ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бобылева Ирина Владимировна

Клинико-патогенетически обоснованный подход к комплексному лечению климактерических расстройств при хирургической и естественной постменопаузе

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Нейфельд Ирина Вольдемаровна

Саратов - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……. 6
ГЛАВА 1. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ……. 16
1.1. Хирургическая и естественная менопауза: медицинские и социальные аспекты……. 16
1.2. Клинические симптомы менопаузы сквозь призму интегративных функций головного мозга……..... 18
1.3. Современные возможности терапии климактерических расстройств……..... 22
1.3.1. Нейропротективные эффекты женских половых гормонов…….. 24
1.3.2. Нейрофизиологические аспекты транскраниальных методик физиотерапии…… 26
1.4. Качество жизни в менопаузе ……..... 29
1.4.1. Оценка качества жизни в менопаузе и концепция сочетания отдельных менопаузальных симптомов («кластеров»)…… 29
1.4.2. Качество жизни, как основной объективный показатель, определяющий самочувствие женщин, а также эффективность проводимой терапии климактерических расстройств……. 30
1.5. Резюме……. 32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 34
2.1. Дизайн исследования……. 34
2.2. Методы исследования…… 38
2.2.1. Общие клинические и инструментальные методы исследования…….. 38
2.2.2. Модифицированный менопаузальный индекс……. 39
2.2.3. Лабораторные методы исследования…… 41

2.2.4. Исследование психоэмоционального статуса…….. 41
2.2.5. Оценка когнитивных функций……... 42
2.2.6. Оценка инсомнии и качества сна……... 43
2.2.7. Оценка состояния вегетативной нервной системы…… 44
2.2.8. Суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений…… 45
2.2.9. Оценка качества жизни…….. 46
2.2.10. Методы статистической обработки полученных результатов……. 48
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН ПРИ СИНДРОМЕ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИИ, КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ……..... 50
3.1. Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных у пациенток при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме…… 50
3.2. Сравнительная характеристика клинических симптомов и степени тяжести менопаузальных расстройств у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме …… 53
3.3. Оценка качества жизни и изучение конструктивной валидности опросника Health Status Survey (SF-36) для женщин с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом…….……..... 58
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ……..... 65
4.1. Изучение клинических параметров, снижающих качество жизни женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме…… 65

4.1.1. Сравнительная оценка менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами со снижением качества жизни в случаях синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома…… 65
4.1.2. Факторный анализ менопаузальных симптомов, ассоциированных в ранней постменопаузе с негативным влиянием на качество жизни…… 70
4.2. Разработка комплексного подхода к терапии климактерических расстройств в ранней постменопаузе……. 78
4.2.1. Клиническая характеристика пациенток с климактерическими расстройствами в ранней постменопаузе…… 78
4.2.1.1. Характеристика гормонального фона при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме…… 78
4.2.1.2. Состояние углеводного и липидного обмена у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме… 82
4.2.1.3. Изучение психоэмоционального статуса у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме…… 86
4.2.1.4. Когнитивные функции у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме…… 89
4.2.1.5. Оценка сна у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме…… 93
4.2.1.6. Анализ параметров суточного мониторирования артериального давления у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме……..…… 95
4.2.1.7. Особенности вегетативной регуляции у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме……. 100
4.2.2. Алгоритм врачебных действий при комплексной терапии синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома…… 103

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ……. 107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….. 132
ВЫВОДЫ…… 143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……... 146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……..... 148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……. 151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на многокомпонентность патогенеза климактерических расстройств, значимую роль в их возникновении играет эстрогенодефицит [13, 93, 115, 155]; развившееся в результате него состояние гипергонадотропного гипогонадизма может обуславливать изменения функционирования структур гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса [33, 93, 112, 115].

Снижение уровня половых гормонов вследствие инволюционного дефицита либо овариэктомии инициирует развитие синдрома дезинтеграции [70, 74, 115], то есть дизрегуляции аналитикосинтетической деятельности коры головного мозга и слаженного взаимодействия вегетативных, моторных, сенсорных, нейроэндокринных систем, что клинически обуславливает возникновение вазомоторных, психических, соматических, эмоционально-аффективных симптомов, объединяющихся в дефициницию «климактерические расстройства» [83, 93, 97, 120]. При хирургической менопаузе, в частности вследствие тотальной овариэктомии, в 55 до 100% случаев возникает синдром после тотальной овариэктомии, клинически схожий с климактерическим синдромом [13, 19, 93, 94]. Широкая вариативность клинической симптоматики и степени тяжести климактерических расстройств у женщин, находящихся, как правило, на пике своей профессиональной деятельности и социального функционирования, значительно ухудшает их качество жизни, угрожая снижением и утратой трудоспособности, повышением заболеваемости.

Актуальным вопрос является для женщин интеллектуального труда, так как ввиду повышения продолжительности жизни и пенсионного возраста возникает необходимость сохранения работоспособности, физического благополучия, полноценного использования в практической деятельности накопленного опыта, компетенций [218]. Все это превращает частную ситуацию отдельной женщины в серьезную медико-социальную проблему.

Безусловно, эффективным патогенетическим методом лечения климактерических расстройств является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [60, 132, 155, 213]. При этом крайне важна своевременность назначения МГТ, так как, во-первых, именно в ранний период эстрогенодефицита превалируют значимо влияющие на снижение качества жизни женщины нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, а во-вторых, в этот период формируются доклинические нарушения со стороны разных органов и систем женского организма, ранняя коррекция которых наиболее эффективна для профилактики возможных сердечно-сосудистых, обменно-эндокринных заболеваний и остеопороза.

Однако, разноречивость мнений об ожидаемых положительных эффектах МГТ, сохранение дискуссий относительно ее переносимости и безопасности, невысокая частота применения МГТ в популяции свидетельствуют о незавершённости научно-практических подходов к решению проблемы старения женского организма.

Степень разработанности темы исследования

Число женщин, принимающих МГТ, невелико [93, 132] и довольно нередко женщины либо не приступают к приёму гормональных препаратов, либо отказываются по ряду причин, обуславливая невысокую приверженность к гормонотерапии.

Традиционно внимание как исследователей, так и врачей акцентируется на приливах, однако, согласно накопленным сведениям, этот «классический признак» чаще встречается не изолированно и нередко другие симптомы способны оказывать жещине больше дискомфорта [120]. В этой связи актуальной является концепция сочетания отдельных менопаузальных симптомов (кластеров) [120, 172]. Данный подход к оценке менопаузальных симптомов у женщин с синдромом после тотальной овариэктомии либо с климактерическим синдромом

на наш взгляд заслуживает внимания и является перспективным в плане оптимизации терапевтических опций.

В практической гинекологии накоплен опыт использования немедикаментозных методик в терапии климактерических расстройств, способствующихнормализации функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и автономной (вегетативной) нервной системы, модуляции психоэмоционального фона [2, 85, 112].

Вместе тем транскраниальная магнитотерапия (ТкМТ) низкоинтенсивным бегущим полем, несмотря на существующие научные предпосылки, не используется активно в лечении патологического климактерия. Имеются единичные работы, и прежде всего отечественных авторов, посвященные использованию магнитных полей у женщин в менопаузе: в основном они касаются случаев назначения магнитотерапии пациенткам либо как альтернативного метода терапии климактерического синдрома при отказе и/или наличии противопоказаний к МГТ, либо в протоколах санаторно-курортной реабилитации [85]. В лечебных схемах синдрома после тотальной овариэктомии нами не встречено работ с использованием ТкМТ низкоинтенсивным бегущим полем. Присутствие у ТкМТ метаболического и гипотензивного потенциала [20, 52, 61, 85] представляет возможность его назначения и для коррекции кардиометаболических осложнений. Ранеене применялась технология МГТ в комплексе с ТкМТ в медицинской практике для лечения климактерических расстройств и улучшения качества жизни.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повышение эффективности лечения климактерических расстройств за счет оптимизации качества жизни путем разработки алгоритмаклинико-патогенетически обоснованной терапии синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома у женщин, занятых преимущественно интеллектуальным трудом.

2. Провести сравнительную оценку качества жизни у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме.

3. Изучить структуру климактерических расстройств, ассоциированных женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни, в случаяхсиндрома после тотальной овариэктомии либо климактерического синдрома.

4. Оценить изменения параметров вегетативного и психоэмоционального статусов, нарушений сна и когнитивной функции, параметров суточного профиля АД, качества жизни на фоне дифференцированного подхода к комплексному лечению синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома препаратами МГТ с включением курсов транскраниальной магнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем и сравнить полученные данные с результатами стандартной терапии.

5. Разработать на основании проведенных исследований алгоритм клинико-патогенетически обоснованной терапии климактерических расстройств при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме, а также оценить его эффективность.

Научная новизна

Впервые структура климактерических расстройств, ассоциированных со снижением качества жизни в случаях синдрома после тотальной овариэктомии либо климактерического синдрома у женщин, рассмотрена с позиции синдрома дезинтеграции (дизрегуляции аналитикосинтетической деятельности коры головного мозга и слаженного взаимодействия вегетативных, моторных, сенсорных, нейроэндокринных систем), сформировавшегося в ответ на снижение

уровня половых гормонов вследствие овариэктоми либо инволюционного дефицита.

Впервые в сравнительном аспекте по результатам многофакторного корреляционно-регрессионного анализа установлены паттерны климактерических расстройств, обуславливающие снижение качества жизни у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме. Доказано, что негативное влияние на параметры качества жизни женщины в ранний постменопаузальный период оказывает не сам факт наступления менопаузы, а наличие и степень выраженности климактерических расстройств.

