			
	До лечения	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	$139,8 \pm 10,2$	$123,6 \pm 8,7^*$	$124,9 \pm 11,2^*$	$127,6 \pm 10,7^*$
Среднедневное САД, мм рт.ст.	$142,5 \pm 14,3$	$126,4 \pm 10,4^*$	$127,4 \pm 7,3^*$	$129,6 \pm 9,8^*$

Среднenoчное САД, мм рт.ст.	127,2 ± 11,3	114,5±10,9*	116,9±6,3*	118,5±8,3*
Среднесуточное 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
Среднenoчное ДАД, мм рт.ст.	77,6 ± 6,9	72,6±6,5*	74,6±6,7	75,8±4,4
Среднесуточное 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*
Среднenoчное ПАД, мм рт. ст.	49,6±4,2	43,9±3,9	44,3±4,5	44,8±4,9
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	17,2±1,6	11,5±2,1*	11,9±2,8*	12,5±3,1*
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	18,1±1,4	13,4±1,5*	13,7±2,3*	13,9±2,5*
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	15,4±1,6	10,8±2,2*	11,5±2,4*	11,9±2,8*
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	14,2±1,7	10,3±1,4*	11,8±2,4*	12,3±2,8*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	13,7±1,7	9,8±1,1*	9,9±2,3*	10,9±2,5*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	12,4±1,2	10,6±1,3	11,9±1,8	11,9±2,3
ВУП САД, мм рт. ст.	54,8±2,5	46,9±2,2*	48,6±4,1*	49,9±4,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	46,2±3,1	39,2±3,4*	39,9±5,3 *	40,2±6,4*
СУП САД, мм рт. ст./час	14,5±3,2	10,8±2,9*	9,9±3,1*	12,8±2,9*
СУП ДАД, мм рт. ст./час	10,7±2,7	7,7±2,3*	8,4±2,5*	9,7±2,8*
Примечание - *-p <0,05 по сравнению с исходными данными				

Через 3 месяца от начала лечения большинство показателей СМАД в сравнении с полученными через месяц, достоверно не изменились. При исследовании отдаленных результатов СМАД через полгода, или через 5 месяцев после завершения курса гипобарической гипокситерапии, было выявлено некоторое ослабление гипотензивного эффекта: среднесуточное САД было ниже исходного на 10,9%, среднесуточное ДАД достоверно не

отличалось от исходного ($p < 0,05$). Такие показатели, как ПАД и вариабельность САД несколько ухудшились по сравнению с полученными сразу после гипокситерапии результатами, но всё же были значительно лучше исходных значений: среднесуточное ПАД было ниже на 15,9% от исходного, суточная вариабельность САД была ниже исходной на 27,4% ($p < 0,05$).

Гипотензивный эффект гипобарической гипокситерапии является перекрестным эффектом адаптации к гипоксии, который реализуется за счет снижения функции супраоптического ядра гипоталамуса и клубочковой зоны коры надпочечников. Гормоны этих структур, как известно, играют важную роль в регуляции удаления из организма натрия и воды, причем вазопрессин, выделение которого активируется супраоптическим ядром, стимулирует выделение натрия и воды; альдостерон, выделяемый гломерулярной зоной коры надпочечников, блокирует выделение натрия и воды. В итоге, при адаптации к гипоксии происходит удаление из организма натрия и воды, снижение миогенного компонента сосудистого тонуса, и развивается антигипертензивный эффект [67]. Вышеуказанный гипотензивный эффект гипокситерапии обусловлен также дилатацией сосудов и уменьшением периферического сосудистого сопротивления в результате адаптивной перестройки барорецепторов сонных артерий, усиления депрессорной и вазомоторной функций барорефлекса; изменением содержания в крови биологически активных веществ, влияющих на величину артериального давления [2,3,4,5,6]; увеличением в крови во время гипоксических сеансов концентрации метаболитов, оказывающих непосредственное влияние на стенку артериальных сосудов, т.е. усиливающих метаболическую регуляцию сосудистого тонуса [67]; повышением эластичности стенки сосудов вследствие увеличения возможности гладкомышечных и эпителиальных клеток [64,67].

В таблице 46 показано, что во второй группе пациенток с естественной менопаузой в результате комплексного лечения через месяц было отмечено снижение среднесуточного САД на 12,2%, среднесуточного ДАД на 9,1%, среднесуточное ПАД снизилось на 16,9%. Суточная вариабельность САД уменьшилась на 37,2%, а суточная вариабельность ДАД на 31,8%. Скорость утреннего подъема САД снизилась на 30,5%, а ДАД на 30,7% ($p<0,05$). Через 3 месяца показатели СМАД во второй группе сохранились в пределах, полученных через месяц, с незначительной отрицательной динамикой. Через полгода показатель среднесуточного САД был ниже исходного на 10,9%, среднесуточное ДАД было ниже исходного на 6,6 мм.рт.ст., но достоверно не отличалось, среднесуточное ПАД было ниже исходного на 15,7%. Суточная вариабельность САД через 6 месяцев была ниже исходного показателя на 33,9%, а суточная вариабельность ДАД на 23,7% ($p<0,05$). Скорость утреннего подъема САД через полгода была ниже исходной на 22,6 %, а ДАД на 21,7% ($p<0,05$).

Таблица 46 - Влияние комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии) на результаты СМАД у пациенток естественной менопаузой

Показатели	2 группа, гипобаротерапия+МГТ, n=36			
	До лечения	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	140,5±9,8	123,4±10,5*	123,9±12,9*	125,2±11,8*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	143,1 ±11,5	125,3±4,7*	125,4±7,6*	126,1±9,3*
Средненочное САД, мм рт.ст.	129,1 ± 10,3	115,4±11,6*	117,9±9,3*	120,5±10,7*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	84,8±7,1	77,1±6,9*	77,2±7,2	78,2±5,9
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	88,9 ± 6,8	81,1 ±6,9*	81,5±7,4*	82,1±5,9
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	76,8 ± 3,7	71,9±3,8*	72,8±3,9	74,1±4,9
Среднесуточное ПАД,	55,7±4,7	46,3±4,4*	46,7±4,7*	47,1±4,4*

мм рт. ст.				
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	54,2±3,4	44,2±3,6*	43,9±4,2*	44,1±3,5*
Средне ночное ПАД, мм рт. ст.	52,3±4,2	43,5±3,7	46,7±4,5	47,4±4,5
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	18,3±1,9	11,5±2,1*	11,7±2,8*	12,1±3,3*
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	18,5±1,9	13,1±1,7*	13,7±2,3*	13,9±2,8*
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	14,9±1,8	10,3±2,5*	10,9±2,4*	11,1±2,6*
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	14,8±1,5	10,1±1,7*	10,8±2,4*	11,3±2,7*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	13,4±1,9	9,4±1,5*	9,9±2,1*	10,3±2,5*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	11,9±1,5	9,8±1,5	10,2±1,8	10,9±2,6
ВУП САД, мм рт. ст.	55,8±2,9	46,2±2,4*	47,6±4,1*	48,9±4,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	47,2±3,5	38,2±3,4*	39,1±5,3 *	40,2±6,2*
СУП САД, мм рт. ст./час	15,1±3,1	10,5±2,9*	10,6±3,1*	11,7±2,6*
СУП ДАД, мм рт. ст./час	11,1±2,9	6,7±2,4*	7,1±2,5*	8,2±2,8*
Примечание - *-р <0,05 по сравнению с исходными данными				

При сравнительной оценке (таблица 47) воздействия гипобарической гипокситерапии в первой группе и комплексного лечения (гипобаротерапии и МГТ) во второй группе пациенток с естественной менопаузой, был выявлен более продолжительно выраженный гипотензивный эффект гипобаротерапии во второй группе, получавшей дополнительно менопаузальную гормональную терапию, а также более выраженное снижение variability суточного САД (рисунок 22) и длительное сохранение нормализованных параметров variability и скорости утреннего подъема САД и ДАД на фоне МГТ. По остальным параметрам СМАД достоверных различий между первой и второй групп не было выявлено.

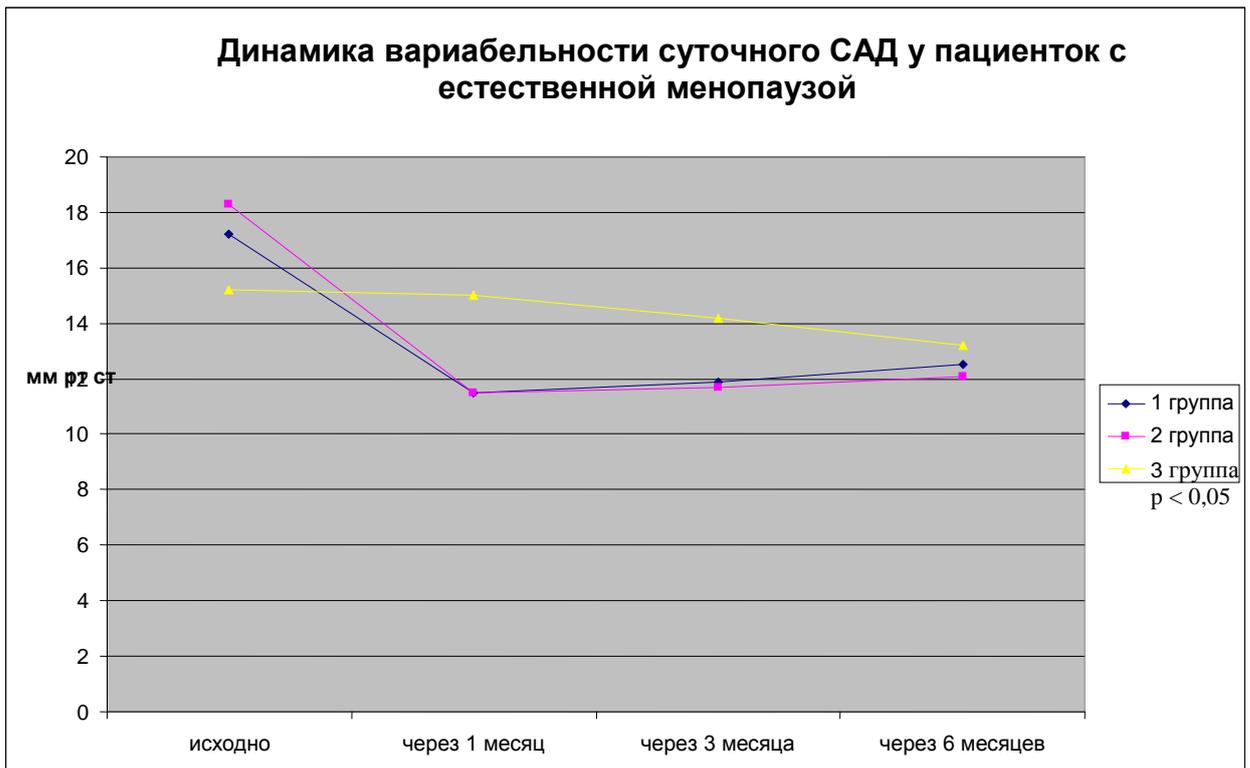


Рисунок 22 –Динамика вариабельности суточного САД у пациенток с естественной менопаузой

Уровень среднесуточного САД через месяц во второй группе был ниже исходного на 12,2%, среднесуточного ДАД на 9,1% ($p < 0,05$). Среднесуточное ПАД снизилось через месяц на 16,9%, среднедневное ПАД на 18,5%, средненочное ПАД на 16,9% ($p < 0,05$). Вариабельность АД уменьшилась более значительно, чем в первой группе: суточная вариабельность САД стала ниже на 37,2%, дневная вариабельность САД на 29,2%, ночная вариабельность САД на 30,9% ($p < 0,05$). Суточная вариабельность ДАД уменьшилась на 31,8%, дневная на 29,9%, ночная на 17,7%. ВУП САД уменьшилась на 17,3%, ВУП ДАД на 19,1%, а СУП САД на 30,5%, СУП ДАД на 30,7% ($p < 0,05$).

Через 3 месяца динамика показателей СМАД от полученных через месяц результатов достоверно не изменилась, т.е. через 2 месяца после завершения гипобаротерапии сохранялся полученный гипотензивный эффект. Через полгода уровень среднесуточного САД на фоне продолженного после гипокситерапии приема МГТ был ниже исходного на

10,9% ($p < 0,05$), среднесуточное ДАД достоверно не отличалось от исходного. Среднесуточное ПАД было ниже исходного на 15,9%, среднедневное ПАД на 18%, средненочное ПАД на 9,4% ($p < 0,05$). Суточная вариабельность САД сохранилась ниже исходной на 33,9%, дневная вариабельность САД на 24,9%, ночная вариабельность САД на 25,6% ($p < 0,05$). Суточная вариабельность ДАД была меньше исходной на 23,7%, дневная на 23,2%, ночная на 8,5%. ВУП САД через полгода была ниже исходной на 12,4%, ВУП ДАД на 14,9%, а СУП САД на 22,6%, СУП ДАД на 21,7% ($p < 0,05$). Таким образом, применение менопаузальной гормональной терапии в комплексе с гипобарической гипокситерапией в сравнении с результатами только гипобаротерапии, вызывает стойкий гипотензивный эффект, более значимое уменьшение вариабельности САД и ДАД и длительное (в течение 5 месяцев) сохранение нормализованной вариабельности САД, скорости утреннего подъема САД и ДАД у пациенток с климактерическим синдромом в результате естественной менопаузы.

Таблица 47 - Сравнительная характеристика динамики гипотензивного эффекта гипобарической гипокситерапии и комплексного лечения (гипобаротерапии и МГТ) у пациенток с естественной менопаузой

	Через 1 месяц		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	-11,6	-12,2	-10,7	-11,9	-8,8	-10,9
Среднедневное САД, мм рт.ст.	-11,3	-12,5	-10,6	-12,4	-9,1	-11
Средненочное САД, мм рт.ст.	-10	-10,7	-8,1	-9,7	-7	-6,7
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	-8,5	-9,1	нд	-7,8	нд	нд
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	-8,1	-8,8	-7,5	-8,4	нд	нд
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	-6,5	-6,4	нд	нд	нд	нд
Среднесуточное ПАД, мм рт.ст.	-17,8	-16,9	-17,8	-16	-15,9	-15,7

Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	-16,6	-18,5	-15,8	-18	-13,7	-18
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	-11,5	-16,9	-10,7	-10,8	-10	-9,4
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	-33,2	-37,2	30,9	-36,1	-27,4	-33,9
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	-26	-29,2	-24,4	-26	-23,3	-24,8
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	-30	-30,9	-25,4	-26,9	-22,8	25,6
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	-27,5	-31,8	-17	-27,1	-13,4	23,7
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	-28,5	-29,9	-27,8	-26,2	-20,5	23,2
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	-14,6	-17,7	-12,1	-14,3	нд	8,5
ВУП САД, мм рт. ст.	-14,5	-17,3	-11,4	-14,7	-9	12,4
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-15,2	-19,1	-13,7	-17,2	-13	14,9
СУП САД, мм рт. ст./час	-25,6	-30,5	-18	-30	-11,8	22,6
СУП ДАД, мм рт. ст./час	-28,1	-30,7	-21,5	-27,1	-10	21,7

При оценке влияния препарата менопаузальной гормональной терапии «Фемостон 1/5» на показатели СМАД в течение 6 месяцев наблюдения была выявлена тенденция к снижению среднесуточного САД и ДАД, а также среднесуточного ПАД, вариабельности САД, ВУП САД, но данные изменения носили недостоверный характер (таблица №48).

Таблица 48 - Влияние менопаузальной гормональной терапии на результаты СМАД у пациенток с естественной менопаузой

Показатели	3 группа, МГТ, n=29			
	До лечения	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	139,2 ± 10,2	137,2 ± 11,7	135,5 ± 9,9	133,8 ± 12,1
Среднедневное САД, мм рт.ст.	141,5 ± 15,3	140,1 ± 16,3	138,1 ± 12,3	134,5 ± 13,5
Средненочное САД, мм рт.ст.	126,2 ± 6,6	124,2 ± 6,9	123,5 ± 9,4	121,1 ± 10,2
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	85,6 ± 7,3	83,6 ± 7,6	82,6 ± 7,1	81,4 ± 8,6
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	88,4 ± 4,8	86,4 ± 5,7	85,4 ± 8,2	83,4 ± 4,9
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	75,6 ± 3,1	74,6 ± 3,1	74,1 ± 3,1	73,6 ± 3,9
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	53,6±4,8	53,6±4,2	52,9±4,7	52,4±4,7
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	53,1±3,4	53,7±3,8	52,7±3,3	51,1±4,4
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	50,6±4,2	46,6±4,2	49,4±4,2	47,5±4,6
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	15,2±1,9	15,0±1,6	14,2±1,9	13,2±1,5
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	18,2±1,4	17,5±1,4	17,1±1,8	16,6±2,7
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	15,9±1,8	15,4±1,6	15,1±1,6	15,0±2,3
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	14,8±1,9	14,2±1,7	14,3±1,7	13,6±1,5
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	13,5±1,7	13,2±1,7	12,7±1,9	12,2±1,6
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	12,6±1,2	12,2±1,2	12,0±1,2	11,4±1,8
ВУП САД, мм рт. ст.	54,1±2,5	52,8±2,9	50,8±2,9	51,8±2,8
ВУП ДАД, мм рт. ст.	46,1±3,3	45,2±3,1	44,2±3,7	44,2±4,1
СУП САД, мм рт. ст./час	14,9±3,5	14,1±3,2	13,5±3,2	13,1±2,2
СУП ДАД, мм рт. ст./час	10,2±2,9	9,7±2,7	10,1±2,7	9,2±2,1
Примечание - * -p < 0,05.				

5.4.3. Влияние различных вариантов лечения на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с хирургической менопаузой

Из таблицы 49 видно, что при оценке влияния гипобарической гипокситерапии на показатели СМАД у пациенток с хирургической менопаузой, также как и у пациенток с естественной менопаузой, через месяц был выявлен гипотензивный эффект, проявившийся достоверным снижением среднесуточного САД на 12,8%, 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% ($p < 0,05$).

Таблица 49 - Влияние гипобарической гипокситерапии на результаты СМАД у пациенток с хирургической менопаузой

Показатели	4 группа, гипобаротерапия n=34			
	До лечения	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	142,8 ± 12,2	124,6±8,7*	126,1±11,2*	128,6±10,1*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	145,5 ±14,5	127,4±10,4*	129,4±7,3*	130,4±9,3*
Средненочное САД, мм рт.ст.	129,2 ± 11,9	115,9±10,9*	116,8±6,3*	118,5±8,1*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	86,6 ± 9,7	78,9±7,7*	79,9±7,9*	80,2±6,9*
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	89,4 ± 8,8	81,8±5,9*	81,8±7,4*	82,2±5,5
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	78,6 ± 6,6	73,9±6,5*	74,6±6,7	75,8±6,4
Среднесуточное ПАД,	56,2±5,7	45,7±4,2*	46,2±4,7*	48,4±4,9*

мм рт. ст.				
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	56,1±3,9	45,6±3,1*	47,6±4,2*	48,2±3,6*
Средне ночное ПАД, мм рт. ст.	50,6±4,6	42,1±3,7	42,2±4,5	42,7±4,3
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	18,2±2,9	11,9±2,1*	12,3±2,8*	14,5±3,1*
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	19,9±2,6	14,7±2,3*	15,1±2,3*	16,9±2,5*
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	15,8±2,9	11,8±2,4*	12,5±2,4*	13,9±2,8*
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	15,2±1,8	11,3±1,8*	11,8±2,4*	12,8±2,8*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	14,4±1,7	10,8±1,6*	11,2±2,3*	12,9±2,5*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	12,8±1,8	10,9±1,5	10,9±1,8	11,8±2,3
ВУП САД, мм рт. ст.	55,7±6,1	47,9±2,2*	48,6±4,1*	49,9±4,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	47,2±3,8	39,9±3,5*	40,4±5,7*	40,2±6,4*
СУП САД, мм рт. ст./час	15,5±3,7	10,8±2,9*	11,9±3,1*	12,8±2,9*
СУП ДАД, мм рт. ст./час	11,7±2,9	8,9±2,3*	9,1±2,1*	10,7±2,8*
Примечание - * – различия с исходными значениями достоверны при $p < 0,05$.				

При анализе результатов СМАД через 2 месяца после завершения гипобарической гипокситерапии мы не выявили достоверных различий с результатами, полученными сразу после завершения курса лечения. Через 5 месяцев после завершения гипокситерапии по результатам СМАД происходило снижение гипотензивного эффекта, но он сохранялся на следующих значениях относительно исходных параметров: среднесуточное САД составляло $128,6 \pm 10,1$ мм.рт.ст., что было ниже исходного на 10%; среднесуточное ДАД $80,2 \pm 6,9$ мм.рт.ст., что ниже исходного на 7,4% ($p < 0,05$). 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 вегетативной нервной системы, централизация регуляции АД при хирургической менопаузе объясняет менее продолжительный эффект снижения вариабельности САД в сравнении с результатами, полученными у пациенток в естественной менопаузе под воздействием гипобарической гипокситерапии.

При оценке результатов СМАД у пациенток пятой группы с хирургической менопаузой, показанных в таблице 50, были выявлены лучшие результаты из всех групп с естественной и хирургической менопаузой, прошедших курс лечения в барокамере. Исходные цифры показателей 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, привело к самому выраженному и стойкому гипотензивному эффекту в данной группе пациенток.

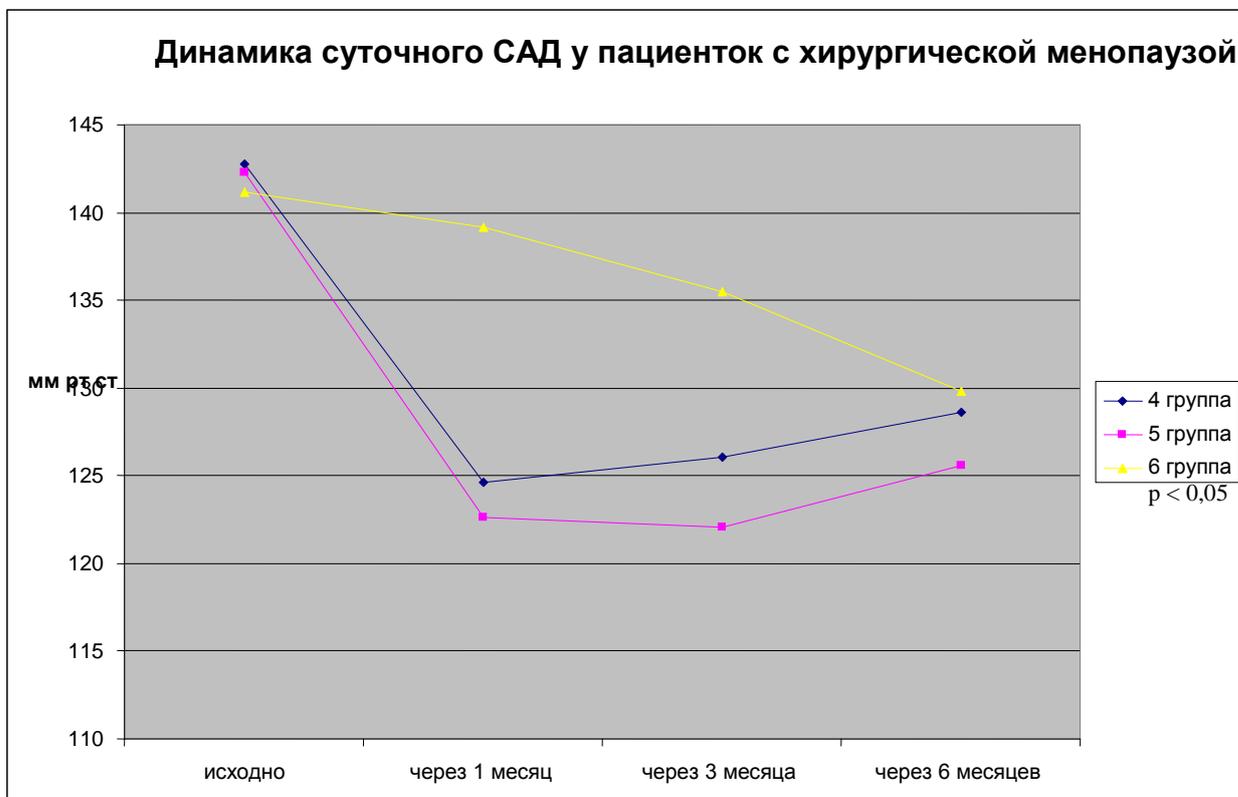
Таблица 50 - Влияние комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии) на результаты СМАД у пациенток с хирургической менопаузой

Показатели	5 группа, гипобаротерапия+МГТ, n=36			
	До лечения	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	142,3 ± 13,5	122,6±11,7*	122,1±12,6*	125,6±11,5*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	145,5 ±14,5	124,4±10,4*	123,4±11,9*	125,4±11,3*
Средненочное САД, мм рт.ст.	129,8 ± 11,9	113,7±10,9*	113,4±9,3*	115,1±8,7*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	86,6 ± 9,3	77,3±8,5*	77,5±7,6*	80,3±8,7*
Среднедневное ДАД,	89,9 ± 8,8	80,1±7,9*	80,8±9,6*	81,1±6,7*

мм рт.ст.				
Среднenoчное ДАД, мм рт.ст.	79,4 ± 6,9	71,2±6,5*	71,6±6,7*	73,7±6,9*
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	56,2±5,7	45,3±4,4*	44,6±4,5*	45,3±4,2*
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	55,6±4,1	44,3±3,5*	42,6±4,2*	44,3±3,8*
Среднenoчное ПАД, мм рт. ст.	50,4±4,9	42,5±3,8	41,8±4,6	41,4±4,1
Вариабельность САД сутки, мм рт.ст.	19,4±2,9	12,1±2,6*	12,4±2,8*	13,9±3,7*
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	20,3±4,3	13,8±2,5*	13,7±2,7*	14,9±2,8*
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	16,6±3,5	11,3±2,4*	11,5±2,4*	12,9±4,1*
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	16,1±2,6	11,1±1,8*	11,3±2,4*	12,1±2,5*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	14,1±2,3	10,2±1,8*	10,9±2,3*	11,7±2,9*
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	12,9±2,7	10,2±2,5*	10,9±1,9*	11,4±2,2
ВУП САД, мм рт. ст.	55,9±6,8	47,9±6,2*	48,6±4,1*	49,1±4,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	47,8±3,8	39,5±3,9*	39,4±5,5*	40,0±6,4*
СУП САД, мм рт. ст./час	15,7±3,9	9,8±2,9*	10,4±3,1*	11,8±2,9*
СУП ДАД, мм рт. ст./час	11,9±2,7	8,1±2,3*	8,2±2,2*	10,1±2,3*
Примечание - * различия с исходными значениями достоверны при $p < 0,05$				

Через месяц было отмечено снижение среднесуточного САД на 14,2%, среднесуточного ДАД на 10,8%, среднесуточного ПАД на 19,4% ($p < 0,05$). Суточная вариабельность САД уменьшилась на 36,1%, дневная на 32,1%, ночная на 32% ($p < 0,05$). Вариабельность ДАД в течение суток уменьшилась на 31,1%, дневная на 27,7%, ночная на 21% ($p < 0,05$). ВУП САД через месяц снизилась на 14,4%, ВУП ДАД на 17,4%, СУП САД на 37,6%, СУП ДАД на 32% ($p < 0,05$). Через 3 месяца от начала лечения уровень среднесуточного САД был меньше исходного на 14,5%, среднесуточного ДАД на 10,6%,

среднесуточного ПАД на 20,7% ($p < 0,05$), т.е. гипотензивный эффект сохранялся на том же уровне, как и сразу после курса гипобаротерапии. Остальные показатели также достоверно не отличались от полученных через месяц от начала лечения.

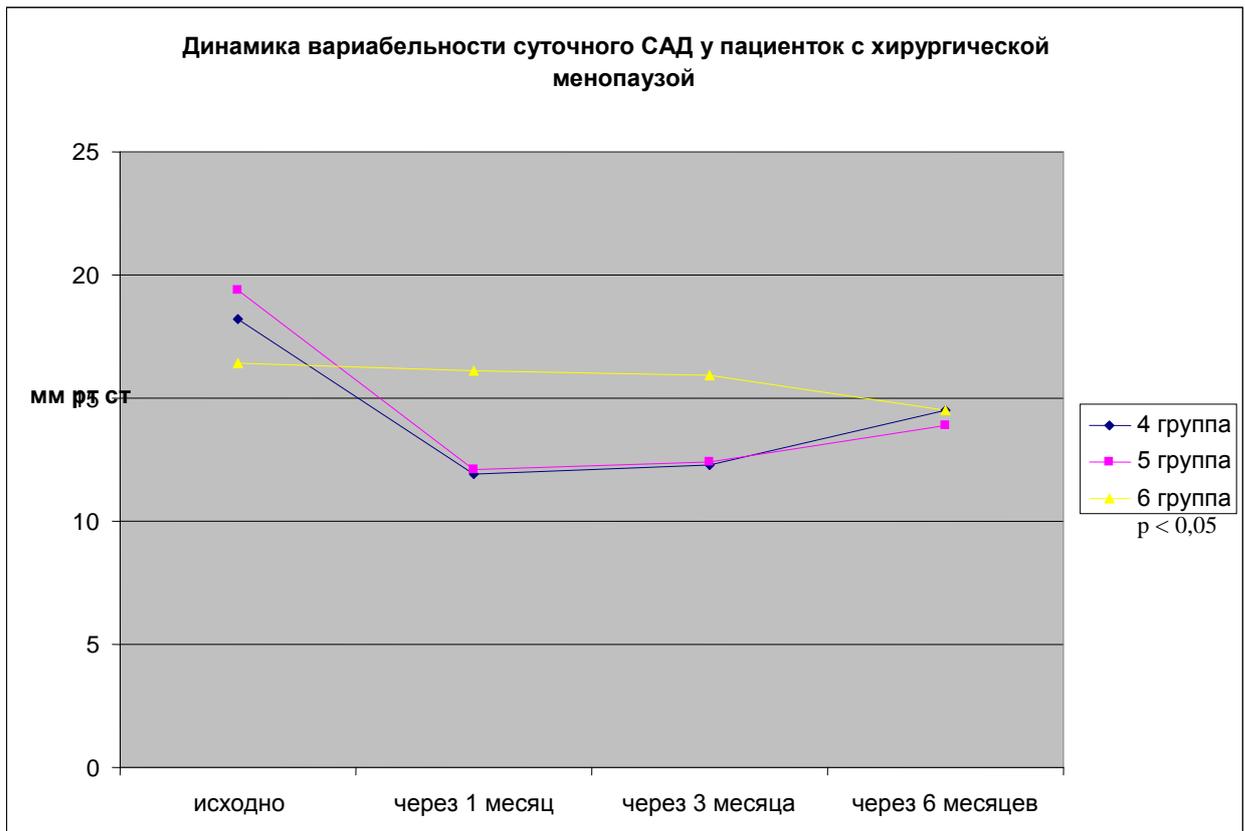


Примечание: $p < 0,05$

Рисунок 23 – Динамика суточного САД у пациенток с хирургической менопаузой

Через полгода применения МГТ у пациенток с хирургической менопаузой, прошедших курс лечения в барокамере, было отмечено незначительное снижение гипотензивного эффекта, полученного после курса гипобарической гипокситерапии: среднесуточное САД составляло $125,6 \pm 11,5$ мм.рт.ст., что было ниже исходного на 12,1% ($p < 0,05$); среднесуточное ДАД $80,3 \pm 8,7$ мм.рт.ст., что ниже исходного на 7,3% ($p < 0,05$). Среднесуточное ПАД было ниже исходного показателя на 19,4%, суточная вариабельность САД на 28,4%, суточная вариабельность ДАД на

24,9% ($p < 0,05$). ВУП САД оказалась ниже исходной на 12,2%, ВУП ДАД на 16,4%, СУП САД на 24,9%, СУП ДАД на 15,2% ($p < 0,05$). На рисунке 23 видно, что при сравнении с результатами четвертой группы, в пятой группе отмечен стойкий гипотензивный эффект, сохранившийся в течение 5 месяцев после завершения курса гипобаротерапии. Показатели вариабельности САД (рисунок №24) и ДАД, исходно повышенные, регрессировали незначительно от полученных сразу после завершения курса гипобаротерапии.



Примечание: $p < 0,05$

Рисунок 24 – Динамика вариабельности суточного САД у пациенток с хирургической менопаузой

Таким образом, применение менопаузальной гормональной терапии у пациенток с хирургической менопаузой, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект гипобарической гипокситерапии и продолжительное сохранение его в течение 5 месяцев после завершения курса гипокситерапии, значительно снижает исходно высокую вариабельность САД и ДАД,

сохраняя нормализованные показатели в течение 5 месяцев после окончания лечения в барокамере.

При оценке результатов СМАД в шестой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших препарат менопаузальной гормональной терапии «Дивигель» в течение 6 месяцев наблюдения (таблица 51), 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% ($p < 0,05$). По остальным параметрам СМАД через полгода применения менопаузальной гормональной терапии эстрадиолом была выявлена положительная динамика, однако изменения оказались статистически недостоверными.