Впервые рассмотрение с применением факторного анализа структуры климактерических расстройств, ассоциированных женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни, позволило определить главные компоненты и особенности факторных нагрузок, которые могут выполнять роль мишеней для разработки лечебно-профилактических мероприятий у женщин как с синдромом после тотальной овариэктомии, так и с климактерическим синдромом.

Показана необходимость включения в лечение синдрома после тотальной овариэктомии либо климактерического синдрома нейрофизиологических эффектов транскраниальной магнитотерапии.

Впервые научно обоснована возможность и доказана клиническая эффективность применения транскраниальной магнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем в комплексе с МГТ у пациенток как при синдроме после тотальной овариэктомии, так и при климактерическом синдроме вне зависимости от их степени тяжести.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изученная структура климактерических расстройств, максимально снижающая качество жизни при синдроме после тотальной овариэктомии либо климактерическом синдромерасширяет имеющиеся представления о диагностике и объеме обследования пациенток этой категории.

Доказана значимость оценки качества жизни в качестве объективного показателя, определяющего как самочувствие женщин при синдроме после тотальной овариэктомии либо климактерическом синдроме, так и эффективность проводимой терапии климактерических расстройств. Впервые отмечено наличие конструктивной валидности краткого опросника SF-36 для женщин с синдромом после тотальной овариэктомии.

Практическому здравоохранению предложен алгоритм клинико-патогенетически обоснованной терапии климактерических расстройств, позволившийнормализовать клиническую картину при синдроме после тотальной овариэктомии в 2,5 раза, климактерическом синдроме – в 7,6 раз чаще.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в два этапа.

На I этапе работы выполнялось проспективное сравнительное исследование, направленное на изучение клинических, гормональных, психоэмоциональных изменений, параметров вегетативной регуляции сердечной деятельности, когнитивной функции, расстройства сна и качества жизни у пациенток с климактерическими расстройствами (с СПТО (n=95), с КС (n=135)) и без них (у женщин с естественной менопаузой в стадии STRAW+10: +1b, +1c (n=40) и у практически здоровых женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода в стадии STRAW+10: -1,-2 (n=30)).

На II этапе исследования формулировался алгоритм клинико-патогенетически обоснованного подхода к терапии климактерических расстройств при СПТО и КС, проводился сравнительный анализ его эффективности.

В исследовании был применен комплексный подход, который включал в себя клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные, статистические исследования, анкетирование. Результаты оценивались через 6, 12 месяцев.

Положения, выносимые на защиту

Симптомокомплекс климактерических расстройств, приводящий к снижению качества жизни при синдроме после тотальной овариэктомии либо климактерическом синдроме, сформулированный с позиции концепции сочетания отдельных менопаузальных симптомов («кластеров»), не является одномерным и при длительности эстрогенодефицита 2,8±0,6 года представлен схожими симптомами: «приливы», «снижение памяти, внимания», «тревога, беспокойство», «проблемы со сном» (при СПТО ($F(4,412)=130,8$, $p<0,0001$, $R2adj=0,167$) и КС ($F(4,773)=133,1$, $p<0,0001$, $R2adj=0,177$).

У пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии либо климактерическим синдромом снижение качества жизни сопряжено с утяжелением степени тяжести климактерических расстройств; со снижением когнитивной функции и качества сна; с повышением уровней тревожности и депрессии; с наличием избыточной массы тела и висцерального ожирения; с изменениями суточного профиля АД (возрастание ДАД, вариабельности САД, частоты недостаточной степени ночного снижения САД и ДАД).

Дифференцированный подход к комплексной терапии синдрома после тотальной овариэктомии либо климактерического синдрома препаратами МГТ с включением курсов транскраниальной магнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем приводит к нормализации вегетативной регуляции артериального давления и психоэмоционального статуса, уменьшению абдоминального ожирения, снижению атерогенного потенциала крови, улучшению когнитивной функции, параметров сна и качества жизни, что позволило разработать алгоритм клинико-патогенетически обоснованной терапии климактерических расстройств, способствующий увеличению вероятностиполного улучшения самочувствия у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии в 2,5 раза, а склимактерическим синдромом – в 7,6 раз.

Соотвествие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы обеспечивается формированием сопоставимых по клинико-лабораторным характеристикам и стадиям STRAW+10 групп, достаточным числом наблюдений, использованием современных методов инструментальных, лабораторных исследований и методов статистической обработки данных.

Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях:

- Межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых смеждународным участием, XIV Областном фестивале «Молодые ученые - развитию Ивановской области» (г. Иваново, 10 апреля 2018 г.);
- VII Всероссийская неделя науки с международным участием, Week of Russian science (WeRuS – 2018) посвященной Всемирному Дню здоровья (г. Саратов, 3 апреля 2018 г.);
- VIII Всероссийская неделя науки с международным участием, посвященной 110-летию СГМУ им. В.И. Разумовского (г. Саратов, 2 апреля 2019 г.; участие в конкурсе, получено 2 место).

Обсуждение и апробация диссертационной работы проведена на Проблемной комиссии по вопросам охраны здоровья материнства и детства ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 1 от 14.05.2025года). Диссертация рекомендована к защите.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в работу Многопрофильной медицинской клиники г. Саратова; гинекологического, хирургического, физиотерапевтического отделения лечебно-диагностического центра «Медгард-Саратов» (г. Саратов), а также используются в учебном процессе (лекции, практические, семинарские занятия) кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Личный клад автора

Автором проведен анализ литературы по теме, обоснована ее актуальность и определена степень разработанности. Автором сформулирована цель, и соответствующие ей задачи исследования, на основании которых продуман дизайн и методология проведения работы.

Диссертантом самостоятельно выполнено динамическое наблюдение за 300 женщинами (230 - с климактерическими расстройствами в естественной и хирургической постменопаузе, 70 – практически здоровые), клиническое обследование и лечение пациенток проспективных групп.

Автором проведена статическая обработка набранного клинического материала, результатов анкетирования, лабораторных, инструментальных исследований, получены результаты, на основании которых сформулированы выводы и представлены рекомендации. Основные результаты исследования

оформлены диссертантом в виде публикаций, а также доложены на российских конференциях и конференциях с международным участием.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 6 публикаций в сборниках материалов научно-практических конференций с международным участием; получено 1 свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования и глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 225 источников, из которых 123 отечественных и 102 зарубежных источников.

Работа иллюстрирована 39 таблицами, 29 рисунками, 1 схемой.

ГЛАВА 1. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ МЕНОПАУЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Хирургическая и естественная и менопауза: медицинские и социальные аспекты

В целом климактерий является естественным биологическим процессом (от «climakter» (греч.яз.) трактуется как ступень лестницы), отражающим процессестественногостарения женщины [13, 90, 94, 129].

Терминология и система критериев STRAW+10 является общепринятой и представляет практическому здравоохранению клинико-гормональную характеристику этапов старения репродуктивной системы [60, 78, 122, 134, 184, 216]. У женщин отмечаются различия в продолжительности этапов, в специфической симптоматике эстрогенодефицита (вегетативно-сосудистые, психоэмоциональные, проявления, сексуальные и вагинальные жалобы) и в системных сдвигах (обменно-эндокринные проявления, потеря костной массы, сердечно-сосудистые риски и др.) [9, 33, 75, 86, 89, 126, 175, 203, 216].

В мире женщины достигают менопаузу в диапазоне от 40 до 58 лет, в среднем в 48,8лет [60], в Российской Федерации – 49-51 год [60]. Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация и единогласно дата ее наступления оценивается ретроспективно – по прошествии12 последовательных месяцев отсутствия менструаций (аменореи) [60, 91, 78, 90, 94, 95, 134, 184, 216].

В зависимости от сроков наступления менопаузы выделяют следующие ее типы: до 40 лет - преждевременная (преждевременная недостаточность яичников); 40-44 - ранняя; от 45 лет – своевременная; старше 55 лет – поздняя [60, 78, 91, 95, 97]. Общепризнанным считается и выделение естественной (самопроизвольной) менопаузы и ятрогенной менопаузы (по причине

двухсторонней овариэктомии (так называемая хирургическая менопауза), лучевой и/или химиотерапии [60, 91, 95].

Отечественные исследователи отмечают, что формирование СПТО обусловлено нарушением процесса адаптации в случаях одномоментного выключения функционирования яичников. В постоперационном периоде СПТО развивается в 50-100% случаев [1, 84] и характеризуется более быстрым развитием как ранних (вазомоторные, психоэмоциональные симптомы), так и поздних (обменно-эндокринные, урогенитальные симптомы, потеря костной массы) менопаузальных расстройств и более тяжелым их течением.

СПТО формируется и развивается после оварэктомии в соответствии с результатами работы В.П. Сметник [94] в каждом втором случае; регресс клинической симптоматики наблюдается примерно в 18% случаев, в то время как у оставшихся пациенток клиника СПТО по мере увеличения длительности эстрогенодефицита прогрессирует. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что гистерэктомия без удаления яичников также приводит к снижению уровня эстрогенов и повышенному риску симптомов менопаузы [14, 19, 79, 150]. Несмотря на эти гипотезы, в немногих исследованиях фактически сравнивали риск появления менопаузальных симптомов от типа менопаузы (естественная менопауза, менопауза, вызванная гистерэктомией, или менопауза, вызванная двусторонней овариэктомией), и те ученые, которые исследовали эту проблему, сообщают о противоречивых результатах [40, 84, 195]. Например, в выборке из 1129 женщин в возрасте 50–89 лет D. Kritz-Silverstein (2000) не показал различий в сообщениях о приливах между теми, кто пережил естественную менопаузу, теми, кто перенес гистерэктомию с сохранением яичников, либо теми, кто имел двустороннюю овариэктомию [172]. Другие исследования показывают, что женщины, перенесшие хирургическую менопаузу, подвергаются повышенному риску любых и / или более серьезных приливов или вазомоторных симптомов, чем женщины с естественной менопаузой [28, 195].

Нередко сходство клинической симптоматики СПТО и КС приводит к отождествлению их рядом отечественных и зарубежных исследователей.

Отмечающееся в современном обществе общее увеличение продолжительности жизни закономерно приводит к возрастанию длительности пребывания женщин в периоде климактерия, что обуславливает необходимость сохранения и поддержания у них на должном уровне физического благополучия, а также деловой, творческой и социальной активности [28, 91, 97, 95, 117, 209].

Проведённый анализ научных данных позволил нам заключить, что эти разные типы менопаузы - хирургическая и естественная - имеют различные гормональные изменения как до, так и после прекращения менструаций, что потенциально может привести к разным траекториям здоровья.

1.2. Клинические симптомы менопаузы сквозь призму интегративных функций головного мозга

Надсегментарные отделы ВНС относят к структурам головного мозга, которые с одной стороны обеспечивают интегративные функции, обуславливая аналитикосинтетическую деятельность коры больших полушарий и многих подкорковых структур, а с другой стороны осуществляют слаженную взаимообусловленную работу специализированных систем (моторных, вегетативных, сенсорных) в том числе и при организации адаптивной деятельности [25, 62, 64, 70, 74, 95]. Важнейшими звеньями этой интегративной системы является структуры гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, при этом гипоталамусу, как ведущему подкорковому центру интеграции вегетативных функций, отводится центральное место.

У человека лимбическая система включает расширенный набор структур, включая подкорковые области (обонятельная луковица, таламус, гипоталамус, миндалевидное тело, маммиллярные тела, прилежащее ядро и перегородка) и корковые области (образование гиппокампа, парагиппокампальная извилина, островок, орбитофронтальная кора, медиальная префронтальная кора и поясная извилина) [25, 37, 70, 74, 112, 138, 139, 148, 160]. Лимбическая система участвует в регуляции вегетативно-висцерогормональных функций; гипоталамус

обеспечиваетслаженную нейроэндокринную регуляцию значимых функций в организме (прежде всего ССС, репродуктивной, дыхательной систем, процессов регуляции температуры тела); орбитофронтальная кора и другие префронтальные области обеспечивают модуляцию функции лимбической системы сверху вниз и участвуют в эмоциональном обучении и принятии решений [72, 74, 112]; гиппокамп («аммонов рог»), который называют «сердцем лимбической системы», ответственен за регуляцию эмоционально-аффективных и поведенческих реакций, обеспечение адаптации, когнитивную функцию.

Структуры гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса опосредуют репродуктивную функцию и нейроэндокринный гомеостаз (гипоталамус), а также разнообразный набор дополнительных функций, включая память (формирование гиппокампа) и эмоциональную обработку (миндалевидное тело, прилежащее ядро). Многие из симптомов, связанных с эстрогенодефицитом, представляют собой нарушения этих функций, включая раздражительность, импульсивность, снижение концентрации, гнев и беспокойство [6, 37, 72, 74, 94, 112, 207, 186].

Эффекты эстрогена и прогестерона, конечно, не ограничиваются лимбической системой. Вторая концентрация структурных изменений, связанных с вариациями половых гормонов яичников, может быть обнаружена в областях соматосенсорной обработки. «Сеть боли», определенная с помощью нейровизуализации и нейрофизиологических исследований, включает первичную и вторичную соматосенсорную кору, а также островок, передняя поясная кора и таламус [76]. Сообщалось, что эстрогенодефицит может быть связан как с характерными, так и с зависимыми от состояния изменениями в лимбических областях (гиппокамп / парагиппокампальная извилина), а также в областях соматосенсорных и болевых путей (постцентральная извилина, вторичная соматосенсорная кора и островковая доля (insula)) [175]. Эти области, а также таламус [25, 176] и передняя поясная кора могут играть роль в опосредовании жалоб соматического характера, включая головные боли, усталость, тошноту, кишечные спазмы и повышенную болевую чувствительность.

«Классическими» проявлениями климактерических расстройств большинством исследователей признаются такие вазомоторные симптомы как приливы и гипергидроз. Считается, что приливы являются проявлением абстиненции эстрогензависимых нейрональных структур привозникшем эстрогенодефиците вследствие инволюционного дефицита либо овариэктомии [32, 33, 37, 58, 95, 112]. Уровень ЛГ в крови транзиторно повышается во время прилива, при этом считается, что «пульсовой» выброс ЛГ и/или ГнРГ не может служить триггером приливов в виду того, что возникновением приливов сопровождаются гипофизэктомия, а также состояния, ассоциированные с применением агонистов ГнРГ [95]. Патогенез приливов ассоциирован с гипоталамическим контролем синтеза ГнРГ, научной основой этого тезиса послужили исследования, свидетельствующие о том, что импульсы ЛГ взаимообусловлены с синтезом ГнРГ и приурочены ко времени возникновения приливов [142]. Именно пульсирующая активность ГнРГ-продуцирующих нейронов обуславливает ЛГ-секрецию. В свое время активностьГнРГ-нейронов обеспечивается группой гипоталамических нейронов, экспрессирующих мощные нейротрансмиттеры - кисспептин (KISS1), нейрокинин В (NKB) и динорфин (Dyn) и получивших поэтому название KNDy-нейроны [33, 120, 163, 171, 174, 198, 215]. Анатомическая близость структур гипоталамуса, отвечающих за регуляцию репродуктивной системы, и структур, регулирующих терморегуляторные и вазомоторные реакции, вероятно, лежит в основе патогенеза приливов и потливости - за счет передачи гипервозбуждения KNDy-нейронов на соседние центры. Следовательно, вазомоторные симптомы отражают расстройство деятельности центральных терморегуляционных механизмов, расположенных в гипоталамусе.

Нарушение сна указывается нередко респондентками среди жалоб, выявляемых при СПТО и КС. Тропность к эстрогенам отмечается в локусах лимбической системы, являющейся анатомо-топографическим субстратом аффективно-эмоциональных реакций, а также в гипоталамусе и преоптическом

отделе, участвующих в процессах регуляции режима «сон-бодроствование» [21, 95, 185].

Ключевым механизмом патогенеза эмоционально-аффективных расстройств (тревога, депрессия) является дезрегуляция серотонинергической и норадренергической систем на фоне флюктуаций уровней эстрогенов, в меньшей степени на фоне их снижения [72, 74, 75, 82, 95, 99, 112, 143, 159, 180, 196].

На фоне дисфункции структур гипоталамуса и ретикулярной формации у пациенток формирование АГ может осуществляться за счет активации симпатико-адреналовой системы: лабильная гипертензия без кризов сопровождается преимущественным усилением активности адреналового звена, в то время как латентная гипертензия с кризами – активностью не только адреналового, но и медиаторного звеньев системы [95]. При естественной и хирургической менопаузе изменения в соотношении эстроген/андроген, которые приводят к активации ренин-ангиотензиновой системы [74, 95, 199, 214, 225]. Имеются убедительные научные свидетельства того, что активация симпатической нервной системы, изменения в соотношении эстроген/андроген в пользу увеличения андрогенов, активация ренин-ангиотензиновой и эндотелиновой систем, метаболического синдрома и ожирения, воспаления, увеличение вазоконстрикторных эйкозаноидов, а также проявления тревоги и депрессии могут играть важную роль в патогенезе гипертонии в постменопаузе [97, 125, 141, 166, 191, 137, 204, 214, 224].

Таким образом ввиду того, что функционированием структур гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса и неокортикальных структур головного мозга обеспечивается выполнение многочисленных задач и функций, то дисфункция либо нарушения функционирования их как в целом, так и отдельных отделов, обуславливает формирование полисистемных расстройств.Снижение уровня половых гормонов вследствие инволюционного дефицита либо овариэктомии инициирует развитие синдрома дезинтеграции [76, 95], то есть дизрегуляции аналитикосинтетической деятельности КГМ и слаженного взаимодействия вегетативных, моторных, сенсорных, нейроэндокринных систем, что клинически

обуславливает возникновение вазомоторных, психических, соматических, эмоционально-аффективных симптомов, объединяющихся в дефициницию «климактерические расстройства», последние по этиопатогенезу вполне можно ассоциировать с психовегетативным синдромом.

1.3. Современные возможности терапии климактерических расстройств

МГТ является основой медикаментозного лечения менопаузальных симптомов, что отражено в действующих отечественных и зарубежных руководствах для практического здравоохранения [30, 31, 36, 43, 60, 78, 90, 91, 94, 95, 97, 117, 122, 124, 127, 133, 134, 141, 151, 161, 162, 168, 170, 184, 216]. Решение о назначении МГТ женщине требует индивидуального обсуждения баланса потенциальных рисков и преимуществ в зависимости от состояния ее здоровья. Для женщин, испытывающих симптомы менопаузы, общая польза от гормонов обычно превышает риск [28, 54, 60, 63, 134, 184, 216]. Соотношение преимуществ и рисков МГТ наиболее благоприятно в течение первых десяти лет менопаузы или примерно до 60 лет [36, 43, 60, 100, 132, 155, 213]. В это окно возможностей гормональная терапия, содержащая эстроген, не только снимает симптомы менопаузы у женщин с низким риском, но также может иметь положительное влияние на ССС и здоровье костей [60, 132, 155, 213, 224]. Было показано, что МГТ замедляет прогрессирование атеросклероза во время ранней менопаузы, что согласуется с результатами наблюдательных исследований, показывающих снижение ИБС и в целом среди женщин риска смертности.