Таблица 51 - Влияние менопаузальной гормональной терапии на результаты СМАД у пациенток с хирургической менопаузой

Показатели	6 группа, МГТ, n=28			
	До лечения	Через месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	141,2 ± 13,2	139,2 ± 11,7	135,5 ± 9,9	129,8 ± 12,9*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	142,5 ± 15,3	141,1 ± 16,3	138,1 ± 12,3	132,5 ± 13,5*
Средненочное САД, мм рт.ст.	128,2 ± 13,6	124,2 ± 12,9	123,5 ± 12,4	120,1 ± 10,8*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	85,6 ± 9,9	84,5 ± 11,6	84,6 ± 10,1	81,6 ± 9,6
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	88,4 ± 8,8	87,4 ± 9,7	85,4 ± 10,2	83,4 ± 10,7
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	76,6 ± 8,1	77,6 ± 10,1	76,1 ± 8,1	73,6 ± 7,9
Среднесуточное ПАД, мм рт.ст.	57,8 ± 5,8	56,8 ± 4,9	55,8 ± 4,7	55,8 ± 4,7
Среднедневное ПАД, мм рт.ст.	59,6 ± 3,4	59,6 ± 3,8	55,6 ± 3,3	55,1 ± 4,4
Средненочное ПАД, мм рт.ст.	56,1 ± 4,2	55,1 ± 4,2	56,1 ± 4,2	54,1 ± 4,6
Вариабельность САД	16,4 ± 1,9	16,1 ± 1,6	15,9 ± 1,9	14,5 ± 1,9

сутки, мм рт.ст.				
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	18,9±1,4	17,5±1,4	17,1±1,9	16,4±2,7
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	16,6±1,8	15,8±1,6	15,3±1,8	15,3±2,4
Вариабельность ДАД сутки, мм рт.ст.	14,8±1,9	14,2±1,7	14,3±1,7	13,6±1,8
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	13,5±1,7	13,2±1,7	12,7±1,9	12,2±1,7
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	12,6±1,2	12,2±1,2	12,0±1,2	11,4±1,8
ВУП САД, мм рт. ст.	54,1±2,5	52,8±2,9	50,8±2,9	50,8±2,9
ВУП ДАД, мм рт. ст.	46,1±3,3	45,2±3,1	44,2±3,7	44,1±4,1
СУП САД, мм рт. ст./час	14,9±3,5	14,1±3,2	13,5±3,2	13,6±2,2
СУП ДАД, мм рт. ст./час	10,4±2,6	9,9±2,7	9,3±2,7	9,3±2,1
Примечание- *– различия с исходными значениями достоверны при $p < 0,05$				

Таким образом, при исследовании влияния гипобарической гипокситерапии на функциональные показатели состояния сердечно-сосудистой системы у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе, было выявлено, что гипобарическая гипоксия достоверно ослабляет гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы, характерной для женщин в ранней постменопаузе, что подтверждается снижением доли очень низкочастотной и низкочастотной составляющих и повышением общей мощности спектра при исследовании variability сердечного ритма; в результате гипобарической гипокситерапии улучшается систолическая и диастолическая функция миокарда, значимо уменьшается количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у пациенток с естественной и хирургической менопаузой. Гипобаротерапия у пациенток с артериальной гипертонией 1 степени, развившейся в период менопаузального перехода, обладает выраженным гипотензивным эффектом, который сохраняется в

течение полугода от начала лечения. Дополнительное применение менопаузальной гормональной терапии способствует более выраженному и стойкому положительному эффекту гипобаротерапии на состояние сердечно-сосудистой системы, особенно у пациенток с хирургической менопаузой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Треть жизни женщины приходится на постменопаузу, в это время происходит снижение адаптационных возможностей организма [55]. Наличие высокой социальной значимости повышения заболеваемости и смертности женщин после естественного или хирургического выключения функции яичников являются поводом для поиска эффективных методов профилактики и лечения климактерических расстройств [98,99].

Взаимосвязь между менопаузальными «горячими приливами» и сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявленная в ряде исследований зарубежных авторов [131,143,173,190,201,297,349] свидетельствует о более значительном риске развития сердечно-сосудистой патологии у женщин с тяжелым течением менопаузального синдрома.

Анализ абсолютных значений показывает, что женщины чаще, чем мужчины, умирают от заболеваний ССС в пожилом возрасте, это связано с наличием у пожилых женщин сочетанной соматической патологии, и прежде всего развитием патологических состояний, определяемых как менопаузальный метаболический синдром [28,49,93,100,341]. Прогрессирующая утрата гормональной активности обуславливает формирование нарушений липидного спектра, таких как увеличение общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов, которые несомненно влияют на увеличение риска развития заболеваний ССС [102,111]. Наряду с изменениями липидного профиля в периоде менопаузы происходят изменения в сосудах: уменьшается продукция простациклина, увеличивается уровень эндотелиина, снижается эндотелиально зависимая вазодилатация [20]. В дальнейшем возрастает артериальное давление (АД) и масса тела, происходит перераспределение подкожной жировой клетчатки, изменение чувствительности к инсулину, нарушается метаболизм глюкозы [222,230,341]. Хирургическая менопауза связана с более высоким риском сосудистых изменений [9,50,51,58,80,102,123], чем естественная.

Патогенетически обоснованное лечение при климактерическом синдроме - применение менопаузальной гормональной терапии [1,43,44,102,103,278,295]. Значительное число экспериментальных и клинических исследований демонстрируют доказанный положительный эффект заместительной гормональной терапии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [218,273,249,309,312]. Вместе с тем законченные к настоящему времени и продолжающиеся рандомизированные исследования не вполне согласуются с этими данными [154,191,313,320,321,329]. Менопаузальная гормональная терапия с использованием эстрогенов или комбинации эстрогенов/прогестинов высокоэффективна для лечения и профилактики климактерических расстройств, но ее нельзя рекомендовать только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [116,314,334,335].

В настоящее время большое внимание уделяется возможности использования в профилактике и лечении немедикаментозного метода гипокситерапии, которая подразделяется на нормобарическую, проводимую как интервальные гипоксические тренировки с использованием гипоксикаторов и гипобарическую в условиях барокамеры [26]. Большинство проведенных ранее экспериментальных и клинических исследований показали положительные эффекты нормобарической гипокситерапии.

У женщин перименопаузального возраста под влиянием нормобарической интервальной гипоксической терапии происходят изменения гормональной регуляции в виде снижения продукции гонадотропинов и повышения стероидогенной активности гонад [14]. При климактерических нарушениях нормобарическая интервальная гипоксическая терапия вызывает изменения психофизиологического статуса, свидетельствующие об увеличении адаптивной функции сна и снижении тревоги [15]. Изучен эффект введения курса интервальной гипоксической

тренировки в общепринятую схему комплексного лечения ожирения: показано, что интервальная гипоксическая тренировка, заметно снижая стрессовое воздействие, способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов [34,121].

Эффекты гипобарической гипокситерапии продемонстрированы рядом ученых Оренбургской государственной медицинской академии, но исследования проводились преимущественно у мужчин. Гипокситерапия в барокамере может быть использована с целью первичной профилактики коронарной болезни сердца [2,3,5,6], в лечении и реабилитации больных ишемической болезнью сердца и вторичной профилактике коронарного атеросклероза [110].

Таким образом, проведенные исследования показали положительный эффект нормо- и гипобарической гипокситерапии в профилактике и лечении ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, коррекции психофизиологических нарушений у женщин перименопаузального возраста. Однако эффективность гипобарической гипокситерапии в лечении климактерического синдрома у женщин с естественной и хирургической менопаузой ранее не изучалась, поэтому и стала целью нашего исследования. Проведение нашего исследование было направлено на решение одной из важнейших медико-социальных проблем – поиска эффективного и безопасного метода коррекции климактерических нарушений с целью улучшение качества жизни и профилактики поздних обменных нарушений в постменопаузе.

В соответствии с задачами исследования, в процессе работы сравнивались результаты лечения пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе методом гипобарической гипокситерапии, МГТ и сочетанием этих двух методик.

При оценке исходного состояния пациенток, в результате исследования было выявлено, что у пациенток с климактерическим синдромом при средней

продолжительности постменопаузы $3,2 \pm 1,9$ года в клинической картине при естественной менопаузе преобладали нейро-вегетативные (приливы жара, потливость, головные боли), а при хирургической менопаузе психоэмоциональные симптомы (депрессия, снижение работоспособности, навязчивые состояния) климактерического синдрома ($p < 0,05$). При естественной менопаузе у обследованных пациенток чаще встречались среднетяжелые формы (56,8%), а при хирургической менопаузе – тяжелые формы (46,9%) климактерического синдрома ($p < 0,05$). При хирургической менопаузе количество симптомов и их выраженность преобладали.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью климактерического синдрома и наличием и тяжестью экстрагенитальной патологии ($r=0,73$, $p=0,031$), среди которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертония чаще встречалась при хирургической менопаузе (91,2%), чем при естественной (79,7%) ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований и объясняются тем, что хирургическая менопауза, независимо от возраста женщин, связана с ускоренным повышением уровня АД и увеличением периферического сопротивления артериальных сосудов [60,61,265].

При оценке эффективности различных вариантов лечения в коррекции нейро-вегетативных и психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома в результате исследования было выявлено, что при среднетяжелом течении климактерического синдрома у пациенток с естественной менопаузой применение гипобарической гипокситерапии через месяц лечения сопоставимо с эффективностью применения менопаузальной гормональной терапии. Установлено, что чем тяжелее было состояние обследуемых, тем раньше наступал эффект от лечения и был более выраженным, при этом, в среднем, положительные сдвиги в самочувствии пациенток отмечались с 11 дня курса гипобарической гипокситерапии.

Клинический эффект выражался в заметном уменьшении частоты и выраженности приливов жара и потливости, облегчении переносимости приливов жара, уменьшении частоты колющих болей в области сердца, головной боли и головокружения, нормализации АД, улучшении сна, настроения, снижении массы тела, повышении работоспособности.

Длительность эффекта гипобарического воздействия сохранялась в течение 6 месяцев от начала курса лечения, к данному сроку было отмечено его ослабление. В случае тяжелого течения климактерического синдрома при естественной менопаузе дополнительное применение менопаузальной гормональной терапии обеспечивало более выраженный и стойкий эффект.

Ранее в исследованиях Ткачук Е.Н. и соавт. (1998) при применении нормобарической интервальной гипоксической терапии у женщин с климактерическими нарушениями были выявлены положительные изменения психофизиологического статуса, увеличение адаптивной функции сна и снижение тревоги [15]. Выраженные благоприятные изменения клинического состояния у пациенток с климактерическим синдромом в нашем исследовании обусловлены большей эффективностью воздействия гипобарической гипокситерапии в условиях барокамеры в отличие от нормобарических интервальных гипоксических тренировок.

При сравнении результатов различных вариантов лечения у пациенток с хирургической менопаузой было выявлено, что монотерапия в барокамере оказывает меньший клинический эффект, чем менопаузальная гормональная терапия эстрадиолом трансдермально, в особенности на отдаленные результаты, полученные через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Нами было выявлено, что у пациенток с хирургической менопаузой более выраженный клинический эффект отмечался при проведении комплексного лечения, включавшего курс гипобарической гипокситерапии и менопаузальную гормональную терапию эстрадиолом. Из полученных результатов можно сделать вывод, что применение гипобарической гипокситерапии как

самостоятельного метода лечения у пациенток с климактерическим синдромом вследствие хирургической менопаузы возможно при наличии противопоказаний к МГТ или нежелании пациентки применять гормональную терапию эстрадиолом.

При оценке эффективности комплексного лечения, включавшего применение гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии, как при естественной, так и при хирургической менопаузе, было выявлено, что оно обеспечивает более выраженный и стойкий эффект, а это открывает перспективу снижения дозы менопаузальной гормональной терапии или отмены препарата МГТ при достаточной коррекции нейро-вегетативных и психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома.

Полагают, что снижение уровня β -эндорфинов, серотонина и дофамина в постменопаузе и после овариоэктомии играет определенную роль в патогенезе приливов и гипергидроза, а также в нарушении настроения [102]. При назначении женщинам в постменопаузе эстрадиола (трансдермально) происходит повышение β -эндорфинов в сыворотке крови до значений, наблюдаемых в пременопаузе и эффективно устраняются нейро-вегетативные симптомы [179, 346]. По результатам Meerzon et al. (1987) процесс адаптации к периодической гипоксии характеризуется появлением целой системы сдвигов на высшем уровне нейроэндокринной регуляции, что выражается активацией синтеза белка и рибонуклеиновых кислот в головном мозге. Одновременно происходит накопление серотонина и дофамина при некотором снижении содержания норадреналина, многократное увеличение содержания опиоидных пептидов и, прежде всего β - эндорфина [65,67]. Таким образом, одним из возможных механизмов улучшения клинического состояния пациенток с климактерическим синдромом при применении гипобарической гипокситерапии являются вышеописанные изменения на высшем уровне нейроэндокринной регуляции.

При оценке антропометрических параметров мы отметили, что комплексное лечение, включавшее курс гипобаротерапии и препарат МГТ, оказало самое благоприятное воздействие на уменьшение абдоминального ожирения у пациенток как в естественной, так и в хирургической постменопаузе. Лечение в барокамере, в отличие от МГТ, способствовало значимому изменению таких изучаемых параметров у пациенток с климактерическим синдромом и абдоминальным ожирением, как масса тела и окружность талии.

При исследовании показателей гормонального фона, уровень ФСГ и ЛГ был достоверно выше, а уровень эстрадиола ниже у пациенток с хирургической менопаузой в сравнении с естественной, что связано с хирургическим выключением функции яичников в результате пангистерэктомии, либо снижении их функции вследствие перенесенной гистерэктомии и тяжелым эстрогендефицитом, что по механизму обратной связи приводит к более выраженным изменениям гонадотропинов в сравнении с естественной менопаузой.

Исходный уровень ДГЭА-сульфата у пациенток с климактерическим синдромом был снижен в сравнении с физиологическими значениями данной возрастной группы, но значимо не различался в зависимости от вида менопаузы.

Применение гипобарической гипокситерапии привело к снижению уровня гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), повышению уровня эстрадиола и ДГЭА-сульфата, активации сниженной функции щитовидной железы у пациенток с естественной и хирургической менопаузой. Наиболее выраженные изменения уровня гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ у пациенток с естественной менопаузой произошли во второй группе пациенток, получавших комплексное лечение (МГТ и гипобарическую гипокситерапию), что вполне объяснимо дополнительным применением эстрогензаместительной терапии. Снижение же гонадотропинов у пациенток первой группы, в течение месяца получавших ежедневные трехчасовые

сеансы гипобарической гипокситерапии, вероятно обусловлено изменением состояния гипоталамо-гипофизарной системы в ответ на адаптацию к такому стрессорному фактору, как гипобарическая гипоксия, что в итоге уменьшило повышенную возбудимость «стареющей» гипоталамо-гипофизарной системы и проявилось снижением выработки ФСГ и ЛГ.

По результатам работы Байлиной М.И. и соавт. (1997) при оценке влияния нормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на состояние гипоталамо-гипофизарной – яичниковой системы у женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде, было выявлено достоверное снижение уровней лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, а также тиреотропного гормона, что свидетельствует об изменении гонадотропной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [14]. 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 стимуляцией работы яичников, а активацией внегонадного синтеза эстрогенов из андростендиона вследствие стимуляции работы надпочечников (основного источника андростендиона в постменопаузе). Но это является лишь предположением, т.к. в нашем клиническом исследовании мы не можем привести доказательств изменения активности ароматазы. Снижение уровня гонадотропинов вероятно связано с адаптационным механизмом пребывания в условиях барокамеры и благоприятными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы в результате адаптации к периодической гипоксии и формирования системного структурного следа.

Учитывая научные изыскания последних лет о том, что низкий уровень ДГЭА-сульфата взаимосвязан с высоким риском и наличием сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе [127,137,219,326] и ведутся исследования по применению вышеуказанного гормона у женщин в постменопаузе [157,180,181,185,187,231,232,292,305], обнадеживает перспективами полученный нами результат повышения эндогенного уровня ДГЭА-сульфата у пациенток с климактерическим синдромом в результате гипоксической стимуляции в барокамере. Ступенчатая адаптация к барокамерной гипоксии у пациенток с климактерическим синдромом явилась достаточно мощным стимулирующим фактором выработки данного гормона в надпочечниках, что, наверное, составляет один из главных моментов адаптационного приспособления женского организма к гипоэстрогенному состоянию, развивающемуся в результате наступления менопаузы.

В результате исследования нами выявлено, что гипобарическая гипокситерапия приводит к снижению уровня тиреотропного гормона и незначительному повышению уровня свободного Т4.

При сравнении исходных метаболических показателей у пациенток в зависимости от вида менопаузы, при хирургической менопаузе частота и степень выраженности нарушений углеводного и липидного обменов преобладали. Более значимые нарушения углеводного обмена у пациенток с хирургической менопаузой являются следствием дезадаптации при резко наступающей гипоэстрогении, приводящей к развитию инсулинорезистентности в ранней постменопаузе.

В результате исследования было выявлено, что воздействие гипобарической гипоксии приводит к благоприятным изменениям показателей нарушенного углеводного обмена у пациенток с климактерическим синдромом, которые проявились снижением уровня гликемии натощак, уровня иммунореактивного инсулина, улучшением индексов инсулинорезистентности, как у пациенток с естественной, так и с хирургической менопаузой. Данный эффект обусловлен снижением массы

тела и степени абдоминального ожирения и повышением чувствительности периферических тканей к инсулину в результате гипоксической стимуляции. Дополнение препаратами менопаузальной гормональной терапии способствовало более длительному сохранению и улучшению эффекта гипобарической гипокситерапии. По результатам ранее проведенных исследований после интервальной нормобарической гипоксической тренировки (ИГТ) отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы после курса ИГТ у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом [105]; на здоровых женщинах-добровольцах показано, что локальное пониженное давление (ЛПД) вызывает 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 [22]. Изучен эффект введения курса интервальной гипоксической тренировки в лечение ожирения, где было показано, что ИГТ способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов [121].