Однако МГТ, начатая позже, может вызвать дестабилизацию бляшек в сосудах с прогрессирующим атеросклерозом, что согласуется с клиническими испытаниями, обнаружившими неблагоприятные исходы для инфаркта миокарда и инсульта при назначении пожилым женщинам в постменопаузе [212]. Концепция окна возможностей также актуальна для МГТ и когнитивного старения: женщины, у которых была ранняя или преждевременная менопауза, чаще всего из-за двусторонней овариэктомии, подвержены повышенному риску

снижения когнитивных функций или деменции, и было обнаружено, что они получают некоторую защиту от приема эстрогена [38, 134, 190, 213].

Риски и преимущества МГТ, помимо облегчения симптомов, варьируются в зависимости от возраста женщины и времени после наступления менопаузы, так что более молодые женщины в возрасте до 60 лет получают пользу от снижения ССС, остеопоротических переломов, диабета 2 типа [160], колоректального рака, а также у них ниже общая смертность [60, 100, 132, 155, 213]. МГТ снижает не только частоту и тяжесть приливов, но клинику часто встречающихся симптомов, таких как нарушение сна, нестабильность настроения, трудности с концентрацией внимания и снижение качества жизни [60, 100, 132, 155, 213]. Кроме того, тип МГТ модулирует риск, поскольку один эстроген, по-видимому, снижает риск рака груди, в то время как комбинированные схемы с эстрогеном и прогестагеном, как было показано, увеличивают этот риск после 3-5 лет использования [60, 100, 132, 155, 213]. Способ доставки эстрогена также важен, потому что, в отличие от перорального эстрогена, низкие дозы трансдермального эстрогена, по-видимому, связаны с более низким риском холецистита, инсульта и тромбоэмболии глубоких вен [60, 100, 132, 155, 213].

Пациентке также необходимо знать об альтернативных методах лечения, включая изменения образа жизни, физической активности и негормональные препараты [53, 60, 83, 118, 132, 155, 213].

Фитоэстрогены — это соединения, которые проявляют эстрогенные, а в некоторых случаях антиэстрогенные свойства [44, 53, 110, 122, 123]. ФЭ включают изофлавоны, флавоноиды, куместаны и лигнаны [36, 43, 53, 114, 117]. По результатам мета-анализа установлено, что ФЭ, в частности, изофлавоны и цимицифуга, при купировании вазомоторной симптоматики более эффективны, чем плацебо, однако обладают слабым эффектом при сравнении с МГТ [165].

Перспективной альтернативой МГТ являются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [71, 98, 83, 122], STEAR-терапия [17, 97].

Назначение бета-аланина рекомендовано пациенткам со слабой либо умеренной степенью тяжести вазомоторных симптомов [26, 60], имеется отечественный опыт его совместного назначения с ФЭ [18].

В работах, преимущественно отечественных, показана эффективность полипептидов эпифиза (шишковúдное тéло; лат. corpus pineale) крупного рогатого скота в терапии менопаузальных расстройств, однако на сегодня требуются более долгосрочные исследования [83, 119].

При приливах достоверно снимают вазомоторную симптоматику СИОЗС и СИОЗСН, однако в России эти лекарственные группы не имеют данного зарегистрированного показания [32, 48, 60, 116, 134, 184, 206, 216].

Дополнительные возможности, используемые при симптомах менопаузы, включают психофизические практики (гипноз, медитация, йога, управляемое дыхание, ароматерапия), натуральные продукты (травы, витамины, минералы), традиционную китайскую медицину, рефлексологию, иглоукалывание, акупунктуру, точечный массаж, гомеопатию, когнитивно-поведенческую терапию; однако, существует острая необходимость в проведении для них рандомизированных клинических исследований адекватной мощности [41, 59, 85, 86, 102, 115, 203].

1.3.1. Нейропротективные эффекты женских половых гормонов

Половые стероиды способны оказывать воздействие на функции ЦНС как за счет геномной, так и негеномной передачи сигналов и в диапазоне временных (от секунд до нескольких дней) масштабов. При геномной передаче сигналов посредством контакта с эстрогеновыми рецепторами нейронов, глии путем механизма генной транскрипции обеспечивается «отложенный эффект». Негеномная (мембранная, синаптическая) передача сигнала обеспечивает «быстрый» эффект, посредством модулирования работы синапсов и электрической возбудимости нейронов, модификации нейрональной структуры, поддерживая нейрональную пластичность. Ароматаза, фермент, ответственный за

ароматизацию андрогенов в эстрогены, экспрессируется как пре-, так и постсинаптически в ЦНС, что позволяет предположить, что эстрогены могут действовать как нейромодуляторы в синапсе [135, 211].

Более того известно, что различные типы стероидных гормонов синтезируются не только во многих органах, но и в ЦНС либо из сывороточных предшественников, либо de novo. Благодаря своим липофильным свойствам и эстроген, и прогестерон проникают через гематоэнцефалический барьер. Они могут либо оказывать свое действие напрямую, либо подвергаться дальнейшим изменениям. В ЦНС мощным нейроактивным метаболитом прогестерона является 3-альфа, 5-альфа-тетрогидро-прогестерон, также называемый аллопрегнанолоном, который напрямую модулирует рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа А (GABA-A), на нейрональную и глиальную возбудимость [164]. Кроме того, известно влияющие, что уровни половых гормонов периферических яичников влияют на нейростероидогенез de novo в ЦНС. Присутствие рецепторов эстрогена в ЦНС (гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус, ствол мозга и кора головного мозга) позволяют предположить, что терапия эстрогенами опосредует влияние на ментальные функции через потенциальные воздействия на эти области мозга [194]. Было показано, что эстроген оказывает прямое влияние на гиппокамп, увеличивая синаптическую плотность в CA1-клетках [155]. Структуры гиппокампа важны для установления следов в памяти для эпизодической памяти, а также для восстановления памяти, и изменения в этой области могут лежать в основе наблюдаемых улучшений памяти у женщин, принимающих гормонотерапию. Префронтальная кора также является областью, которая является основным центром действия эстрогенов и, как известно, участвует в аспектах рабочей памяти, обучения и поиска, а также внимания [92].

Кроме того, экзогенный эстроген способен модулировать различные нейромедиаторы [74, 95, 112, 128, 170, 211], увеличение мозгового кровотока [95, 129], регулирует образование синапсов, влияет на выживаемость нейронов [74, 95] влияет на экспрессию аполипопротеина-Е и оказывает нейропротекторное

действие [74, 95, 112]; перечисленные эффекты могут прямо или косвенно влиять на когнитивные функции [95,145, 156, 222].

Методы нейровизуализации помогли понять влияние эстрогена на функционирование мозга in vivo. Такие методы, как позитронно-эмиссионная томография и функциональная магнитно-резонансная томография, могут предоставить информацию о регионах мозга и системах нейротрансмиттеров, участвующих в когнитивных процессах. С помощью ПЭТ наблюдаемое увеличение метаболизма глюкозы во время когнитивных задач использовалось для вывода об усилении нейроактивации в тех областях мозга, которые связаны с когнитивной активностью [182, 211]. Не все исследования показали, что МГТ полезна для познания, и на самом деле исследование памяти Инициативы по охране здоровья женщин (WHIMS) поставило под сомнение эффективность использования ГТ, поскольку их продольные данные предполагали повышенный риск когнитивных нарушений и сосудистой деменции у длительно употребляющих ГТ [142]. Однако в свете последних данных, исследователи предположили, что сроки гормонотерапии у женщин в постменопаузе могут быть ключевым фактором в понимании влияния МГТ на когнитивной статус [134, 147, 216]. В обзоре доступной литературы P.M. Maki (2006) показал, что в большинстве исследований были обнаружены преимущества, связанные с использованием эстрогена в процессах вербальной памяти и внимания у женщин в возрасте до 65 лет, в то время как результаты исследований с участием женщин более старшего возраста противоречивы [177].

1.3.2. Нейрофизиологические аспекты транскраниальных методик физиотерапии

Способность различных транскраниальных методик модулировать работу центральной, вегетативной, эндокринной, иммунной систем способствует расширению их практического использования в связи с распространённостью нейроэндокринных расстройств в акушерско-гинекологической практике и

патогенетической заинтересованностью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в генезе многих патологических процессов женского организма.

Транскраниальная электростимуляция сопровождается непосредственной электрической стимуляцией прежде всего медиальных структур ствола (ядра среднего мозга, гипоталамуса, продолговатого мозга), метод разработан В.П. Лебедевым и использовался для электросна [50, 103, 105]. Аналгетический центральный эффект ТЭС обеспечивается посредством опиодного [50, 85], а также нейтрансмиттерного (серотонинового) механизма [85]. Внимания заслуживают сопряженные с анальгетическим иные положительные эффекты: седативный, антидепрессантный, анксиолитический, нормализация вазомоторной регуляции ССС и снижение АД [11, 22, 50, 103]. Работы С.В. Чуданова (2003), В.Н. Кустарова с соавт. (2003) С.А. Юдина с соавт. (2004), показали, что ТЭС у пациенток с приливами способствовала уменьшению нейровегетативных симптомов, нормализации функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (снижение ФСГ, повышение эстрадиола, индекса ЛГ/ФСГ) [80, 110, 113]. М.В. Андреева с соавт. (2005) успешно в терапии КС применяли сочетание ТЭС и негормонального препарата «Сагенит» [5].

Внимание клиницистов в настоящее время направлено на возможности применения в практической медицине магнитных полей, ввиду их многочисленных биотропных эффектов, легкой переносимости, щадящего воздействия и минимума побочных эффектов [2, 42, 57, 85].

Транскраниальная магнитная терапия - безопасный и неинвазивный способ воздействия на структуры мозга с помощью электромагнитной индукции. Переменные, влияющие на эффекты, включают частоту стимула, интенсивность стимула, форму магнитного импульса, продолжительность периода применения и общее количество стимулов [2]. Например, ранние исследования показали, что высокочастотная терапия производит облегчающее последействия, тогда как низкочастотная терапия индуцирует ингибирующие эффекты в головном мозге [2]. Более того, оказалось, что продолжительность последействия пропорциональна продолжительности терапии: чем дольше период стимуляции,

тем больше продолжительность эффекта [2]. ТкМТ может доставляться одиночными импульсами или сериями из нескольких импульсов ТкМТ. ТкМТ способна изменять и модулировать активность после периода терапии. Таким образом, ТкМТ имеет терапевтический потенциал у пациентов различного лечебного профиля [2].

Однако бесспорно актуальным является вопрос - с помощью каких механизмов ТкМТ влияет на мозг, приводя к этим долговременным эффектам. Привлекательная гипотеза состоит в том, что эффекты ТМС на мозг похожи на долгосрочную депрессию (LTD) или долгосрочную потенциацию (LTP), поскольку продолжительность воздействия, по-видимому, подразумевает изменения синаптической пластичности [121, 140, 154, 157]. Синаптическая пластичность — это способность мозга реорганизовываться, позволяя в краткосрочной и долгосрочной перспективе перестраивать нейронную коммуникацию, которая длится дольше экспериментальных манипуляций или периода обучения [121, 140, 154, 157]. Целью этих процессов является улучшение работы мозговых сетей. Пластичность может проявляться на разных уровнях организации мозга: от ультраструктурного до синаптического [140]. В ходе текущего обзора мы сосредотачиваемся на синапсе, потому что считается, что длительные эффекты ТкМТ происходят из синаптической пластичности [2, 121, 140]. Поскольку механизмы, лежащие в основе LTP и LTD, способны изменять силу синапсов в течение длительного периода, то LTP и LTD являются главными кандидатами на опосредование коррекции процессов памяти и обучения [178]. Воздействие ТкМТ способно вызвать эффекты, которые длятся более 1 недели, изучено вызванные ТМС эффекты с последующим проведением нейровизуализации, а именно ПЭТ с F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [126]. Этот эксперимент был проведен на обезьянах, потому что высокая доза радиации неприменима для исследований на людях. Обнаружено, что вызванные ТкМТ изменения в поглощении ФДГ, длились не менее 8 дней. Поскольку церебральный метаболизм глюкозы коррелирует с возбуждающей глутаматергической синаптической активностью, разумно предположить, что

длительные изменения метаболизма глюкозы можно отнести к изменениям возбудимости нейронов, аналогичным LTP или LTD. Таким образом, ТкМТ оказывает длительное воздействие на мозг, соответствующее изменениям синаптической пластичности.

1.4. Качество жизни в менопаузе

1.4.1. Оценка качества жизни в менопаузе и концепция сочетания отдельных менопаузальных симптомов («кластеров»)

Единой общепринятой трактовки дефиниций качества жизни - QoL (quality of life) и качества жизни, связанного со здоровьем – HRQOL (Health-RelatedQualityofLife) не существует, хотя признано, что QoL и HRQOL являются абсолютно субъективными параметрами. Следовательно, прямой опрос – это самый простой способ оценки качества жизни. При оценке QoL и HRQOL во время исследований по изучению проблем менопаузы применяются различные валидизированные инструменты:

1) общие инструменты (Опросник SF-36 (ShortForm-36), EuroQoL);

2) специфические менопаузальные инструменты (шкала Грина (GreeneClimactericScale), индекс Куппермана, WHQ (Women'sHealthQuestionnaire), MRS (MenopauseRatingScale));

3) комплексные инструменты, позволяющие оценить воздействие и менопаузальной симптоматики на повседневную деятельность женщины, а не только QoL и HRQOL в целом (UQoL (UtianQualityofLife), MENQOL (Menopause-SpecificQualityofLifeQuestionnaire)).

Традиционно при классической оценке тяжести климактерических расстройств анализируют три группы симптомов: нейровегетативные (вазомоторные), психоэмоциональные, обменные (метаболические) [56, 122]. Однако, в последнее время появляется иной подход, разрабатывается концепция сочетания отдельных менопаузальных симптомов, так называемых «кластеров»

[120, 146, 172, 212]. Основное достоинство кластерного анализа заключается в возможности производить разбиение объектов не по одному параметру, а по целому набору признаков.

В частности, кластерный анализ, проведенный N.F. Woods и E.S. Mitchell (2011) обнаружил в симптомах менопаузы компонент настроения, вазомоторный компонент и компонент боли [184]. L.L. Drogos (2013) установил в ходе кластерного анализа взаимосвязь вазомоторных проявлений как субъективными, так и с объективными изменениями памяти [190].

1.4.2. Качество жизни, как основной объективный показатель, определяющий самочувствие женщин, а также эффективность проводимой терапии климактерических расстройств

В рекомендациях российских и различных международных организаций по коррекции климактерических расстройств в числе главных принципов значится оптимизация качества жизни и обеспечение долгосрочного благополучия женщин [54, 60, 117, 122, 134, 184, 205, 216].

К сожалению, нередко акушеры-гинекологи к числу «общих» относят вопросы, касающиеся снижения качества жизни. При этом вопрос об изменении качества жизни, к примеру, согласно общепринятой лечебной тактике следует задать пациентке, пришедшей на консультацию через 3 месяца от начала МГТ, чтобы оценить эффективность и переносимость назначенного нами лечения.

Однако, на практике недостаточно внимания уделяется вопросам снижения качества жизни женщин несмотря на то, что превалирующее число обращений за медицинской помощью связано с жалобами, обусловленными понижением качества жизни у женщины [205, 209]. Так, накопленные на сегодня исследования демонстрируют, что эстрогенодефицитное состояние и обусловленные им жалобы приводят к снижению качества жизни [40, 117, 167, 205, 216, 221, 225], и прежде всего это касается психологических аспектов, вопросов сексуальной сферы [22, 28, 75, 194].

Ассоциация в менопаузе снижения качества жизни зафиксирована с приливами, вазомоторной симптоматикой [165, 223], с инсомнией, когнитивными расстройствами [145, 156, 222], с остеопорозом [169, 217], с возникновением эсктрагенитальных заболеваний [169, 173, 217].

Возраст и его повышение само по себе может быть фактором риска более низкого качества жизни [197, 225]; продемонстрирована отрицательная корреляция между возрастом и самооценкой физического здоровья [139], вазомоторными [144] и сексуальными расстройствами. Однако, мы акцентируем внимание на то, что на сегодняшний день растет понимание аспектов качества жизни и старения: возраст и качество жизни не связаны линейно, а HRQOL однозначно не является критерием тяжести заболевания [209].

Принято считать, что качество жизни представляет собой субъективную интегральную характеристику не только физического, эмоционального, психологического, но и социального функционирования.

Действительно, удовлетворенность жизнью женщин коррелирует с их уровнем просвещения и образования, финансово-экономической состоятельностью, наличием системной физической нагрузки, осложненным соматическим статусом, степенью семейного благополучия, наличием дружеской и социально-моральной поддержки близкого и дальнего окружения [71, 137, 214].

При менопаузе особенно важен статус занятости [218], его влияние на качество жизни было доказано Trafalska et.al., Marcinkowskiet.al. [182, 194], Kowalska et.al. [193], Karczewski et.al. [192], Bal et.al [134], Zack et.al. [225].

По мнению некоторых авторов, детализируя возможности повышения качества жизни в случаях назначения МГТ, показана способность гормональной терапии улучшить прежде всего критерий физического функционирования у женщин [139, 152, 173, 182, 205].

При изучении состояния вопроса, рассматривающего качество жизни в роли инструмента объективного показателя, определяющего самочувствие женщин и эффективность проводимой терапии климактерических расстройств, нами встречены работы с диаметрально противоположными выводами. Так, в

сравнительном исследовании группа женщин, не принимающих препараты МГТ, произвела оценку своего самочувствия в большем проценте случаев как удовлетворительное, в сравнении женщинами, находящихся на МГТ [182]. Результаты, полученные D. U. Ołnierczuk-Kieliszek (2006) [195], U. Marcinkowska et.al. (2009) [178], N. E. Avis et.al. (2009) [142], G. Menrykowska et.al. (2018) [182] не предоставили однозначных доказательств положительного влияния МГТ на качество жизни женщин. Отечественное исследование сравнивало качество жизни по шкале MENQOL у женщин с хирургической и естественной менопаузой при длительном приеме МГТ (3-17 лет) и у женщин, не получавших МГТ: установлены отличия в параметрах качества жизни по шкалам, характеризующих физическое и сексуальное состояние, тогда как недостоверны изменения по шкалам вазомоторной симптоматики и психоэмоционального статуса [157].

1.5. Резюме

Таким образом, широкая вариативность клинической симптоматики и степени тяжести климактерических расстройств при СПТО и КС у женщин, находящихся, как правило, на пике своей профессиональной деятельности и социального функционирования, значительно ухудшает их качество жизни, угрожая снижением и утратой трудоспособности, повышением заболеваемости.

В доступных нам научных источниках не удалось обнаружить структуру и сравнительную характеристику факторов, наиболее ассоциированных со снижением качества жизни у женщин с СПТО либо с КС.

Актуальным является выявление факторов, отрицательно влияющих на качество жизни женщин, что позволит сформулировать «портрет женщины с климактерическими расстройствами в ранней постменопаузе» при различных типах менопаузы и создаст условия для возможности персонификации лечебно-профилактических мероприятий у рассматриваемой категории пациенток.