В результате проведенного нами исследования было подтверждено ранее описанное, преимущественно у мужчин, антиатерогенное воздействие курса гипобаротерапии и у пациенток с климактерическим синдромом при исходно нарушенных показателях липидного обмена. Гиполипидемический эффект гипобарической гипокситерапии был показан в экспериментальных и клинических исследованиях [24,64,67,82,109,110]. Исследованиями [62,109] в экспериментах на животных было установлено, что адаптация к периодической гипоксии приводит к снижению уровня общего холестерина в крови, которое обусловлено более интенсивным окислением ХС по монооксигеназному пути в гепатоцитах, что подтверждалось ростом активности 7-альфа-гидроксилазы печени. В итоге, под влиянием гипоксической тренировки в сыворотке крови возрастает содержание первичных желчных кислот, которые являются одними из основных

метаболизм ХС. Известно, что описанное снижение общего ХС под влиянием гипокситерапии происходит за счет ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Кроме того, усиленное окисление ХС в печени приводит к снижению его общего пула в гепатоцитах, что сопровождается увеличением количества рецепторов к ХС липопротеидов низких плотностей на поверхности гепатоцитов и активным захватом ими ЛПНП и ЛПОНП из крови [24,62,63,67,109].

Таким образом, при оценке влияния гипобарической гипокситерапии на клиничко-гормональные и метаболические параметры, выявлены значимые положительные изменения как в группах с естественной, так и в группах с хирургической менопаузой. Более выраженный клиничко-метаболический эффект отмечался при применении комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии в сочетании с менопаузальной гормональной терапией), особенно у пациенток с хирургической менопаузой.

Уменьшение влияния эстрогенов после наступления менопаузы приводит к активации симпатoadреналовой системы и запускает целый каскад патологических реакций, связанных с симпатической гиперактивностью, таких как повышение возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур с нарушением центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса [116, 332]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение симпатического тонуса способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, способствующим развитию артериальной гипертензии и метаболических нарушений, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе [102]. Эндогенные эстрогены обладают симпатолитическими свойствами, вызывая снижение выброса норадреналина из периферических нервных окончаний и уменьшение концентрации норадреналина и адреналина в крови [102]. Показано, что применение менопаузальной гормональной терапии

эстрогенами при климактерическом синдроме значительно снижает симпатические воздействия [35,112,227,235,388].

Для климактерического синдрома характерна повышенная возбудимость гипоталамических центров, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) с преобладанием гиперсимпатикотонии, а снижение содержания в гипоталамусе дофамина приводит к вегетососудистым реакциям, что проявляется приливами, вегетативными кризами, повышением артериального давления [112]. Использование гипобарической гипокситерапии в нашем исследовании привело к ослаблению повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, характерной для женщин в ранней постменопаузе, что подтверждается оценкой вариабельности сердечного ритма, при которой отмечено снижение доли очень низкочастотной и низкочастотной составляющих и повышение общей мощности спектра. При оценке результатов ВСР у пациенток как с естественной, так и с хирургической менопаузой, продолживших получать после курса гипобарической гипокситерапии препарат менопаузальной гормональной терапии, показатели спектральных составляющих оказались лучше в плане снижения симпатикотонии и уменьшения централизации симпатических влияний на сердце, чем у пациенток с климактерическим синдромом, не получавших менопаузальную гормональную терапию. Полученный результат обусловлен восполняющим гипоестрогению применением менопаузальной гормональной терапии, что повысило результативность гипоксического воздействия у пациенток с естественной менопаузой.

Эффект улучшения регуляции сердечного ритма в результате гипокситерапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями был отмечен рядом авторов, которые пришли к выводу, что основное значение в механизмах возрастания гипоксической резистентности организма имеет

оптимизация вегетативной регуляции функций организма, в частности ослабление избыточных симпатических влияний [26].

Уменьшение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение эстрогенной насыщенности и уровня ДГЭА-сульфата в результате гипобаротерапии привело к значимому улучшению ряда функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у женщин с естественной и хирургической менопаузой.

В результате нашего исследования при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациенток с климактерическим синдромом, нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка встречались при хирургической менопаузе значимо чаще, частота наджелудочковых и желудочковых экстрасистол также преобладала при хирургической менопаузе. Нами выявлено положительное воздействие гипобарической гипокситерапии на систолическую и диастолическую функцию миокарда у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе, что указывает на улучшение сократительной активности и способности миокарда к расслаблению в результате гипоксического воздействия. В ранее представленных исследованиях при изучении влияния нормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у здоровых и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено укорочение интервала спада скорости (DT) в фазу раннего наполнения левого желудочка и укорочение интервала времени в систолу предсердий на фоне урежения сердечного ритма после ИГТ [31].

Результаты нашего исследования показали, что применение гипобарической гипокситерапии значимо уменьшает количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у пациенток с климактерическим синдромом. Антиаритмический эффект адаптации к периодической барокамерной гипоксии был описан в работе Меерсон Ф.З. и соавт. (1989) 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 [62,63,67].

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 и более высокая скорость утреннего подъема систолического АД при хирургической менопаузе. При оценке результатов нашего исследования выявлено, что гипобарическая гипокситерапия, как самостоятельный метод лечения, обладает выраженным гипотензивным эффектом у пациенток с климактерическим синдромом и артериальной гипертонией 1 степени, развившейся в ранней постменопаузе, длительность которого сохраняется в течение полугода от начала лечения. 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 [62,63,67]. Это сопровождается адаптивным снижением миогенного компонента сосудистого тонуса и также уменьшением жесткости артерий и артериол, что должно уменьшить вероятность развития гипертонии [62,63,64]. Вышеуказанный гипотензивный эффект гипокситерапии обусловлен дилатацией сосудов и уменьшением периферического сосудистого сопротивления в результате адаптивной перестройки барорецепторов сонных артерий, усиления депрессорной и вазомоторной функций барорефлекса; изменением содержания в крови биологически активных веществ, влияющих на величину артериального давления [2,3,4,5,6]; увеличением в крови во время гипоксических сеансов концентрации метаболитов, оказывающих непосредственное влияние на стенку артериальных сосудов, т.е.

усиливающих метаболическую регуляцию сосудистого тонуса [67]; повышением эластичности стенки сосудов вследствие увеличения возможности гладкомышечных и эпителиальных клеток [64,67]. Большинство из указанных механизмов не только обеспечивают гипотензивное действие, но и способствуют улучшению коронарного кровотока и диастолической функции сердца [26]. Дополнительное применение менопаузальной гормональной терапии эстрадиолом у пациенток с хирургической менопаузой, обеспечивало более выраженный гипотензивный эффект гипобарической гипокситерапии и продолжительное сохранение его в течение 5 месяцев после завершения курса гипокситерапии, значительно снижало исходно высокую вариабельность САД и ДАД, сохраняя нормализованные показатели в течение 5 месяцев после окончания лечения в барокамере.

Таким образом, на основании вышеперечисленных результатов исследования можно сказать, что гипобарическая гипокситерапия является эффективным немедикаментозным способом комплексного воздействия на основные патогенетические составляющие менопаузального метаболического синдрома: гипоэстрогению, абдоминальное ожирение, повышенную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и дислипидемию.

Приведенные данные позволяют заключить, что применение гипобарической гипокситерапии у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе приводит к выраженной коррекции клинических проявлений, снижению уровня гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ, ТТГ, повышению эндогенного синтеза эстрогенов и дегидроэпиандростерона сульфата; 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.

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

Рисунок 25. Алгоритм выбора способа лечения у пациенток с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе

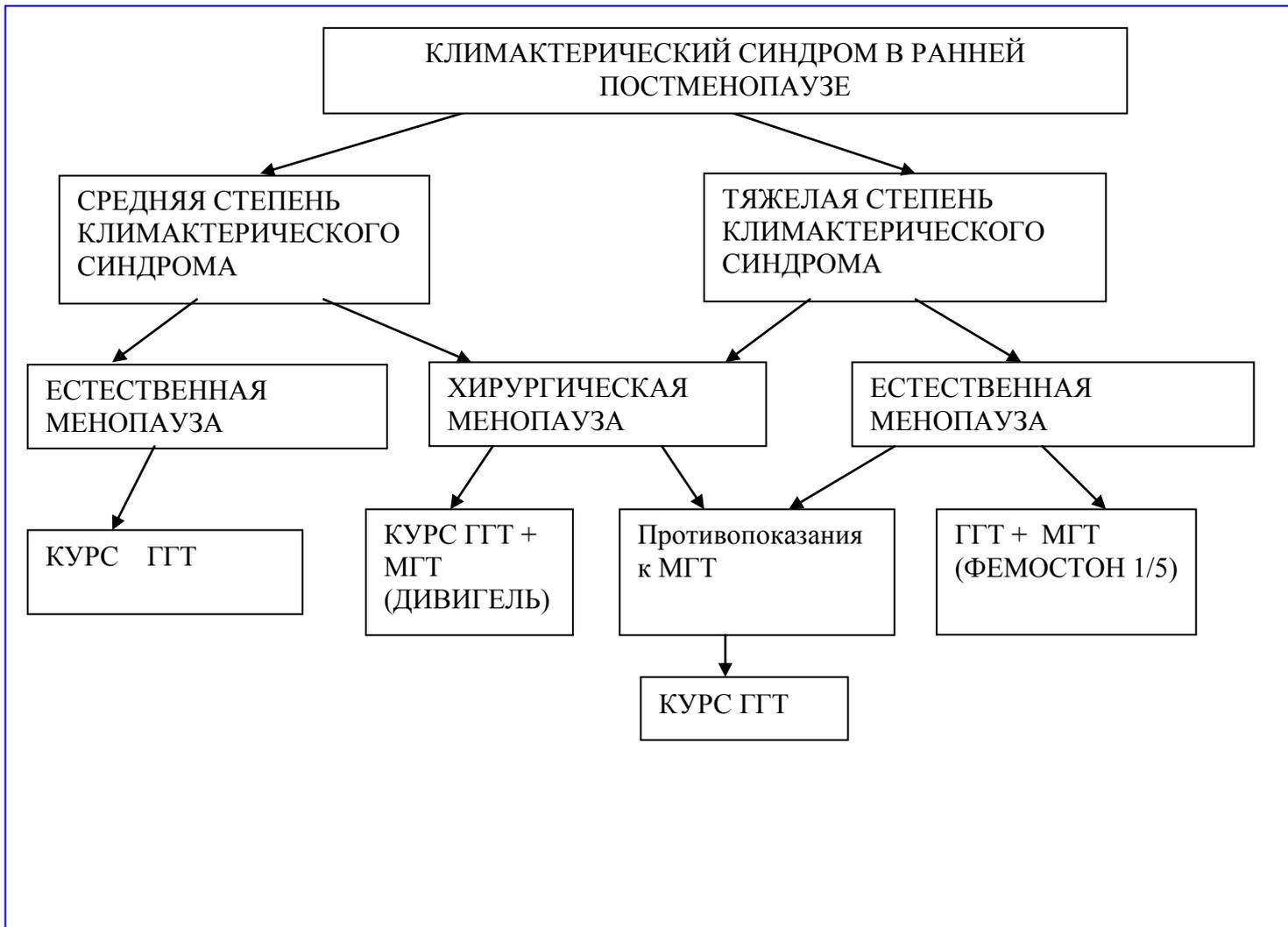


Рисунок 26

Эффекты гипобарической гипокситерапии при климактерическом синдроме



Итоги выполненного исследования (выводы):

1. У обследованных пациенток с климактерическим синдромом при естественной менопаузе преобладают нейро-вегетативные (75,4%), а при хирургической менопаузе психо-эмоциональные симптомы (56,1%) ($p < 0,05$). 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 гипертония 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 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%) у пациенток с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе ($p < 0,05$).

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 курса гипобарической гипокситерапии у пациенток с климактерическим синдромом 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 вариабельности 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, дислипидемии, 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертония
- АД - артериальное давление
- АПБГ - адаптация к периодической барокамерной гипоксии
- ВСР - вариабельность сердечного ритма
- ВУП - высота утреннего подъема АД
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДГЭА - дегидроэпиандростерон
- ДГЭА-с - дегидроэпиандростерона сульфат
- ДД - диастолическая дисфункция
- Е2 - эстрадиол
- ЗГТ - заместительная гормональная терапия
- ИА - индекс атерогенности
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИРИ - иммунореактивный инсулин
- ИМ - инфаркт миокарда
- КДО - конечный диастолический объем
- КГ ЛЖ - концентрическая гипертрофия левого желудочка
- КР ЛЖ - концентрическое ремоделирование левого желудочка
- 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
- НГ ЛЖ - нормальная геометрия левого желудочка

- ОЖЕ - одиночные желудочковые экстрасистолы
- ОНЭ – одиночные наджелудочковые экстрасистолы
- ПАД - пульсовое артериальное давление
- САД - систолическое артериальное давление
- 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
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
- ЭКГ - электрокардиография
- % Δ S - процент укорочения передне-заднего размера миокарда левого желудочка с систолу
- * - различия достоверны ($p < 0,05$)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аккер, Л.В. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция / Л.В.Аккер, А.П.Павлова, А.И. Гальченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. №1. - С.46-52.
2. Алёшин, И.А. Лечение больных гипертонической болезнью методом адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии: методические рекомендации / И.А.Алёшин. - Оренбург, 1993. – 14 с.
3. Алёшин, И.А. Профилактика, лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.А.Алёшин. - Екатеринбург, 1993.- 44 с.
4. Алёшин, И.А. Отдаленные результаты лечения больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры / И.А.Алёшин, Г.С.Галютдинов, Л.Г.Вдовенко // Нурохиа Medical J. - 1995.- №2.- С.20-22.
5. Алёшин, И.А. Улучшение качества жизни больных гипертонической болезнью после адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры / И.А.Алёшин, Я.И.Коц, Р.А.Либис // Нурохиа Medical J.-1995.- №3.- С.18-20.
6. Алёшин, И.А. Опыт использования адаптации к прерывистой барокамерной гипоксии в кардиологии / И.А.Алёшин, А.Н.Тиньков // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. - Оренбург, 1994.-С.100-104.
7. Алёшин, И.А. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии / И.А.Алёшин, А.Н.Тиньков, Я.И.Коц // Терапевтический архив. - 1997. - Т.69, №1.-С.54-58.

8. Алиев, М.А. Адаптация к горному климату и артериальная гипертензия / М.А.Алиев. - Фрунзе, 1978. - 202с.
9. Андреев, А.И., Изможерова Н.В., Попов А.А., Акимова А.В. Влияние гистерэктомии на состояние сердечно-сосудистой системы / А.И.Андреев, Н.В.Изможерова, А.А.Попов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - №6(7). - С.45-48
10. Аникин, В.В. Особенности суточного профиля артериального давления у женщин в климактерическом периоде / В.В.Аникин, О.А.Изварина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - №7 (2). – С.30-34.
11. Аничков, Д.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск / Д.А.Аничков, Н.А.Шостак, А.Д.Журавлева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2005. - №1.- С. 37-42.
12. Аничков, Д.А. Влияние менопаузы на степень ночного снижения АД у женщин с метаболическим синдромом: исследование случай-контроль / Д.А.Аничков, Н.А.Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии .- 2005. - №2. – С.9-13.
13. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М.Баевский, Г.Г.Иванов, Л.В.Чирейкин // Вестник аритмологии. – 2001. - №24. –С.65-87.
14. Байлина, М.И. Влияние интервальной гипоксической тренировки на гормональный статус женщин в перименопаузальном периоде / М.И.Байлина, Е.С.Рощина, Н.В.Гуляева [и др.] // Нур.Мед.Ж. - 1997. - №4. - С. 14-17.
15. Байлина, М.И. Влияние интервальной гипоксической тренировки на психофизиологический статус больных климактерическим синдромом / М.И.Байлина, Е.С.Рощина, Н.В.Гуляева [и др.] // Нур. Med. J. - 1998. -V. 6. - N 4. - P. 162-165.
16. Баранова, Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии / Е.И. Баранова // Фарматека. – 2009. - №12. –С.29-34.

17. Барт, Б.Я. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях / Б.Я.Барт, Г.М.Бороненков, В.Ф. Беневская // Российский кардиологический журнал. – 2001. - №5. – С.69–70.
18. Бахарева, О.Н. Особенности гемодинамических и психовегетативных нарушений при артериальной гипертензии в зависимости от характера менопаузы: автореф. дисс... канд. мед. наук. / О.Н. Бахарева. - Тверь, 2007. 24с.
19. Берштейн, Л.М. Гормоны жировой ткани: онтогенетический и онкологический аспект проблемы / Л.М.Берштейн // Успехи геронтологии. - 2005. -№16. – С.51-64.
20. Бриттов, А.Н. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / А.Н.Бриттов, М.М.Быстрова // Consilium medicum, экстравыпуск. – 2002 .- С. 7-10.
21. Вебер, В.Р. Метаболический синдром в перименопаузальном периоде. В.Р.Вебер, М.Н.Копина // Медицинский академический журнал. – 2008. - №1(8). – С.229-246.
22. Герасимов, И.Г. Субоксия как средство профилактики гипергликемии и уменьшения уровня глюкозы при патологии: механизм действия / И.Г. Герасимов // Нур. Med. J. - 2000. -Т. 8. – N. 3-4. - С. 53-35.
23. Гиляревский, С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии / С.Р.Гиляревский // Сердце. - 2006. - Т. 5. - № 7. С.
24. Гирина, Л.В. Влияние периодической гипобарической гипоксии на процессы химической модификации белковых компонентов липопротеинов крови у лиц с атерогенными дислипидопропротеинемиями: автореф. дисс...канд. биолог. наук / Л.В.Гирина - Уфа, 2008. - 23 с.

25. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия / М.Г.Глезер // Проблемы женского здоровья. - 2007. - № 1. - С. 5-15.
26. Горанчук, В.В. Гипокситерапия / В.В.Горанчук, Н.И.Сапова, А.О.Иванов.- СПб: ЭЛБИ, 2003.- 534с.
27. Гончаров, Н.П. Формула жизни – дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение / Н.П.Гончаров, Г.В.Кация, А.Н.Нижник. – М: ОО «Издательство «АДАМАНТЪ», 2004. -155с.
28. Григорян, О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение) / О.Р.Григорян, Е.Н.Андреева. - Москва, 2007. - 62с.
29. Григорян, О.Р.Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии (обзор литературы) / О.Р.Григорян, Е.Н.Андреева // Гинекология. - 2011. - № 3. - С. 4-7.
30. Григорян, О.Р.Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы: руководство для врачей / О.Р.Григорян , М.Б.Анциферов - М., 2001. - С. 15-16.
31. Другова, К.С. Интервальная гипоксическая тренировка улучшает диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / К.С.Другова, Н.М.Чекина // Нурохia Medical J. – 1997.- №5 (4). –С.25-27.
32. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М.Дильман. – Л. – Медицина. – 1987. – 288с.
33. Дильман, В.М. Большие биологические часы / В.М.Дильман. - М., 1982. - 208 с.
34. Звенигородская, Л.А. Интервальная нормобарическая гипоксически-гипероксическая тренировка в лечении пациентов с метаболическим

- синдромом. Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010» / Л.А.Звенигородская, Т.В.Мищенко, О.С.Глазачев.- Москва, 2010. – С.55.
35. Зимовина, У.В. Синдром психовегетативной дисрегуляции у женщин в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции: автореф. дисс... канд.мед.наук / У.В.Зимовина. - Пермь, 2007. 26с.
36. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД. - 2004. 528 с.
37. Изварина, О.А. Артериальная гипертония у женщин в климактерическом периоде: клиничко-функциональные и психологические особенности: автореф. дисс... канд. мед. наук / Изварина О.А. -Тверь, 2009. 24 с.
38. Изможерова, Н.В. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с нарушениями углеводного обмена в климактерии / Н.В.Изможерова, А.А.Попов, Н.В.Тагильцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. -№1(7). – С.77-82.
39. Изможерова, Н.В. Кардиоваскулярный риск у женщин в климактерическом периоде: автореф. дисс. докт.мед.наук / Изможерова Н.В. Екатеринбург, 2007. 47с.
40. Иванов, Л.А. О перспективах использования интервальной гипоксической тренировки в пожилом и старческом возрастах / Л.А.Иванов // Нур. Med. J. - 1994. - Т. 2. - N 1. - С. 25-29.
41. Кириченко, А.А. Антгипертензивная терапия и климактерические расстройства у женщин в постменопаузе / А.А.Кириченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. -№4(4). –С. 54-58.
42. Кириченко, А.А. Артериальная гипертензия у пожилых / А.А.Кириченко // Российский медицинский журнал. – 2002. -№2. –С.49-51.
43. Кириченко, А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе (проблемы и пути их решения) / А.А.Кириченко // Фарматека. – 2009. -№1. - С.17-21

44. Кириченко, А.А. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции / А.А.Кириченко, К.В.Овсянников, А.Н.Федосеев, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. -№11(2). –С.85-89.
45. Клиническое значение артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы /О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, В.А. Жукова [и др.] //Качество жизни. Медицина. -2005. -№ 3 (10). -С. 38-42
46. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.И.Клименченко. -М., 1996. - 46 с.
47. Кобалава, Ж.Д. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин / Ж.Д.Кобалава, В.В.Толкачева, О.Н.Морылева // Обзоры клинической кардиологии. -2006. -№5. –С.31-40.
48. Колчинская А.З. Адаптация к гипоксии – эффективное средство повышения работоспособности, профилактики, лечения и реабилитации / А.З.Колчинская // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. – М., 1997. - С.126-145.
49. Крымская, М.Л. Климактерический период / М.Л.Крымская. – М.: Медицина, 1989. 271 с.
50. Ларева, Н.В.Структурно-функциональные изменения левого желудочка у женщин в постменопаузе / Н.В.Ларева, А.В.Говорин, Н.Г.Перевалова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. -№2. –С.12-15.
51. Ларева, Н.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у женщин в постменопаузе / Н.В.Ларева, А.В.Говорин, Т.В.Калинкина // Казанский медицинский журнал. – 2008. -№89(4). –С.432-437.
52. Ларёва, Н.В. Изменение показателей variability сердечного ритма у женщин с хирургической и естественной менопаузой / Н.В.Ларёва, А.В.Говорин, Е.В.Лузина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. -№7 (2). - С.212-213.

53. Ларёва, Н.В. Сердечно-сосудистые нарушения в постменопаузе: патогенез, особенности клинического течения / Н.В.Ларёва, А.В.Говорин. - Чита: ИИЦЧГМА, 2008. -100 с.
54. Лямина, Н.П. Изменение содержания в-эндорфина в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца при психоэмоциональной нагрузке и под влиянием адаптации к гипоксии / Н.П.Лямина // Нур.Мед.Ж. - 1995. - Т. 3. - N 2. - С. 18-19.
55. Манухин, И.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность / И.Б.Манухин, М.А.Геворкян, Н.Б.Чагай. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 416 с.
56. Манухина, Е.Б. Может ли адаптация к гипоксии помочь в борьбе с болезнью Альцгеймера? / Е.Б.Манухина, С.Ю.Машина, В.И.Торшин [и др.] // Нур. Мед. Ж. - 2004. -Т. 12. - N 1-2. - С. 2-14.
57. Майчук, Е.Ю.Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе / Е.Ю.Майчук, С.В.Юренева, И.В.Печенкина [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2006.
58. Майчук, Е.Ю. Менопаузальный метаболический синдром и риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с хирургической менопаузой / Е.Ю.Майчук, И.В.Воеводина, Т.В.Митрохина [и др.] // Проблемы женского здоровья. - 2011. - Т. 6. - № 4. - С. 72-72.
59. Майчук, Е.Ю. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин в менопаузальный период / Е.Ю.Майчук // Медицинская сестра. – 2008. -№7. – С.13-15.
60. Мартынов, А.И. Артериальная гипертензия у женщин с хирургической менопаузой. В кн. «Медицина климактерия» под. ред. В.П. Сметник / А.И.Мартынов, Е.Ю. Майчук, С.В.Юренева. - Изд-во. «Литера», 2006. – С.463-475.
61. Мартынов, А.И.Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии / А.И.Мартынов, Е.Ю.Майчук, С.В. Юренева // Рус. мед. журн. - 2004 .- №12(6). –С.352-356.

62. Меерсон, Ф.З.Адаптация к периодической гипоксии / Ф.З.Меерсон // *Hypoxia Medical J.*-1993.-№3.-С.2-7.
63. Меерсон, Ф.З.Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З.Меерсон.- М.: *Hypoxia Medical LTD*, 1993.-281с.
64. Меерсон, Ф.З.Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З.Меерсон. - М.: Наука, 1981.-278 с.
65. Меерсон, Ф.З. Влияние предварительной адаптации к высотной гипоксии на содержание катехоламинов в гипоталамусе, надпочечниках и сердце при большой физической нагрузке /Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова, Э.Ш.Матлина // *Вопр. мед. химии.*-1977.-№2.-С.172-175.
66. Меерсон, Ф.З.Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на некоторые показатели иммунитета / Ф.З.Меерсон, Г.А.Сухих, Б.А.Фролов // *Иммунология.*- 1981.-№3. -С.32-38.
67. Меерсон, Ф.З.Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З.Меерсон, В.П.Твердохлиб, В.М.Боев.- М.:Наука, 1989.-70 с.
68. Меерсон, Ф.З.Установка вакуумная медицинская «Урал-1» / Ф.З.Меерсон, В.П.Твердохлиб, В.В.Рыбников // *Труды / Всесоюз. НИИ информ. мед. техн.*- 1987.-Вып.3 .- С.26-28.
69. *Метаболический синдром.* Под ред. В.Фонсеки. Пер. с англ. М.: «Практика», 2011. – 272 с.
70. *Менопауза.* М.Риз и др.; пер. с англ. В.В.Пожарского; под ред. В.П.Сметник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. -240 с.
71. Миргунова, Н.М. Лечение вегето-сосудистой дистонии методом адаптации к прерывистой гипобарической гипоксии в условиях барокамеры: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Н.М.Миргунова. - Оренбург, 1992.-24 с.
72. Миррахимов, М.М.Лечение внутренних болезней горным климатом / М.М.Миррахимов. - Л.: Медицина, 1977.- 207 с.

73. Мкртумян, А.М. Особенности течения и лечения нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме / А.М. Мкртумян // Сердце. – 2005. - №5(23). –С.273-276.
74. Можарова, Л.Г.Состояние сердечно-сосудистой системы и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии с сохранением одного яичника: автореф. дисс. канд. мед. наук - Можарова Л.Г. -Москва, 2006. -24 с.
75. Мычка, В.Б. Женское сердце / В.Б.Мычка - Москва, 2012. – 191с.
76. Мычка, В.Б. Женский вопрос в кардиологии / В.Б.Мычка, И.В.Кузнецова, М.Ю.Кириллова, Н.А.Войченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. –№ 9(4). –С.130-134.
77. Моисеенко, С.В. Сердечно-сосудистая система у женщин после хирургической менопаузы (результаты десятилетнего наблюдения): автореф. дисс. канд. мед. наук / С.В.Моисеенко. - Москва, 2011. - 24с.
78. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г.Оганова. 3-е издание. М.:Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. – 592 с.
79. Овчинников, А.Г. Ожирение и сердечно-сосудистая система / А.Г.Овчинников // Сердце. – 2005. -№5(23). –С.243-253.
80. Павлова, А.П. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция: автореф. дис.... канд. мед. наук / А.П. Павлова - Барнаул, 2004. -23 с.
81. Печенкина, И.В. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии: автореф. дисс. канд. мед. наук / Печенкина, И.В. - Москва,2005. -23 с.
82. Прокофьев, А.Б. Повышение эффективности реабилитации больных инфарктом миокарда на амбулаторно-поликлиническом этапе с использованием метода адаптации к периодической барокамерной гипоксии. автореф. дисс... докт. мед. наук / А.Б.Прокофьев. - Оренбург, 2005.42 с.

83. Подзолкова, Н.М. Хирургическая менопауза: методы медикаментозной коррекции / Н.М.Подзолкова, В.И.Подзолков, Т.Н.Никитина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2009. -№3. –С. 58-62.
84. Подзолкова, Н.М. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы / Н.М.Подзолкова, В.И.Подзолков, Л.Г.Можаров [и др.] // Сердце. – 2004. - №3 (6). С. 276-279.
85. Подзолков, В.И. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом / В.И.Подзолков, Л.Г.Можаров, Ю.В.Хомицкая //Обзоры клинической кардиологии. -2005. -№ 1. С.12-19.
86. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия? / В.И.Подзолков, А.Е.Брагина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. -№11(1). С.79-84.
87. Порывкина, О.Н. Оптимизация антигипертензивной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе / О.Н.Порывкина, Адашева Т.В., В.С.Задионченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. -№ 3(8). - С.29-34
88. Попов, А.А. Соматическая патология у женщин в климактерии: клинико-функциональные, психологические и организационно-методические аспекты автореф. дисс. докт. мед. наук / Попов, А.А. - Екатеринбург, 2009. -44 с.
89. Потиевская, В.И. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кислородный метаболизм пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / В.И.Потиевская, А.Я.Чижов // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. - М., 1997.- С.238-250.
90. Потиевская, В.И. Лечебно-профилактическое применение прерывистой нормобарической гипоксии при гипертонической болезни: автореф. дис. канд. мед. наук / В.И.Потиевская. - М., 1992. -23 с.

91. Пшенникова, М.Г. Синтез белка в нейронах и клетках глии звездчатых узлов крыс при адаптации к действию высотной гипоксии / М.Г.Пшенникова // Физиол. журн. СССР им.Сеченова.-1973. - Т.59, №3.- С.421-428.
92. Радзинский, В.Е. Современный подход к терапии и профилактике метаболических нарушений, связанных с хирургической менопаузой. В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина, Г.Г. Мельникова // Доктор.Ру. -2009. - № 6-1. - С. 21-27.
93. Репина, М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение. М.А.Репина // Журн. акуш. и женских болезней. -2003. -№3. –С.75-84.
94. Репродуктивная эндокринология. В 2 т. Т 1. / под. ред. С.С.К.Йена, Р.Б.Джаффе. - М.: Медицина, 1998.- 701 с.
95. Руководство по эндокринной гинекологии / под. ред. Е.М.Вихляевой.- М.: Мед. информ. агентство, 1998.-765 с.
96. Руководство по климактерию / под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. – М.: Мед. информ. агентство, 2001.- 685 с.
97. Савельева, Г.М. Заместительная гормонотерапия при ишемической болезни сердца / Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, М.Е.Крюченкова // Практическая гинекология. - 1999. - Т. 1, N 1. – С.12-15.
98. Савельева, Г.М. Современные аспекты ведения пациенток периода постменопаузы / Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, П.В.Сергеев // Проблемы пери- и постменопаузального периода: материалы симпоз. – М., 1996. - С. 62-64.
99. Савельева, Г.М.Период постменопаузы: климактерические расстройства, изменения в матке и яичниках / Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко // Врач, 2002. - № 8. -С. 3-6.
100. Сеидова, Г.Б. Менопаузальный метаболический синдром как основа ИБС у женщин / Г.Б.Сеидова // Эфферентная терапия. - 2007. - Т. 13. - № 1. - С. 49-52.

101. Сметник, В.П. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов (обзор литературы) / В.П.Сметник, Л.М.Ильина // Проблемы репродукции. – 2008. - №2. –С.80-87.
102. Сметник, В.П. Медицина климактерия. Ярославль: ООО Изд-во Литера, 2009. 848.
103. Сметник, В.П. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн. «Медицина климактерия» под. ред. В.П. Сметник / В.П.Сметник, Л.М.Ильина . - Изд-во «Литера», 2006. - С.50-67
104. Сметник, В.П. Климактерический синдром / В.П.Сметник, Н.М.Ткаченко, Г.А.Глезер, Н.П.Москаленко. – Москва: Медицина, 1988. 288с.
105. Соколов, Е.И. Влияние интервальной гипоксической тренировки на перекисное окисление липидов при инсулиннезависимом сахарном диабете. Е.И.Соколов, К.В.Мушинская, А.Л. Давыдов // Нур. Med. J. - 1999. -V. 7. - N 3-4. - P. 37-40.
106. Стародубова, А.В. Прирост массы тела и ожирение у женщин / А.В.Стародубова, О.А.Кисляк, Г.И.Сторожаков // Сердце. – 2005. -№5(23). – С. 254-258.
107. Стрелков, Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия: методические рекомендации / Р.Б.Стрелков. -М. Минздрав России, 1994.-14 с.
108. Стрелков Р.Б. Перспективы применения метода прерывистой нормобарической гипокситерапии в медицинской практике / Р.Б.Стрелков //Курортные ведомости. – 2006. -№5. –С.50-51
109. Твердохлиб, В.П. Предупреждение атерогенной дислипидемии и повреждений печени при стрессе: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.П.Твердохлиб - М., 1989.-36 с.
110. Тиньков, А.Н. Лечение, реабилитация больных ишемической болезнью сердца и вторичная профилактика коронарного атеросклероза методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии: дис. ... д-ра мед.наук / А.Н.Тиньков. - Оренбург, 1999.- 282 с.

111. Ткачева, О.Н. Дислипидемия у женщин / О.Н.Ткачева, Е.Ю.Майчук, Е.А.Прохорович. – М., Медицинская книга, 2007. - 123 с.
112. Толстов, С.Н.Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств / С.Н.Толстов, В.Б.Мычка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 3. - С. 72-75.
113. Цыганова, Т.Н.Интервальная гипоксическая тренировка в акушерской и гинекологической практике: метод. рекомендации / Т.Н.Цыганова, Е.Б.Егорова. - М.,1993. - 11 с.
114. Чазова, И.Е. Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома / И.Е.Чазова, В.Б.Мычка // Сердце. – 2005. -5(23). –С. 232-235.
115. Чазова, И.Е.Метаболический синдром / И.Е.Чазова, В.Б.Мычка. - Изд-во Media Medica, 2004.
116. Чазова, И.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус Российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // Consilium medicum 2008. -№10(6). –С. 5-18.
117. Чижов, А.Я. О механизмах адаптации организма к дозированной гипоксической гипоксии / А.Я.Чижов, А.В. Осипенко // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1980. - N 1. – С.69-72.
118. Шальнова, С.А Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн.: "Руководство по артериальной гипертензии" под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. –С.79-95.
119. Шальнова, С.А.Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии / С.А.Шальнова, А.Д.Деев, В.В.Константинов [и др.] // Consilium Medicum. – 2007. - 9(11). –С.31-34.
120. Шальнова, С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А.Шальнова, А.Д.Деев, Р.Г.Оганов // Кардиоваск. тер. и проф. – 2005.-№ 4(1). –С.4-9.