Возможным объяснением многовариантности климактерических расстройств, исходя из обобщенных научных сведений, может являться синдром

дезинтеграции (дизрегуляции аналитикосинтетической деятельности КГМ и слаженного взаимодействия вегетативных, моторных, сенсорных, нейроэндокринных систем), сформировавшийся в ответ на снижение уровня половых гормонов вследствие инволюционного дефицита либо овариэктомии. Восприятие этого подхода активизирует поиск других альтернативных методов терапии и обращает внимание в сторону нейрофизиологических эффектов транскраниальных методик физиотерапии.

В частности, исходя из накопленных на сегодня научных сведений, именно воздействие транскраниальной магнитотерапии (бегущего импульсного магнитного поля) может быть перспективным в комплексном лечении климактерических расстройств, обусловленных дисфункцией гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, что и было впервые в сочетании с МГТ в сравнительном аспекте у пациенток с КС и СПТО предпринято в настоящей работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнялось на клинических базах ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России кафедры акушерства и гинекологии (заведующая кафедрой профессор, докт.мед.наук И.Е. Рогожина), в отделениях клиники «Авеста-М» г. Саратова (главный врач А.Г Шубин), а также лечебно-диагностического комплекса «Медгард» (ООО «Медгард-Саратов», главный врач А.Г. Шубин).

Проведение исследования одобрено Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол №7 от 02.04.2013 года); от всех женщин получено добровольное информированное согласие на включение их в данную работу.

2.1. Дизайн исследования

Материалами диссертационной работы послужили клинические, лабораторные и инструментальные данные обследования, динамического наблюдения за 230 женщинами с климактерическими расстройствами в ранней естественной и хирургической постменопаузе, выполняемые в соответствии с целью настоящего исследования и поставленными задачами.

Критериями включения в исследование являются:

1. Подписание информированного согласия участника исследования.
2. Женщины с естественной менопаузой с КС и без КС в стадии репродуктивного старения согласно STRAW+10: +1b, +1c.
3. Тотальная овариоэктомия сгистерэктомией/без гистерэктомии(для женщин с СПТО); давность оперативного вмешательства не более 5 лет.
4. Женщины с отсутствием климактерических расстройств в стадии STRAW+10: -1,-2 (группа контроля I)
5. Отсутствие приёма МГТ и фитоэстрогенсодержащих препаратов в течение 6 месяцев до включения в исследование.

6. Женщины, занятые преимущественно интеллектуальным трудом

Профессиональная занятость женщин, включенных в исследование, повышает актуальность настоящей работы, так как ввиду повышения продолжительности жизни и пенсионного возраста возникает необходимость сохранения работоспособности, физического благополучия, использования в практической деятельности накопленного опыта, компетенций [34, 50, 218]. В основу определения категории профессиональной занятости нами приняты имеющиеся представления об основах профессиональной деятельности, подходах к регулированию и нормированию труда, согласно которым интеллектуальный (умственный) труд в соответствии с Общероссийским классификатором занятий, входящим в состав Национальной системы стандартизации Российской Федерации [69], представлен как профессиями, относящимися к сфере материального производства (например, конструкторы, инженеры, техники, диспетчеры, операторы и др.), так и вне его - ученые, врачи, учителя, бухгалтера, служащие социальных сфер, писатели, журналисты, артисты, художники и др. [15, 27, 34, 49, 51, 55, 104].

Выбор длительности постменопаузы от 1 года до 5 лет обусловлен тем, что, во-первых, именно в ранний период эстрогенодефицита у женщин превалируют значимо снижающие качество жизни симптомы нейровегетативного и психоэмоционального спектра [60, 91, 94], а во-вторых, в этот период формируются доклинические нарушения со стороны разных органов и систем женского организма, ранняя коррекция которых наиболее эффективна для профилактики возможных заболеваний [60, 94].

Установление наличия климактерического синдрома либо синдрома после тотальной овариэктомии проводилось согласно руководящим документам [13].

На этапе скрининга все пациентки проходили лабораторное обследование для исключения противопоказаний для проведения МГТ. При этом согласно показаниям пациенткам проводили обследование – клинико-лабораторное и инструментальное, в процессе которых были проведены УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез, маммография, биохимический анализ крови, исследование

реологических свойств крови (по показаниям), кольпоскопия, онкоцитология отпечатков мазков шейки матки, аспирационная биопсия эндометрия (по показаниям).

При включении в исследование учитывались и критерии исключения:

1. Наличие выраженных когнитивных нарушений при скрининговой оценке по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog)
2. Наличие психических расстройств, ожирения, сахарного диабета, диагностированной патологии щитовидной железы; в анамнезе черепно-мозговой травмы;
3. Противопоказания к МГТ, к ТкМТ.
4. Индивидуальная непереносимость компонентов препаратов МГТ, либо аппаратной физиотерапии и /или развитие побочных эффектов.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач исследование проводилось в несколько этапов; дизайн на рисунке 1.

На I этапе нашей работы выполнялось проспективное сравнительное исследование с целью изучения особенностей клинических, психофизиологических проявлений эстрогенного дефицита при СПТО и КС. Во время которого был проведен комплексный сравнительный анализ клинических, гормональных, психоэмоциональных изменений, изучение параметров вегетативной регуляции сердечной деятельности, когнитивной функции, расстройства сна и качества жизни у пациенток с СПТО (n=95) и женщин с КС в стадии STRAW+10: +1b, +1c (n=135), а также у женщин с естественной менопаузой без КС в стадии STRAW+10: +1b, +1c (n=40) и у практически здоровых женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода в стадии STRAW+10: -1,-2 (n=30).

На II этапе научной работы мы разрабатывали принципы патогенетически обоснованного подхода к коррекции климактерических расстройств, формулировали алгоритм лечения; выполняли сравнительный анализ эффективности терапии климактерических расстройств у пациенток с СПТО и КС. На данном этапе нами были сформированы следующие группы: основная

группа (n=116), группа сравнения (n=114) и группа контроля (n=70). В группу контроля включены практически здоровые женщины в периоде менопаузального перехода в стадии STRAW+10: -1,-2 (группа контроля I, n=30) и женщины с естественной менопаузой без КС в стадии репродуктивного старения согласно STRAW+10: +1b, +1c (группа контроля II, n=40).

Рисунок 1 - Дизайн исследования

Формирование анализируемых в работе выборок пациенток с климактерическими расстройствами проводилось в режиме стратифицированной рандомизации. Учитывая степень тяжести климактерических расстройств (слабая, умеренная, тяжелая), на первом этапе пациентки и при СПТО, и при КС были распределены (стратифицированы) на 3 группы, затем в каждой из групп была проведена рандомизация (с использованием таблицы случайных чисел) – получены группы – основная и сравнения. Пациентки основной группы получали лечение в соответствии с разработанным, сформулированным нами алгоритмом комплексного лечения климактерических расстройств. В основной группе нами в зависимости от типа менопаузы сформированы две подгруппы: IA, включающая 48 женщин с СПТО и IIA, состоящая из 68 женщин с КС (Рисунок 1).Пациенткам группы сравнения проводилась стандартная терапия согласно шифрам N95.1 Менопаузное и климактерическое состояние у женщины; N95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой. Группа сравнения в зависимости от характера менопаузы включала в себя две подгруппы: IB (женщины с СПТО, n = 47 человек) и IIB (пациентки с КС, n = 67 человек).

Результаты исследования оценивались через 6 и 12 месяцев. В ряде случаев в зависимости от клинической ситуации были выполнены пациентками отдельные визиты в сроки 10 дней от начала терапии, через 1, 3 месяца.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общие клинические и инструментальные методы исследования

При обследовании пациенток использовались традиционные общеклинические методы: измерение артериального давления по методу Короткова на обеих руках, подсчет пульса, термометрия; определение антропометрических параметров; обследование общего и гинекологического статуса. Всем пациенткам при включении в исследование проводилось УЗИ малого таза и молочных желез на ультразвуковом сканере с цветным допплером

фирмы Toshiba SSA-770 Aplio. Исследование щитовидной железы проводилось на ультразвуковой системе GE Voluson E10 BT20 (производство GE Healthcare (Австрия)). Использовался линейный 2D датчик для поверхностных органов с высокой плотностью элементов, универсальным диапазоном частот (частота: 5–10 МГц, апертура: 38 мм). Кольпоскопия выполнялась на кольпоскопе Scaner МК 200, онкоцитологическое исследование мазков шейки матки проводилось с окрашиванием по Папаниколау. Маммография выполнялась на цифровом маммографе высокого класса HologicSelenia (США).

Расчет индекса массы тела осуществлялся следующим образом: масса тела/рост^2 (кг/м^2) [68], нами применена интерпретация согласно классификации, представленной в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация ожирения по ИМТ

Тип массы тела	ИМТ, кг/м^2
Дефицит массы тела	менее 18,5
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9
Избыточная масса тела	25 – 29,9
Ожирение I степени	30 – 34,9
Ожирение II степени	35 – 39,9
Ожирение III степени	более 40

2.2.2. Модифицированный менопаузальный индекс

Модифицированный менопаузальный индекс Купермана в модификации Е.В.Уваровой подсчитывается после заполнения опросника [10, 90, 94] (Таблица 2). Ответы подвергались обсчёту путём сложения баллов за каждый ответ (от 0 за ответ «НЕТ» до 3 за ответ сильной степени интенсивности проявления симптома). Чтобы определить уровень ММИ определялись нейровегетативные, метаболические и психоэмоциональные симптомы. Тяжесть синдрома оценивается как лёгкая, если значение индекса составляет от 12 до 34 баллов, умеренная - от 35 до 58 баллов и выраженная - более 58 баллов (Таблица 3).