121. Федорова, О.В. Роль интервальной гипоксической тренировки в лечении ожирения / О.В. Федорова, А.М. Цветкова, Е.Н. Ткачук // Нур.Мед. Ж. – 2003. - №11 (4). –С.58-62.
122. Юренева, С.В. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии / С.В. Юренева, Е.Ю. Майчук // Русский медицинский журнал. – 2004. - №5. –С.352-56.
123. Юренева, С.В. Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (патогенетические механизмы, особенности клиники, диагностика, лечение): автореф. дис.... д-ра мед. наук / Юренева С.В. - М., 2004. 45 с.
124. Юренева С.В. Заместительная гормональная терапия: дискредитация и реабилитация (обзор литературы) / С.В. Юренева, В.Н. Коновалова, В.П. Сметник // Проблемы репродукции. – 2009. -№ 2. –С.73-78.
125. Abdunour, J. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. J. Abdunour, E. Doucet, M. Brochu [et al.] // Menopause. - 2012. - Vol. 19(7). – P. 760-7.
126. Agrinier, N. Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: a population based study / N. Agrinier, M. Cournot, J. Dallongeville // Maturitas. 2010. - Vol.65 (3). – P. 237-43.
127. Akishita, M. Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. M. Akishita, M. Hashimoto, Y. Ohike [et al.] // Hypertens Res. – 2008. – Vol.31 (1). – P.69-74.
128. Allison, M.A. Vasomotor symptoms and coronary artery calcium in postmenopausal women / M.A. Allison, J.E. Manson, A. Aragaki [et al.] // Menopause. -2010. - Vol.17 (6). -1136-45.
129. Allison, M.A. Age, hormone therapy use, coronary heart disease, and mortality / M.A. Allison, J.E. Manson // Menopause. – 2011. - Vol.18 (3). –P. 243-5.
130. Anderson, G.L. Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in post-menopausal women with hysterectomy: the Women's

- Health Initiative randomized controlled trial / G.L.Anderson, M.Limacher, A.R. Assaf [et al.] // JAMA. - 2004. - Vol.291. –P.1701-12.
131. Andrikoula, M. Menopausal hot flush: is it only a nuisance or also a marker of cardiovascular disease risk? / M.Andrikoula, P.Hardiman, G.Prelevic // Gynecol Endocrinol. - 2009. - Vol.25 (7). - P.450-4.
132. Astma, F. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease a meta-analysis / F.Astma, M.L.Bartelink, D.E. Grobbee // Menopause. – 2006. - Vol.13. –P. 265-79.
133. Barrett-Connor, E. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease / E.Barrett-Connor, K.T.Khaw, S.S.Yen // N Engl J Med. – 1986. - Vol.315. P.1519–24.
134. Barter, P.Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions / P.Barter, J.Kastelein, A.Nunn [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. - Vol.168. –P. 195-211.
135. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy / M.Barton, M.R.Meyer // Hypertension. – 2009. - Vol.54 (1). –P.11-8.
136. Bechlioulis, A. Cardiovascular effects of endogenous estrogen and hormone therapy / A.Bechlioulis, K.K.Naka, K.A. Calis, [et al.] // Curr Vasc Pharmacol. – 2010. - Vol.8(2). –P. 249-58.
137. Bednarek-Tupikowska, G. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause / G.Bednarek-Tupikowska, U.Tworowska-Bardzińska, K.Tupikowski [et al.] // Climacteric. – 2008. - Vol.11. –P.108-123.
138. Bingol, B. Effects of hormone replacement therapy on glucose and lipid profiles and on cardiovascular risk parameters in postmenopausal women / B.Bingol, Z.Gunenc, M.Yilmaz [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2010. - Vol. 281(5). –P. 857-64.
139. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship / V.Bittner // J Am Coll Cardiol. - 2009. - Vol. 54(25). –P. 2374-5.

140. Bittner, V. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease / V. Bittner // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. - Vol.10(13). –P. 2041-53.
141. Brinton, EA. Hot flashes and hormone use: harbingers of heart disease? / E.A. Brinton // *Menopause.* – 2010. - Vol.17 (2). –P. 223-5.
142. Burger, H.G. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health / H.G. Burger, A.H. MacLennan, K.E. Huang [et al.] // *Climacteric.* – 2012. - Vol. 15(3). - P. 281-7.
143. Cagnacci, A. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause / A. Cagnacci, M. Cannoletta, F. Palma et al. // *Climacteric.* – 2012. - Vol. 15(2). –P. 157-62.
144. Campbell, J.W. Type 2 diabetes mellitus: the silent killer / Campbell JW. // *Pract Diabet Intern.* – 2001. - Vol.18. –P. 187-91.
145. Canonico, M. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study / M. Canonico, E. Oger, G. Plu-Bureau // *Circulation.* – 2007. - Vol.115. –P. 840.
146. Canonico, M. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis / M. Canonico // *BMJ.* – 2008. - Vol.336. –P.1227-123.
147. Castelli W.P. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study / W.P. Castelli, K. Anderson, P.W. Wilson [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 1992. - Vol.2. –P. 23-8.
148. Chao, H.T. Short-term effect of transdermal estrogen on autonomic nervous modulation in postmenopausal women / H.T. Chao, C.D. Kuo, Y.J. Su [et al.] // *Fertil Steril.* – 2005. - Vol.84(5). –P.1477-83.
149. Chen, X.Q. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat / X.Q. Chen, J. Dong, C.Y. Niu [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. - Vol.148 (7). - P.3271-8.

150. Chae, C.U. The menopausal transition and cardiovascular risk / C.U. Chae, C.A. Derby // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2011. - Vol. 38(3). – P. 477-88.
151. Chobanian, A.V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black [et al.] // *JAMA.* – 2003. - Vol. 289. – P. 2560-2572.
152. Choi S.D. The Timing Hypothesis remains a valid explanation of differential cardioprotective effects of menopausal hormone treatment / S.D. Choi, E.M. Steinberg, H.H. Lee [et al.] // *Menopause.* – 2011. - Vol. 18 (2). - P. 230-6.
153. Clapauch, R. Early postmenopausal women with cardiovascular risk factors improve microvascular dysfunction after acute estradiol administration / R. Clapauch, A.S. Mecnas AS, P.A. Maranhão [et al.] // *Menopause.* – 2012. - Vol. 19(6). – P. 672-9.
154. Collins, P. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist / P. Collins, G. Rosano, C. Casey [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. - Vol. 28. – P. 2028-4.
155. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. - Vol. 24. – P. 987-1003.
156. Dahlof, B. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005. - Vol. 366. – P. 895-906.
157. Davis, S.R. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women / S.R. Davis, M. Panjari, F.Z. Stanczyk // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. - Vol. 96(6). – P. 1642-53.

158. de Villiers, T J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. de Villiers T J, M.L.S. Gass, C.J. Haines [et al.] // CLIMACTERIC. – 2013. - Vol.16. - P.203–204.
159. de Glisezinski, I. Decrease of subcutaneous adipose tissue lipolysis after exposure to hypoxia during a simulated ascent of Mt Everest / I. de Glisezinski, F.Crampes, I.Harant [et al.] // Pflugers Arch. -1999. - Vol.439 (1-2). –P.134-40.
160. Denti, L. The hormone replacement therapy (HRT) of menopause: focus on cardiovascular implications / L.Denti // Acta Biomed. – 2010. - Vol.81. - Suppl 1. P. 73-6.
161. Dessapt, A.L.Menopause and cardiovascular risk / A.L.Dessapt, P.J. Gourdy // Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2012. - Vol.41 (7 Suppl). - P.13-9.
162. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). J Clin Endocrinol Metab. – 2010. - Vol.95 (11). –P. 4985-92.
163. Dubey, R.K.Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen / R.K.Dubey, B.Imthurn, M.Barton [et al.] // Cardiovascular Res. – 2005. - Vol.66. -P.295-306.
164. Dupuy, A.M. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents / A.M.Dupuy, L.Carriere, J.Scali [et al.] // Climacteric. – 2008. - Vol.11. –P.74-83.
165. Earnest, C.P.Autonomic function and change in insulin for exercising postmenopausal women / C.P.Earnest, P.Poirier, M.R.Carnethon [et al.] // Maturitas. – 2010. - Vol.65 (3). –P.284-91.
166. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet. – 2001. - Vol.357. –P.995-1001.

167. Etgen, A.M. Estrogen regulation of noradrenergic signaling in the hypothalamus / A.M.Etgen, G.B.Karkanias // *Psychoneuroendocrinology*. - 1994. - Vol.19. - P.603-610
168. Farias, J.G. Time course of endocrine changes in the hypophysis-gonad axis induced by hypobaric hypoxia in male rats / J.G.Farias, E.Bustos-Obregón E, P.J. Tapia [et al.] // *J Reprod Dev*. – 2008. - Vol.54 (1). - P.18-21.
169. Fernandes, E.O. Hormone replacement therapy does not affect the 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens / E.O.Fernandes, R.S.Moraes, E.L.Ferlin [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2005. - Vol.28. - Suppl 1. –P.172-7.
170. Fu, Q. Intermittent hypobaric hypoxia exposure does not cause sustained alterations in autonomic control of blood pressure in young athletes / Q. Fu, N.E. Townsend, S.M.Shiller [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2007. - Vol.292 (5). –P. 1977-84.
171. Rosano G.M. Managing cardiovascular risk in menopausal women / G.M. Rosano, C. Vitale, A. Tulli. // *Climacteric*. – 2006. - Vol.9 (Suppl 1). –P.19-27.
172. Gambacciani, M. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy / M.Gambacciani, M.Ciaponi, B.Cappagli [et al.] // *Maturitas*. – 2001. - Vol.39. –P.125-32.
173. Gambacciani, M. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk / M.Gambacciani, A.Pepe // *Climacteric*. – 2009. - Vol.12 (Suppl 1). - P.32-5.
174. Gao, Y.Y. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women / Y.Y.Gao, J.C.Lovejoy, A.Sparti [et al.] // *Obes Res*. - 1996. - Vol. 4(1). –P. 55-63.
175. Gaspard, U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women / U.Gaspard // *Maturitas*. – 2009. - Vol.62 (4). –P. 362-5.
176. Gast, G.C. Hormone therapy and coronary heart disease risk by vasomotor menopausal symptoms / G.C.Gast, V.J.Pop, G.N.Samsioe [et al.] // *Maturitas*. – 2011. - Vol.70 (4). –P. 373-8.

177. Gast, G.C. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease / G.C.Gast, V.J.Pop, G.N.Samsioe [et al.] // *Menopause*. – 2011. - Vol.18(2). - P.146-51.
178. Gast, G.C. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women / G.C.Gast, G.N.Samsioe, D.E.Grobbee [et al.] // *Maturitas*. – 2010. - Vol. 66(3). –P. 285-90.
179. Genazzani, A.R. Estrogen effects on neuroendocrine function: the new challenge of pulsed therapy / A.R.Genazzani, F.Bernardi // *Menopause*. - 2002. - Vol. 66(3). - P.465-470
180. Genazzani, A.R. Androgen replacement therapy and cardiovascular function / A.R.Genazzani, N.Pluchino // *Climacteric*. – 2009. - Vol.12 (Suppl 1). –P.102-7.
181. Genazzani, A.D. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? / A.D.Genazzani, C.Lanzoni, A.R.Genazzani // *Drugs Aging*. – 2007. - Vol. 24(3). - P.173-85.
182. Genazzani, A.R. DHEA therapy in postmenopausal women: the need to move forward beyond the lack of evidence / A.R.Genazzani, N.Pluchino // *Climacteric*. - 2010. - Vol. 13(4). –P. 314-6.
183. Gianaros, P.J. A greater reduction in high-frequency heart rate variability to a psychological stressor is associated with subclinical coronary and aortic calcification in postmenopausal women / P.J.Gianaros, K.Salomon, F.Zhou [et al.] // *Psychosom Med*. – 2005. - Vol.67 (4). –P. 553-60.
184. Gianaros, P.J. A greater reduction in high-frequency heart rate variability to a psychological stressor is associated with subclinical coronary and aortic calcification in postmenopausal women / P.J.Gianaros, K.Salomon, F.Zhou [et al.] // *Psychosom Med*. – 2005. - Vol. 67(4). –P. 553-60.
185. Goel, R.M. Dehydroepiandrosterone sulfate and postmenopausal women / R.M. Goel, A.R.Cappola // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2011. - Vol. 18(3). – P. 171-6.
186. Goodman, N.F. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice

- for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations / N.F.Goodman, R.H.Cobin, S.B.Ginzburg [et al.] // *Endocr Pract.* – 2011. - Vol. 17(6). –P. 949-54.
187. Gómez-Santos, C. Dehydroepiandrosterone-sulphate replacement improves the human plasma fatty acid profile in plasma of obese women / C.Gómez-Santos, E.Larqué, E.Granero [et al.] // *Steroids.* – 2011. - Vol. 76(13). - P. 1425-32.
188. Gompel, A. Association of menopause and hormone replacement therapy with large artery remodeling / A.Gompel, P.Boutouyrie, R.Joannides [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. - Vol.96 (6). - P. 1445-50.
189. Gompel, A. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI / A.Gompel, R.J. Santen // *Climacteric.* - 2012. - Vol.15 (3). –P. 241-9.
190. Gorodeski, E.Z. Are hot flashes linked to cardiovascular risk? It is too early to tell / E.Z.Gorodeski // *Menopause.* – 2010. - Vol.1(3). –P.443-4.
191. Grady, D. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) / D.Grady, D.Herrington, V.Bittner [et al.] // *JAMA.* – 2002. - Vol.288. - P.49-57.
192. Grodstein, F. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation / F.Grodstein, J.E.Manson, M.J.Stamper // *J Women's Health.* – 2006. - Vol.15. –P. 35-44.
193. Guan, Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia decreases beta-adrenoceptor activity in right ventricular papillary muscle / Y.Guan, L.Gao, H.J. Ma [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2010. - Vol. 298(4). - P. 1267-72.
194. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. European Heart Journal Supplements. – 2007. - Vol.9 (Suppl. C). –P. 1520-765.
195. Guthrie, J.R. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project / J.R.Guthrie, L.Dennerstein, J.R.Taffe, [et al.] // *Climacteric.* – 2004. - Vol.7. –P. 375-89.
196. Halbreich, U. Role estrogen in postmenopausal depression / U.Halbreich // *Neurology.* - 1997. - Vol.48. - P.16-20.

197. Hajjar, I. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000 / I.Hajjar, T.A.Kotchen // JAMA. - 2003. - Vol.290. –P.199-206.
198. Harman, S.M. Menopausal hormone therapy and risk for cardiovascular disease in the WHI trial / S.M.Harman, E.A.Brinton, F.Naftolin [et al.] // Ann Intern Med. – 2010. - Vol. 153(1). –P. 60-1.
199. Harman, S.M. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes / S.M.Harman, E.Vittinghoff, E.A.Brinton [et al.] // Am J Med. – 2011. - Vol. 124(3). –P. 199-205.
200. Hasdai, D. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes / D.Hasdai, A.Porter, A.Rosengren [et al.] // Am J Cardiol. – 2003. Vol.91. –P. 1466-9.
201. Hautamäki, H. Effect of hot flushes on cardiovascular autonomic responsiveness: a randomized controlled trial on hormone therapy / H.Hautamäki, P.Haapalahti, P.Piirilä [et al.] // Maturitas. – 2012. - Vol.72 (3). –P. 243-8.
202. Hautamäki, H. Cardiovascular autonomic responsiveness in postmenopausal women with and without hot flushes / H.Hautamäki, P.Piirilä, P. Haapalahti [et al.] // Maturitas. – 2011. - Vol.68 (4). - P. 368-73.
203. Heidari, R. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study / R.Heidari, M.Sadeghi, M.Talaei [et al.] // Diabetol Metab Syndr. – 2010. - Vol.5;2. - P. 59.
204. Heiss, G. Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin / G.Heiss [et al.] // JAMA. – 2008. - Vol.299. - P.1036-1045.
205. Herrington, D.M. Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography / D.M.Herrington, G.B.Gordon, S.C.Achuff [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1990. - Vol.16. –P. 862–70.