Таблица 2 – Модифицированный менопаузальный индекс

Симптомы	Баллы		
	1	2	3
Нейровегетативные			
Повышенное АД мм рт. ст.	150/90	160/100	Более 160/100
Пониженное Ад мм рт. ст	100/70	100/70	90/60
Головные боли	редко	часто	постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Сердцебиение в покое	1-2	1-2	1-2
Непереносимость высокой температуры	+	++	+++
Судороги/онемение	+	++	+++
«Гусиная кожа»	изредка	ночью	всегда
Дермографизм	белый	красный	красный
Сухость кожи	умеренная	кератоз	короста
Потливость	+	++	+++
Отечность	лица слабая	век	постоянно
Аллергия	ринит	крапивница	отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	утром	вечером	постоянно
Нарушение сна	при засыпании	прерывисто	бессонница
Приливы жара/день	менее 10	10-20	более 20
Приступы удушья/неделя	1-2	1-2	1-2
Симпатоадреналовые кризы	1-2	1-2	1-2
Метаболические/эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Дисф. Щитовидной железы	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Гиперплазия мол. желез	диффузия	узловая	ф/аденома
Мышечно-суставные боли	редко	периодически	постоянно
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психоэмоциональные			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Слезливость, возбудимость	+	++	+++
Изменение аппетита	повышение	снижение	потеря
Навязчивые идеи	подозрительность	страхи	суицид
Настроение	лабильное	депрессия	меланхолия
Либидо	угнетение	отсутствие	повышение
Интенсивность проявления синдрома: (+) слабая, (++) средняя, (+++) сильная степень			

Таблица 3 – Оценка степени тяжести менопаузального синдрома

Симптомы, в баллах	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
Нейровегетативные	более 10-20	21-30	более 30
Метаболические	1-7	8-14	более 14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	более 14
Менопаузальный индекс (ММИ)	12-34	35-58	более 58

2.2.3. Лабораторные методы исследования

В лаборатории на базе ООО клиники «Авеста-М» (заведующая Нестерова М.В.), в последующем на базе ООО «Медгард -Саратов» (заведующая Маркова В.Ю.) осуществлялись исследования.

Оценка гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, щитовидной железы проводилась при помощи аппарата «ELECSIS 1010» (Швейцария), используемый при этом метод – метод иммуноэлектрохемолюминесценции. Регистрировались показатели таких гормонов, как фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного гормонов (ТТГ), а также эстрадиола (Е2), прогестерона (П), свободного тироксина (св. Т4).

Гликированный гемоглобин (HbA1c) - определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе TURBOVariant. Нормальными значениями считали цифры <6,1 ммоль/л и ≤6,0% соответственно [112]. Уровень глюкозы определяли на анализаторе «Cobas integra400plus».

В течение ближайших дней (не более 10 суток) всем женщинам с показателями глюкозы натощак ≥6,1 ммоль/л [112] был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением глюкозы в венозной крови натощак и после нагрузки через 2 часа.

Липидный спектр крови оценивался по значениям следующих показателей: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ на анализаторе «Cobas integra400plus». Формула: ИА = (ОХС-ХСЛПВП)/ХСЛПВП [68] использованапри расчете ИА.

2.2.4. Исследование психоэмоционального статуса

В настоящей работе нами использовался тест реактивной и личностной тревожности С.Д. Спилбергера, адаптированный Ю.Л. Ханиным (1976) [7, 64, 66, 68, 82, 107]. В процессе исследования используются два показателя – показатель ситуативной (реактивной) тревожности (СТ) и показатель личностной

тревожности (ЛТ), причем первый свидетельствует о состоянии человека в момент проведения обследования, а второй указывает на психологическое состояние человека, т.е. перманентное состояние тревожности. Имеющиеся в тесте 40 вопросов-умозаключений подразделены на две группы, позволяющие скомплектовать соответственно две шкалы, нацеленные на оценку уровня СТ (с 1 по 20 вопрос-умозаключение) и уровня ЛТ (соответственно с 21 по 40). Интерпретация уровня тревожности согласно итоговым баллам по результатам теста (Ханин Ю.Л., 1976, [99]): менее 30–низкий уровень; 31-44-умеренная, 45 и больше-высокая тревожность.

Шкала депрессии Бека применялась нами для оценки наличия/выраженности, в том числе и в динамике лечения депрессии у пациенток [7, 64, 82, 96]. Участницам исследования была предложена анкета, содержащая 21 вопрос, каждый из которых включает один из типичных симптомов тревоги – будь то телесный либо психический симптом. В каждом пункте опросника пациентки должны были указать количество баллов – от 0 до 3 (уровень проявления симптома): если симптом проявлялся, то балл должен быть наивысший, в противном случае – 0. Полученные результаты помогли определить уровень тревожности. Так, минимальное количество баллов 0 – 9 указывало на отсутствие симптомов; слабо выраженная тревога фиксировалась при 10 – 21 балле, а средняя – при 22 – 35 баллах. В случае если результаты анкеты достигали 36–63 баллов, у пациентки диагностировали высокий уровень депрессии [64, 96].

2.2.5. Оценка когнитивных функций

Современная диагностика когнитивных нарушений согласно регламентирующим документам [7, 39, 64, 100] требует, чтобы жалобы, предъявляемые пациенткой, были обязательно подкреплены данными объективного нейропсихологического исследования.

Скрининговая оценка наличия когнитивных нарушений осуществлялась по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog) [7, 39, 64]. Общий результат

представляет собой сумму результатов двух заданий: «Запоминания слов» и «Рисования часов» и составляет от 0 до 5 баллов. Если набрано менее 3 баллов, это основание предположить выраженные когнитивные нарушения (деменцию) [7, 39, 64, 100].

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal cognitive assessment – MoCA): время проведения примерно 10 минут; максимальный балл 30, 26 баллов считается нормальным, а 25 баллов и менее является признаком когнитивных нарушений [39, 64, 100].

2.2.6. Оценка инсомнии и качества сна

Инсомнию диагностировали на основании общепринятых критериев Международной классификации расстройств сна 3-й версии [64]. Согласно которым инсомния (бессоница) характеризуется наличием трех основных свойств: 1) клиническое проявление синдрома в виде любых нарушений процесса сна – его инициации, поддержания или завершения; 2) жалобы на нарушения сна предъявляются только при возможности уделять сну достаточное количество времени; 3) нарушения сна обязательно сочетаются с нарушением последующего дневного бодрствования [64].

В целях оценки качества ночного сна нами использовался Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI) [64], который заполняется пациенткой и позволяет произвести оценку качества сна на протяжении предыдущего месяца. Согласно интерпретации результатов, полученных при анализе PSQI, суммарное итоговое значение может варьировать в достаточно широком диапазоне баллов, в частности -0-21. В указанном диапазоне значений считается, что величина-минимум, то есть 0 баллов отражает ночной сон как оптимальный, достаточный и комфортный; а вот величина-максимум, в частности 21 – свидетельствует в сторону наличия нарушений. Общепринятым по опроснику PSQI является величина предельного порогового значения в 5 баллов, позволяющая дифференцировать состояния

нарушения со сном на две составляющие: первая – это отсутствие проблем со сном, когда суммарная величина результата PSQI менее 5 баллов; вторая – это наличие, когда суммарная величина результата PSQI либо равна 5, либо более 5 баллов.

2.2.7. Оценка состояния вегетативной нервной системы

Для исследования функционального состояния ВНС нами проводился широко применимый анализ ВСР с расчетом временных и спектральных параметров [3, 10, 68]. Регистрация кардиоинтервалограмм выполнялась на основе электрокардиографии при помощи многоканального электро-энцефалографа ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» с комплектом стандартных датчиков (НПКФ «Медиком-МТД», Россия) в положении лежа. Регистрация сигналов производилась с частотой дискретизации 250 Гц. Для подготовки сигнала к анализу были совершены предварительные действия, в рамках которых следовало исключить выбросы экстрасистол, а также удалить линейный тренд.

Для оценки временных характеристик ВСР нами оценивались следующие показатели: RRNN (мс) - среднее значение продолжительности R-R интервала, обладает наименьшей изменчивостью среди всех показателей сердечного ритма, так как является одним из наиболее гомеостатируемых параметров организма (характеризует гуморальную регуляцию); SDNN (мс) - стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR (отражает суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения); RMSSD (мс) - среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR (показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции).

Все параметры спектрального анализа должны передавать точные значения. В этих целях прибегали к использованию метода численного моделирования с использованием параметрических моделей. Данный метод был разработан в рамках совместного проекта НИИ Кардиологии МЗ РФ (г. Саратов) и «Волготех»

(г. Саратов), с внедрением программного средства «Параметрическое оценивание спектра ВСР» (свидетельство № 044 от 07.06.00). При интерпретации данных использовались стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования параметров ВСР, разработанные рабочей группой Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (1999) [3]. В спектре сердечного ритма, согласно вышеупомянутым международным стандартам, принято выделять три основные спектральные составляющие: очень низкочастотную, низкочастотную и высокочастотную составляющие. Формирование составляющей VLF, Very Low Frequency происходит в период 25 с – 5,5 мин, при этом частотный диапазон составляет 0,002 – 0,04 Гц. Вторая составляющая – LF, Low Frequency – указывает на медленные колебания ритма сердца (10 с), частотный диапазон выше предыдущего и составляет 0,04 – 0,15 Гц. Частотный диапазон третьей составляющей варьируется в пределах 0,15 – 0,4 Гц и формируется из-за появления дыхательных волн. В работе нами использовалась программа оценки вегетативной дисфункции ССС при КС (RU 2015611934) [81]. Согласно классической физиологической интерпретации для коротких участков стационарной записи (малые 5 минутные выборки), высокочастотный компонент спектра ВСР отражает, прежде всего, уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм, низкочастотный компонент - преимущественно симпатические влияния [3]. Амплитуда VLF-компоненты тесно связана с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга, отражает церебральные эрготропные слияния на нижележащие уровни управления [10].