206. Hernandez Schulman, I. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II / I.Hernandez Schulman, L.Raij // *Am J Nephrol.* – 2006. - Vol.26. - P. 170-80.
207. Hitchcock, C.L. Hot flushes and night sweats differ in associations with cardiovascular markers in healthy early postmenopausal women / C.L.Hitchcock, T.G.Elliott, E.G.Norman [et al.] // *Menopause.* – 2012. - Vol.19 (11). –P. 1208-14.
208. Hodis, H.N.The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective / H.N.Hodis, P.Collins, W.J.Mack [et al.] // *Climacteric.* – 2012. - Vol.15 (3). - P. 217-28.
209. Hoikkala, H. Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women / H.Hoikkala, P.Haapalahti, M.Viitasalo [et al.] // *Menopause.* – 2010. - Vol.17 (2). P. 315-20.
210. Hogarth, A.J. Sympathetic nerve hyperactivity and its effect in postmenopausal women / A.J.Hogarth, L.N.Graham, J.H. Corrigan [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. - Vol.29(11). –P. 2167-75.
211. Holcomb, S.S. Selection of antihypertensive agents in patients with risk for diabetes / S.S.Holcomb // *Curr Hypertens Rep.* – 2005. - Vol.7. –P. 461-5.
212. Hsia, J. Women’s Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women’s Health Initiative / J.Hsia, R.D.Langer, J.E. Manson [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2006. - Vol.166. –P. 357-65.
213. Hsia, J. Prehypertension and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative / J.Hsia, K.L.Margolis, Ch.B.Eaton [et al.] // *Circulation.* – 2007. - Vol.115. - P. 855-860.
214. Huang, G. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) / G.Huang, D.Wang, I.Zeb [et al.] // *Atherosclerosis.* -2012. - Vol.221 (1). - P.198-205.
215. Hulley, S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin

- Replacement Study (HERS) / S.Hulley, D.Grady, T.Bush [et al.] // JAMA. – 1998. - Vol.280. –P. 605-613.
216. Ibrahim, M.M. RAAS inhibition in hypertension / M.M.Ibrahim // J Hum Hypertens. – 2006. - Vol.20. –P. 101-8.
217. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition on the metabolic syndrome, [http: idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definitio.pdf](http://idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definitio.pdf). Accessed 2 February 2006.
218. Jeanes, H. Cardiovascular risks in women: the impact of hormone replacement therapy and prospects for new therapeutic approaches / H.Jeanes, D.Newby, G.A.Gray // Exp Opin Pharmacother. – 2007. - Vol.8. –P. 278-288.
219. Jian, Z.W. Relationship between dehydroepiandrosterone and arteriosclerosis in premenopausal and postmenopausal women / Z.W.Jian , S.Z.Wu, Y.J.Ruan // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2008. - Vol. 28(6). –P. 942-3.
220. Jonsdottir, L.S.Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study / L.S. Jonsdottir, N.Sigfusson, V.Gudnason [et al.] // J Cardiovasc Risk. – 2002. - Vol.9. - P.67-76.
221. Jansson, J.H. von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulfate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction / J.H.Jansson, T.K.Nilsson, O.Johnson // Heart. – 1998. - Vol.80. –P.334–7.
222. Kallen, A.N.Cardiovascular disease and ovarian function / A.N.Kallen, L.Pal // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2011. - Vol.23(4). –P. 258-67.
223. Kalyani, R.R. The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women / R.R.Kalyani, M.Franco, A.S.Dobs, [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. - Vol.94(11). – P.4127-35.

224. Kanaya, A.M. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis / A.M.Kanaya, D.Grady, E.Barrett-Connor // Arch Intern Med. – 2002. - Vol.62. –P. 1737-45.
225. Kanazawa, I. Serum DHEA-S level is associated with the presence of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus / I.Kanazawa // Endocr J. – 2008. - Vol. 55(4).- 667-75.
226. Karlov, V.N. Adaptational disorders of the cardiovascular regulation during brief exposure to hypobaric hypoxia / V.N.Karlov, S.V.Bondareva, A.K.Kochetov // Aviakosm Ekolog Med. -1996. - Vol. 30(5). –P.19-22.
227. Kaya D. Single dose nasal 17beta-estradiol administration reduces sympathovagal balance to the heart in postmenopausal women / D.Kaya, S.Cevrioglu, E.Onrat, [et al.] // Obstet Gynaecol Res. – 2003. - Vol.29(6). –P. 406-11.
228. Kaur M, Singh H, Ahuja GK.Cardiac performance in relation to age of onset of menopause / M.Kaur, H.Singh, G.K.Ahuja // J Indian Med Assoc. – 2011. - Vol.109 (4). - P. 234-7.
229. Khraibi, AA. Renal interstitial hydrostatic pressure and sodium excretion in hypertension and pregnancy / A.A.Khraibi // J Hypertens Suppl. – 2002. - Vol.20. –P. 21-7.
230. Kim, C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women / C.Kim // Womens Health (Lond Engl). – 2012. - Vol.8 (2). –P. 155-67.
231. Labrie, F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanism of intracrinology after menopause. / F.Labrie // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2014. - Jun 9. Epub ahead of print <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24923731>
232. Labrie, F. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? / F.Labrie, C.Martel, J.Balser // Menopause. – 2011. - Vol. 18(1). –P. 30-43.

233. Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women / F.Labrie // *Prog Brain Res.* – 2010.- Vol.182. –P. 97-148.
234. LaCroix, A.Z. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial / A.Z.LaCroix, R.T.Chlebowski, J.E.Manson [et al.] // *JAMA.* – 2011. - Vol.305. –P. 1305-1314.
235. Lantto, H. Vasomotor hot flashes and heart rate variability: a placebo-controlled trial of postmenopausal hormone therapy / H.Lantto, P.Haapalahti, P.Tuomikoski [et al.] // *Menopause.* – 2012. - Vol.19 (1). –P. 82-8.
236. Lee, J.O. The Relationship between Menopausal Symptoms and Heart Rate Variability in Middle Aged Women / J.O.Lee, S.G.Kang, S.H.Kim [et al.] // *Korean J Fam Med.* -2011. - Vol.32 (5). - P.299-305.
237. Lee, S.W. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women / S.W.Lee, H.H.Jo, M.R.Kim [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. - Vol.285 (2). - P. 541-8.
238. Lejsková, M. Menopause: clustering of metabolic syndrome components and population changes in insulin resistance / M.Lejsková, S.Alušík, M.Suchánek [et al.] // *Climacteric.* - 2011. - Vol. 14(1). –P. 83-91.
239. Leonetti, G. Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? / G.Leonetti, C.Cuspidi, M.Facchini [et al.] // *J Hypertens.*- 2000. - Vol. 18 (Suppl 3). - P.13-20.
240. Leuzzi, C. Is menopause a risk factor for ischemic heart disease in women? / C.Leuzzi, R.Marzullo, M.G.Modena // *G Ital Cardiol (Rome).* – 2012. - Vol. 13(6). - P. 401-6.
241. Lin, J.W. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality—cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J.W.Lin, J.L.Caffrey, M.H.Chang [et al.] // *J Clin Endocrinol & Metab.* – 2010. - Vol.95 (9). –P. 4258-4267.

242. Ling, S. Cardiovascular physiology of androgens and androgen testosterone therapy in postmenopausal women / S.Ling, P.A.Komesaroff, K.Sudhir // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2009. - Vol.9 (1). - P.29-37.
243. Llana, P. Depressive disorders and the menopause transition / P.Llana, M.P. García-Portilla, D.Llana-Suárez, [et al.] // *Maturitas*. - Vol.71 (2). - P. 120-30.
244. Lokkegaard, E. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy / E.Lokkegaard, Z.Jovanovic, B.L. Heitmann [et al.] // *Maturitas*. – 2006. - Vol.53. –P. 226-33.
245. Lombardi, M. Gender-specific aspects of treatment of cardiovascular risk factors in primary and secondary prevention / M.Lombardi, G.Mercuro, M.Fini [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2010. - Vol.24 (6). - P.699-705.
246. Lubiszewska, B. The impact of early menopause on risk of coronary artery disease (PREmature Coronary Artery Disease In Women--PRECADIW case-control study) / B.Lubiszewska, M.Kruk, G.Broda [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2012. - Vol.19 (1). - P.95-101.
247. Mack, W.J. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of / W.J.Mack, C.C.Slater, M.Xiang [et al.] // *Menopause*. – 2004. - Vol.82. –P. 391-397.
248. Maclaran, K. The safety of postmenopausal testosterone therapy / K.Maclaran, N.Panay // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2012. - Vol. 8(3). –P. 263-75.
249. Maclaran, K. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT / K.Maclaran, J.C. Stevenson // *Womens Health (Lond Engl)*. -2012. - Vol. 8(1). – P. 63-74.
250. MacLennan, A.H. Долговременные исследования кардиопротективного влияния ЗГТ -так ли это хорошо, как представляется? / A.H.MacLennan, D.W.Sturdee // *Климактерий*. – 2007. -№ 3. –С. 8-12.
251. Mancia, G.Stratification of cardiovascular risk in four categories. Guidelines for management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European

- Society of Cardiology / G.Mancia, G.De Backer, A.Dominiczak [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. - Vol. 25. –P. 1105-87.
252. Manson, J.E. Estrogen therapy and coronary artery calcification / J.E.Manson, A.A.Matthew, J.E.Rossouw [et al.] // *N Engl J Med.* – 2007. - Vol.356. - P.2591-2602.
253. Manson, J.E. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease / J.E.Manson, J.Hsia, K.C.Johnson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. - Vol.349. - P. 523-34
254. Maric-Bilkan, C. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system / C.Maric-Bilkan, M.B.Manigrasso // *Gend Med.* – 2012. - Vol. 9(4). - P. 287-91.
255. Mascitelli, L. Questioning the cardioprotective action of hormone replacement therapy in postmenopausal women / L.Mascitelli, M.R.Goldstein, F.Pezzetta // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2009. - Vol.10 (8). - P. 657-8.
256. Mendelsohn, M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature / Mendelsohn M.E. // *Am J Cardiol.* – 2002.- Vol.90(1 A). - P. 3-6F
257. Meneton, P.G. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure / P.G.Meneton, D.Warnock // *Am J Kidney Dis.* – 2001. - Vol.37 (1 suppl 2). - P.39-47.
258. Mercuro, G. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system / G.Mercuro, A.Podda, L.Pitzalis [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2000. - Vol.85(6). - P.787-9.
259. Mercuro, G. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis / Mercuro G, Zoncu S, Saiu F, [et al.] // *Maturitas.* – 2004. - Vol.47. - P. 131-8.
260. Maric-Bilkan, C. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system / C.Maric-Bilkan, M.B.Manigrasso // *Gend Med.* – 2012. – Vol. 9(4). - P. 287-91.

261. Mascitelli, L. Questioning the cardioprotective action of hormone replacement therapy in postmenopausal women / L.Mascitelli, M.R.Goldstein, F.Pezzetta // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2009. - Vol. 10(8). - P. 657-8.
262. Mendelsohn, M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature / M.E.Mendelsohn // *Am J Cardiol*. – 2002. - Vol. 90(1 A). –P. 3-6.
263. Meneton, P.G. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure / P.G. Meneton, D.Warnock // *Am J Kidney Dis*. – 2001. - Vol. 37 (1 suppl 2). –P. 39-47.
264. Mercurio, G. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system / G/Mercurio, A.Podda, L.Pitzalis [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2000. - Vol.85(6). - P. 787-9.
265. Mercurio, G. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis / G.Mercurio, S.Zoncu, F.Saiu [et al.] // *Maturitas*. – 2004. - Vol. 47. –P. 131-8.
266. Meyer, MR. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors / M.R.Meyer, D.J.Clegg, E.R.Prossnitz [et al.] // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2011. - Vol. 203(1). - P. 259-69.
267. Migneco, A. Increased blood pressure variability in menopause / A.Migneco, V.Ojetti, M.Covino [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2008. - Vol. 2(2). - P.89-95.
268. Mikkola, TS. Cardiovascular risk assessment in postmenopausal women: the role of the gynecologist / T.S. Mikkola // *Climacteric*. – 2009. - Vol.12 (Suppl 1). - P.58-61.
269. Milewicz, A. Menopausal obesity and metabolic syndrome - PolSenior study / A.Milewicz // *Minerva Endocrinol*. – 2012. - Vol.37 (1). –P. 93-101.
270. Milewicz, A. Climacteric obesity: from genesis to clinic / A.Milewicz, D.Jedrzejuk // *Gynecol Endocrinol*. – 2006. - Vol.22 (1). – P.18-24.
271. Mires, J.H. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and

- Intervention Committee / J.H.Mires, L.J.Shaw, A.Arai [et al.] // *Circulation*. – 2005. - Vol.111. - P. 682-696
272. Mirza, F.S.Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women / F.S.Mirza, P.Ong, P.Collins [et al.] // *Menopause*. – 2008. - Vol.15. - P.44-50.
273. Modena, M.G. Double-blind randomised placebo-controlled study of transdermal oestrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women / M.G.Modena, R.Molinari, N.J.Muia [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2000. - Vol.12. –P. 1000–1008.
274. Mosca, L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women / L.Mosca, L.J.Appel, E.J.Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2004. - Vol.109. -P. 672-693.
275. Mosca L. A Guideline from the American Heart Association. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update / L.Mosca, E.J.Benjamin, K.Berra [et al.] // *Circulation*. – 2011. - Vol.123. –P. 1243-62.
276. Moriyama, Y. The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity / Y.Moriyama, H.Yasue, M.Yoshimura [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. - Vol.85. –P.1834–40.
277. Mueck, A.O. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone / A.O.Mueck // *Climacteric*. – 2012. - Vol.15. - Suppl 1. - P.11-7.
278. Naftolin, F. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond / F.Naftolin, H.P.Schneider, D.W.Sturdee [et al.] // *Climacteric*. – 2004. - Vol.7. - P.333-7.
279. Naryzhnaia, N.V. The role of sarcolemmal and mitochondrial K (ATP)-channels in realization of the cardioprotection and antiarrhythmic effect of different regimens of hypobaric adaptation / N.V.Naryzhnaia, J.Neckar,

- L.N.Maslov [et al.] // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. -2009. - Vol.95 (8). - P.837-49.
280. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. – 2002. - Vol.106. –P. 3143-3421
281. Neckár, J. Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive / J.Neckár, F.Papousek, O.Nováková [et al.] // *Basic Res Cardiol*. – 2002. - Vol.97 (2). - P. 161-7.
282. Nishiwaki, M. Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women / M.Nishiwaki, R.Kawakami, K.Saito [et al.] // *J Physiol Sci*. – 2011. - Vol.61 (2). - P.83-91.
283. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society // *Menopause*. - 2012 .- Vol.19(3). - P.257-71.
284. Nuzzo, A. Hypertension alone or related to the metabolic syndrome in postmenopausal women / A.Nuzzo, R.Rossi, M.G.Modena // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2010. - Vol. 8(11). –P. 1541-8.
285. Ouyang, P. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions / P.Ouyang, E.D.Michos, R.H.Karas // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. - Vol.47. - P.1741-53.
286. Panjari, M. The safety of 52 weeks of oral DHEA therapy for postmenopausal women / M.Panjari, R.J.Bell, F.Jane [et al.] // *Maturitas*. – 2009. - Vol.63 (3). – P. 240-5.
287. Panzer, C. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women / C.Panzer, A.Guay // *J Sex Med*. 2009 Jan;6(1):8-18;
288. Pappa, T. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period / T.Pappa, M.Alevizaki // *Eur J Endocrinol*. – 2012. - Vol.167 (2). – P.145-56.

289. Paschoal, M.A. Evaluation of heart rate variability in trained and sedentary climacteric women / M.A.Paschoal, E.A.Polessi, F.C.Simioni // *Arq Bras Cardiol.* -2008. - Vol.90 (2). - P.74-79.
290. Pechere-Bertschi, A. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation / A.Pechere-Bertschi, M.Burnier // *Am J Hypertens.* – 2004. - Vol.17. –P.994-1001.
291. Pérez-López, F.R. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era / F.R. Pérez-López, P.Chedraui, J.J.Gilbert [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. - Vol.92 (4). – P. 1171-86.
292. Perzyło, K. Intracrinology and dehydroepiandrosterone--a new perspective for the use of androgens in hormone replacement therapy in postmenopausal women / K.Perzyło, B.Kulik-Rechberger, K.Gałczyński [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2011. - Vol.82 (9). - P. 690-5.
293. Peterson, S. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd edn. / S.Peterson, V.Peto, M.Rayner [et al.] London: British Heart Foundation, 2005. - 435 p.
294. Pimenta, E. Hypertension in women / E.Pimenta // *Hypertens Res.* – 2012. - Vol.35 (2). - P.148-52.
295. Pines, A. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy / A.Pines, D.W.Sturdee, A.H.MacLennan // *Climacteric.* – 2012. - Vol.15 (3). –P.213-6.
296. Pines, A. Menopausal hormone therapy and risk for cardiovascular disease in the WHI trial / A.Pines, D.Sturdee // *Ann Intern Med.* – 2010. - Vol. 153(1). –P.61-4.
297. Pines, A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk / A.Pines // *Climacteric.* – 2011. - Vol. 14(5). - P.535-6.
298. Pines, A. The heart of the study: time for hormone therapy policies to be revised / A.Pines, D.W.Sturdee, A.H.MacLennan [et al.] // *Climacteric.* – 2007. - Vol. 10. - P. 267-269.

299. Pines, A. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy / A.Pines, D.W.Sturdee, M.H. Birkhauser // *Climacteric*. – 2007. - Vol.10. - P.195-196.
300. Preston, R.A. Additive effect of β -Estradiol in hypertensive β Drospirenone/17-postmenopausal women receiving Enalapril / R.A.Preston, A.Alonso, P.Darlene [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2005. - Vol.18. - P.797-804.
301. Proudler, A.J. Serum angiotensin 1-converting enzyme (ACE) activity in women with cardiometabolic syndrome X: relation with blood pressure, and lipid and carbohydrate metabolic risk markers for coronary heart disease / A.J.Proudler, D.Crook, I.F.Godsland [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1995. - Vol.86. - P.696–699.
302. Polotsky, H.N. Metabolic implications of menopause / H.N.Polotsky, A.J.Polotsky // *Semin Reprod Med*. – 2010. - Vol.28 (5). - P.426-34.
303. Pyorala, K. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys / K.Pyorala, S.Lehto, D.De Bacquer [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. - Vol.47. –P.1257-65.
304. Quyyumi, A.A. Women and ischemic heart study: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps / A.A.Quyyumi // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. - Vol.47(3 Suppl). –P.66-71.
305. Raven, P.W. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and the menopause: an update / P.W.Raven, J.P.Hinson // *Menopause Int*. – 2007. - Vol.13 (2). –P.75-8.
306. Ratiani, L. Correlation of atherogenic biomarkers and estradiol changes in postmenopause / L.Ratiani, G.Parkosadze, L.Koptonashvili [et al.] // *Georgian Med News*. – 2011. - Vol.195. - P.100-5.
307. Reckelhoff, J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J.F.Reckelhoff // *Int J Clin Pract*. – 2004. - Vol.58: Suppl 139. –P.13-19.

308. Renoux, C. Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke / C.Renoux, S.Suissa // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2011. - Vol.7 (3). - P. 355-61.
309. Reslan, O.M. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy / O.M.Reslan, R.A.Khalil // *Rev Recent Clin Trials*. – 2012. - Vol.7 (1). - P.47-70.
310. Rosa Brito-Zurita. O. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women / O.Rosa Brito-Zurita, C.Posadas-Romero, A.G.Hermosillo // *Maturitas*. – 2003. - Vol.30; 44(1). - P.39-48.
311. Rosamond, W. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W.Rosamond, K.Flegal, G.Friday [et al.] // *Circulation* 2007. - Vol.115. - P.69-171.
312. Rosano, G.M. Cardiovascular protection by estrogen — a calcium antagonist effect? / G.M.Rosano, P.Collins, C.Jiang [et al.] // *Lancet*. – 1993. - Vol. 341. – P. 1264 -1265.
313. Rosano, G.M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: a new dawn? A statement of the Study Group on Cardiovascular Disease in Women of the Italian Society of Cardiology on hormone replacement therapy in postmenopausal women / G.M.Rosano, S.Maffei, M.G.Andreassi [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. - 2009. - Vol. 10(1). - P.85-92.
314. Rosano. G. Cardiovascular health in the menopausal woman: impact of the timing of hormone replacement therapy / G.Rosano, C.Vitale, I.Spoletini [et al.] // *Climacteric*. – 2012. - Vol. 15(4). –P.299-305.
315. Rosano, G.M. Cardiovascular aspects of menopausal hormone replacement therapy / G.M.Rosano, C.Vitale, M.Fini // *Climacteric*. – 2009. - Vol. 12 Suppl 1. - P.41-6.
316. Rosano, G.M. Oestrogens and the heart / G.M.Rosano, G.Panina // *Therapie*. - 1999. - Vol.54 (3). - P. 381-5.

317. Rosano, G.M. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women / G.M.Rosano, R.Patrizi, F.Leonardo [et al.] // *Am J Cardiol.* -1997. - Vol.80 (6). - P.815-7.
318. Rosano, G.M. Managing cardiovascular risk in menopausal women / Rosano GM, Vitale C, Tulli A. // *Climacteric.* – 2006. - Vol.9 (Suppl 1). –P.19-27.
319. Rosenthal, T. Hypertension in women / T.Rosenthal, S.J.Oparil // *Hum Hypertens.* - 2000. - Vol.14. - P.691-704.
320. Rossouw. J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause / J.E.Rossouw, R.L.Prentice, J.E. Manson [et al.] // *JAMA.* – 2007. - Vol.297. –P.1465-1477.
321. Rossouw, J.E. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmeno-pausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial / J.E.Rossouw, G.L.Anderson, R.L.Prentice [et al.] // *JAMA.* – 2002.- Vol.288. – P.321-33.
322. Rossouw, J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years sinse menopause / J.E.Rossouw, R.L.Prentice, J.E.Manson [et al.] // *JAMA.* – 2007. - Vol. 297. –P.1465-77.
323. Rozenberg, S. Menopausal hormone treatment in 2011 / S.Rozenberg, J.Vandromme, C.Antoine // *Rev Med Brux.* – 2011. - Vol.32 (4). - P.239-42.
324. Rybnikova, E. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the antidepressant-like effects of mild hypoxic preconditioning in rats / E.Rybnikova, V.Mironova, S.Pivina [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2007. - Vol. 32(7):813-23.
325. Rybnikova, E.A. The possible use of hypoxic preconditioning for the prophylaxis of post-stress depressive episodes / E.A.Rybnikova, M.O.Samoilov, V.I. Mironova, [et al.] // *Neurosci Behav Physiol.* – 2008. - Vol. 38(7). –P.721-6.
326. Sablik, Z. Concentrations of adrenal steroids and sex hormones in postmenopausal women suffering from coronary artery disease / Z.Sablik,

- A.Samborska-Sablik, J.H.Goch // *Pol Merkur Lekarski.* - 2008. - Vol. 148. - P.326-9.
327. Sadeghi, M. The correlation between blood pressure and hot flashes in menopausal women / M.Sadeghi, M.Khalili, M.Pourmoghaddas [et al.] // *ARYA Atheroscler.* – 2012. - Vol. 8(1). - P. 32-5.
328. Safar, M.E.Hypertension in women / M.E.Safar, H.Smulyan // *Am J Hypertens.* - 2004. - Vol. 17. - P. 82-7.
329. Salpeter, S.R. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. / S.R.Salpeter, J.M.Walsh, E.Greyber [et al.] // *J Gen Int Med.* – 2006.- Vol.21. –P. 363-366.
330. Schrott, H.G. Adherence to National Cholesterol Educational Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy (HERS) / H.G.Schrott, V.Bittner, E.Vittighoff [et al.] // *JAMA.* – 1997. - Vol.277. –P.1281-6.
331. Scott, E. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis / E.Scott, Q.G. Zhang, R.Wang, [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* – 2012. - Vol.33 (1). - P.85-104.
332. Sevre, K. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender / K.Sevre, J.D.Lefrandt, G.Nordby, [et al.] // *Hypertension.* – 2001. - Vol.37. - P.1351-6.
333. Shifren, J.L. Role of hormone therapy in the management of menopause / J.L. Shifren, I.Schiff // *Obstet Gynecol.* - 2010. - Vol.115 (4). - P.839-55.
334. Shoupe, D.Individualizing hormone therapy to minimize risk: accurate assessment of risks and benefits / D.Shoupe // *Womens Health (Lond Engl).* – 2011. - Vol. 7(4). - P.475-85.
335. Shoupe, D.Individualizing hormone-therapy according to cardiovascular risk / D.Shoupe // *Minerva Med.* – 2012. - Vol.103 (5). –P.343-52.
336. Shufelt. C.L.Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group.Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia

- Syndrome Evaluation / C.L.Shufelt, B.D.Johnson, S.L.Berga [et al.] // Menopause. - 2011. - Vol.18 (9). - P.943-50.
337. Signorelli, S.S. Effects of long-term hormone replacement therapy: results from a cohort study / S.S.Signorelli, S.Sciacchitano, M.Anzaldi [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2011. - Vol.34 (3). –P.180-4.
338. Simon, J.A. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone / J.A.Simon // Climacteric. – 2012. - Vol.15 Suppl 1. - P.3-10.
339. Simoncig-Netjasov, A. Influence of duration of menopause, anthropometric and hormonal parameters on metabolic syndrome / A.Simoncig-Netjasov, S.Vujović, M.Ivović [et al.] // Med Pregl. – 2010. - Vol.63 (1-2). –P.33-9.
340. Siseles, N. Metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in the menopausal transition / N.Siseles, G.Berg // Gynecol Endocrinol. – 2010. - Vol.26 (1).- P.1-3.
341. Spencer, C.P.Is there a menopausal metabolic syndrome? / C.P.Spencer, Godslan, J.C.Stevenson // Gynecol Endocrinol. – 1997. - Vol.11 (5). - P. 341-55.
342. Stevenson, J. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women / J.C.Stevenson, D.Crook, I.Godslan // Atherosclerosis. – 1993. -98. - P.83–90.
343. Stevenson, J.C. HRT and cardiovascular disease. Best Pract Res Clin / J.C.Stevenson // Obstet Gynaecol. - 2009. - Vol.23 (1). - P.109-20.
344. Stevenson, J.C. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease revisited / J.C.Stevenson // Menopause Int. – 2009. - Vol.15 (2). - P. 55-7.
345. Stevenson, J.C.Type and route of estrogen administration / J.C.Stevenson // Climacteric. – 2009. - Vol.12. - Suppl 1. - P.86-90.
346. Stomati, M. Neuroendocrine effects of different oestradiol-progestin regimes in postmenopausal women / M.Stomati, S.Rubino // Maturitas. – 1997. - Vol.28. - P.127-135;

347. Stramba-Badiale, M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M.Stramba-Badiale, K.M.Fox, S.G.Priori [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. - Vol.27. - P. 994-1005
348. Szmuilowicz, E.D. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women / E.D.Szmuilowicz, J.E.Manson, J.E.Rossouw [et al.] // *Menopause.* – 2011. - Vol.18 (6). - P. 603-10.
349. Szmuilowicz, E.D. Menopausal vasomotor symptoms and cardiovascular disease / E.D. Szmuilowicz // *Menopause.* – 2011. - Vol.18 (4). - P. 345-7.
350. Tagashira, H. Distinct cardioprotective effects of 17 β -estradiol and dehydroepiandrosterone on pressure overload-induced hypertrophy in ovariectomized female rats / H.Tagashira, S.Bhuiyan, N.Shioda [et al.] // *Menopause.* – 2011. - Vol.18 (12). - P.1317-26.
351. Tararak, T.J. Restructuring of the thyroid gland in primary hypothyroidism under the influence of intermittent hypobaric hypoxia / T.J. Tararak, V.V.Vasil'eva, M.V. Balykin // *Bull Exp Biol Med.* – 2008. - Vol.145 (5). - P. 647-9.
352. Taler, S.J. Hypertension in women / S.J.Taler // *Curr Hypertens Rep.* - 2009. - Vol.11 (1). - P. 23-8.
353. Taylor, H.S. Update in hormone therapy use in menopause / H.S.Taylor, J.E.Manson // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. - Vol.96 (2). - P. 255-64.
354. Teede, H.J. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention / H.J. Teede, C.Lombard, A.A.Deeks // *Climacteric.* – 2010. - Vol.13 (3). - P. 203-9.
355. The correlations between endogenous dehydroepiandrosterone sulfate and some atherosclerosis risk factors in premenopausal women / *Med Sci Monit.* – 2008. - Vol.14 (1). - P. 37-41.
356. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society / *Menopause.* – 2012. - Vol.19. - P.257.

357. Thurston, R.C. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? / R.C.Thurston, I.C.Christie, K.A.Matthews // *Menopause*. – 2010. - Vol.17 (3). - P. 456-61.
358. Thurston, R.C. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives / R.C.Thurston, I.C.Christie, K.A. Matthews // *Menopause*. – 2012. - Vol. 19(4). - P. 406-12.
359. Tin'kov, A.N. Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients / A.N.Tin'kov, V.A.Aksenov // *High Alt Med Biol*. - 2002. - Vol. 3(3). - P.277-82.
360. Tom, SE Type and timing of menopause and later life mortality among women in the Iowa Established Populations for theEpidemiological Study of the Elderly (EPESE) cohort / S.E.Tom, R.Cooper, R.B.Wallace [et al.] // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2012. - Vol.21 (1). –P.10-6.
361. Tuna, V. Variations in blood lipid profile, thrombotic system, arterial elasticity and psychosexual parameters in the cases of surgical and natural menopause / V.Tuna, I.Alkiş, A.S.Safiye [et al.] // *J Obstet Gynaecol*. – 2010. - Vol.50 (2). - P. 194-9.
362. Tuomikoski, P. Effect of hot flushes on vascular function: a randomized controlled trial / P.Tuomikoski, P.Ebert, P.H.Groop [et al.] // *Obstet Gynecol*. - 2009. - Vol.114 (4). - P. 777-85.
363. Tuomikoski, P. Menopausal hot flashes and insulin resistance / P.Tuomikoski, O.Ylikorkala, T.S.Mikkola // *Menopause*. – 2012. - Vol.19 (10). - P.1116-20.
364. Tuomikoski, P. Menopausal hot flushes and vascular health / Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. // *Ann Med*. – 2011. - Vol.43 (4). - P. 283-91.
365. Urdampilleta, A. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity / A.Urdampilleta A, P.González-Muniesa, M.P. Portillo [et al.] // *Physiol Biochem*. – 2012. - Vol.68 (2). - P.289-304.
366. Vasan, R.S.Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease / R.S.Vasan, M.G.Larson, E.P.Leip [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. - Vol.345. - P.1291-7.

367. Vitale, C. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones / C.Vitale, M.Fini, G.Speziale [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2010. - Vol.24 (6). - P.675-85.
368. Von Mering, G.O.Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / G.O.Von Mering, C.B.Arant, T.R.Wesselb [et al.] // *Circulation.* – 2004. - Vol.9. –P.722-725
369. Vovc, E.The antiarrhythmic effect of adaptation to intermittent hypoxia / E.Vovc // *Folia Med (Plovdiv).* – 1998. – Vol. 40(3B Suppl 3). - P.51-4.
370. Walsh, J.M. Drug treatment of hyperlipidemia in women / J.M.Walsh, M. Pignone // *JAMA.* – 2004. - Vol.291. - P. 2243-2252
371. Wang, Y.P.Effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on alpha (1)-adrenergic receptor of myocardium participates in the cardioprotection / Y.P. Wang, F.Cui, L.P. Zhang [et al.] // *Sheng Li Xue Bao.* – 2009. - Vol. 61(1). – P. 21-6.
372. Wassertheil-Smoller, S. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative / S.Wassertheil-Smoller, G.Anderson, B.M. Psaty [et al.] // *Hypertension.* – 2000. - Vol. 36. – P.780-789.
373. Wedisinghe, L. Diabetes and the menopause. L.Wedisinghe, M.Perera // *Maturitas.* – 2009. - Vol. 63(3). – P.200-3.
374. Weissman, A. The effect of hormone replacement therapy cessation on heart rate variability in postmenopausal women / Weissman A, Lowenstein L, Porat M, [et al.] // *Clin Auton Res.* – 2005. - Vol.15 (6). – P. 411-3.
375. Wellons, M. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M.Wellons, P.Ouyang, P.J. Schreiner [et al.] // *Menopause.* – 2012. - Vol.19(10). –P.1081-7.
376. Wenger, NK. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women / N.K.Wenger // *Am J Hypertens.* – 1995. - Vol.8. –P. 94-9.

377. Wenger, NK. Menopausal hormone therapy for cardiovascular protection--unfulfilled expectations / N.K.Wenger // J Cardiovasc Transl Res. – 2009. - Vol. 2(3). - P. 286-8.
378. White, W.B. Effect of a New Hormone therapy, -E2 in Postmenopausal Women with β DRSP and 17 Hypertension / W.B.White, B.Pitt, R.A.Preston [et al.] // Hypertension. - 2006. - Vol.48. – P.1-8
379. Whitcroft S, Herriot A. Insulin resistance and management of the menopause: a clinical hypothesis in practice / S.Whitcroft, A.Herriot // Menopause. – 2011. - Vol.17 (1). – P. 24-8
380. Wildman, R.P. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / R.P.Wildman, A.B.Colvin, L.H.Powell [et al.] // Menopause. – 2008. - Vol. 15. – P.414-421.
381. Woodis CB. Hormone therapy for the management of menopausal symptoms: pharmacotherapy update / C.B.Woodis // J Pharm Pract. – 2010. - Vol. 23(6). – P.540-7.
382. Woodard, G.A. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women / G.A.Woodard, M.M.Brooks, E.Barinas-Mitchell [et al.] // Menopause. -2011. - Vol.18 (4). – P.376-84.
383. Writing Group on behalf of Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. / Climacteric. – 2009. - Vol. 12(5). – P.368-77.
384. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension / L.L.Yanes, J.F.Reckelhoff // Am J Hypertens. – 2011. - Vol. 24(7). – P.740-9.
385. Yildirim, A. Effects of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women / A.Yildirim, G.Kabakci, H.Yarali [et al.] // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2001. - Vol.6 (4). – P.280-4.
386. Zanchetti, A. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: SIMONA epidemiological study / A.Zanchetti, R. Facchetti, G.Cesana [et al.] // J Hypert. – 2005. - Vol.23. – P.2269-76.

387. Zárata, A, Hernández-Valencia M. Estrogen therapy in menopause. Clinical study in evolution (KEEPS) to explain the risk-benefit dispute to administration / A.Zárata, M.Hernández-Valencia // *Ginecol Obstet Mex.* – 2010. - Vol. 78(3). – P.191-4.
388. Zhang, H. Effect of hormone replacement therapy on heart rate variability in postmenopausal women / H. Zhang, W. Bai, J. Guo [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2000. - Vol. 113(7). – P.592-4.