2.2.8. Суточное мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений

Измерения осуществлялись в комбинированном режиме, применяя аускультативный и осциллометрический методы. В отдельных случаях для

верификации данных АД использовали тонометр, что помогало проконтролировать качество полученных результатов. Контроль АД и ЧСС проводился с 9 до 11 часов утра.

СМАД осуществлялось при помощи портативного регистратора BR-102 ("Schiller", Швейцария); специализированная компьютерная программа BR-102 (2000) была использована в целях расшифровки полученных данных.

В зависимости от величины СИ выделяли четыре типа суточных кривых: диппер ("dipper")– СИ АД от 10 до 20%; нон-диппер ("non-dipper") – СИ АД менее 10%; овер-диппер ("over-dipper") – СИ АД более 20%; найт-пикер ("night-peaker") – СИ АД меньше 0% (иными словами, показатель среднего ночного АД является выше показателя среднего дневного АД) [68].

2.2.9. Оценка качества жизни

В настоящем исследовании использован опросник «SF-36 HealthStatusSurvey»-SF-36 (сокращенно).

При ответе на каждый вопрос необходимо выставить баллы в диапазоне от 0 до 100, причем о полном здоровье свидетельствует показатель в 100. Все показатели шкал получают свою оценку, причем более высокий уровень качества жизни соответственно имеет более высокую оценку.

Опросник включает 8 шкал, по которым сгруппированы вопросы. Шкалы направлены на изучение физического и эмоционального благополучия. Шкалы функционирования разбиваются по двум показателям – физическому компоненту здоровья (Physical Health – PH) и психологическому компоненту здоровья (Mental Health – MH), каждый из которых включает по 4 составляющие. Физический компонент складывается из физического и ролевого (определяющим компонентом является физическое) функционирования. Наряду с этим важен и уровень интенсивности боли, показатели общего состояния здоровья. Что касается второго компонента, психологического, то он направлен на изучение психического здоровья, социального и ролевого функционирования (в отличие от

первого, определяющим компонентом является эмоциональное состояние), а также жизненной активности. Все данные пациентка предоставляет самостоятельно, после получения результатов опроса производится их статистическая обработка (Таблица 4).

Таблица 4 – Шкалы опросника SF-36

Шкалы функционирования			Суммарные
1.	PF	Шкала физического функционирования	Физическое здоровье
2.	RF	Шкала ролевого физического функционирования	
3.	BP	Шкала боли	
4.	GH	Шкала общего здоровья	
5.	VT	Шкала жизнеспособности	Психологическое здоровье
6.	SF	Шкала социального функционирования	
7.	RE	Шкала ролевого эмоционального функционирования	
8.	MN	Шкала психического здоровья	

Рассмотрим каждую из 8 шкал более подробно.

1. Физическое функционирование (PhysicalFunctioning – PF)идентифицирует физическое состояние пациентки. Благодаря данной шкале можно оценить уровень, согласно которому ранжируются физические нагрузки, начиная с самообслуживания и заканчивая переносом тяжестей. В случае если у пациентки зафиксированы низкие показатели, то фиксируется зависимость физической активности от состояния здоровья.

2. Ролевое функционирование (Role-Physical Functioning – RP) напрямую зависит от физического состояния организма, которое оказывает значительное влияние на ту деятельность, которую совершает пациентка ежедневно. Соответственно, как и в предыдущей шкале, если показатели физической активности низкие, то они влияют на общее состояние пациентки – ее повседневная деятельность не полнофункциональна.

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP) – еще один показатель, сдерживающий деятельность пациентки, препятствующий осуществлению работы любого характера. Болевые симптомы, а, следовательно, зарегистрированные низкие показатели, препятствуют проявлению любой физической активности.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH). Отвечая на вопросы, выставляя баллы, пациентка сама определяет уровень функциональности своего организма, состояние своего здоровья. Эти данные способствуют правильно подобранному лечению. Самооценка состояния здоровья пациентки зависит от баллов – чем они ниже, тем ниже и самооценка, соответственно.

5. Жизненная активность (Vitality – VT) оценивается по двум полюсам – «полный сил и энергии» – «обессиленный». Полученные низкие результаты– свидетельства утомленности, низкого уровня энергии, активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) оказывает в случаях снижения значимое влияние на ограничение социальной активности. Об ухудшении физического и эмоционального состояния свидетельствуют низкие показатели, в связи с чем нарушаются повседневные контакты пациентки.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE). Эмоциональный фон может стать препятствием для осуществления какой-либо деятельности. Неудовлетворительное качество выполненной работы, ограниченность в реализации какой-либо деятельности становятся следствием сниженного уровня эмоционального состояния, о чем говорят низкие баллы.

8. Психическое здоровье (MentalHealth – MH) является свидетельством душевного состояния: настроения, эмоциональных вызовов – депрессии, тревоги, всплеском положительных эмоций. В случае если у пациентки зарегистрированы незначительные баллы, то степень психического состояния оценивается как неблагополучное.

2.2.10. Методы статистической обработки полученных результатов

Все полученные данные проходили статистическую обработку, которая осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 8.0» [16].

Проверка гипотезы на нормальность исходных данных выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели,

имеющие нормальное распределение, представляли в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). Количественные данные для выборок представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона [25%, 75%]. При оценке качественных показателей вычислялись абсолютные и относительные частоты наблюдений (n, %).

При нормальном распределении количественных переменных двух связных выборок был использован t – критерий Стьюдента для связных выборок. При нормальном распределении количественных переменных двух несвязных выборок был использован t – критерий Стьюдента для несвязных выборок. В случаях ненормального распределения количественных переменных двух несвязных выборок был применен U-критерий Манна-Уитни. При ненормальном распределении количественных переменных двух связных выборок - Т-критерий Вилкоксона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Различия между качественными параметрами оценивали по критерию $\chi 2$ Фишера (статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия хи-квадрат Пирсона.

Для выявления и оценки тесноты связи между рядами количественных сопоставляемых показателей, в работе нами рассчитан коэффициент корреляции Спирмена и использована шкала Чеддока с полуколичественной градацией степени корреляции от уровня очень слабой (менее 0,3), далее умеренной (0,3 – до 0,5), заметной (0,5 – до 0,7), высокой (0,7 – до 0,9) и весьма высокой (более 0,9).

Для сравнительной оценки в исследуемых группах частоты выявления конкретного исхода рассчитывался статический параметр - отношение шансов и относительный риск (ОР) с определением 95% доверительного интервала.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН ПРИ СИНДРОМЕ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИИ, КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

3.1. Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных у пациенток при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Возраст пациенток с СПТО составил 47,9±2,2 лет (от 44 до 50 лет), с КС - 53,6±1,7 года (от 49 до 56 лет) (p=0,04); в среднем хирургическая менопауза наступила в 46,2±1,1 лет, естественная – в 51,8±1,5 год (p=0,01); длительность эстрогенодефицита у женщин с СПТО и КС составила 2,8±0,9 года (p>0,05).

В исследование согласно критериям включения входили пациентки с двусторонней овариоэктомией с/без гистерэктомии. Так из 95 прооперированных женщин 56 (58,9%) перенесли гистерэктомию с придатками, 39 пациенток (41,1%) - двустороннюю овариоэктомию без гистерэктомии. Причинами оперативного вмешательства служили следующие заболевания: тубоовариальные образования – в 17 случаях (17,9%), миома матки – в 25 (26,3%) случаях, доброкачественные опухоли яичников – в 14 (14,7%) случаях; у 39 (41,1%) пациенток отмечались различные сочетания данных нозологических форм. В работу не включались случаи оперативных вмешательств, в которых показаниями к их выполнению служили злокачественные новообразования.

Изучение особенностей репродуктивного анамнеза по большинству рассматриваемых признаков не выявила значимых различий. Так, в анамнезе беременности возникали у 91 (95,8%) пациенток с СПТО и у 133 (98,5%) женщин с КС (p=0,21), роды – у 89 (93,7%) и у 130 (96,3%) женщин соответственно (p=0,36). Однако в акушерско-гинекологическом анамнезе среди пациенток с СПТО в 1,1 раз чаще (p=0,042) имело место выполнение более одного

медицинского прерывания беременности (аборты): у женщин с СПТО в 86 (90,5%) случаях, с КС – в 109 (80,7%) случаях.

Сведения по перенесенным гинекологическим заболеваниям, установленные в ходе подробного изучения данных гинекологического анамнеза среди пациенток с СПТО и КС, представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Гинекологическая заболеваемость у пациенток с СПТО и КС в анамнезе

Параметры	Пациентки с СПТО (n=95)		Пациентки с КС (n=135)		p^{1-2}
	1		2		
	n	%	n	%	
Нарушения менструального цикла	62	65,3	49	36,3	<0,001
Миома матки	59	62,1	28	20,7	0,01
Бесплодие	18	18,9	14	10,4	0,07
Доброкачественные опухоли яичников	24	25,3	13	9,6	0,01
Воспалительные заболевания придатков матки	77	81,1	92	68,2	0,03
Гиперплазия эндометрия без атипии	25	26,3	40	29,6	0,08
Гиперплазия эндометрия сатипией	59	62,1	15	11,1	<0,001
Вагиниты специфические	18	18,9	16	11,9	0,07
Вагиниты неспецифические	67	70,5	80	59,3	0,06
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени	42	44,2	64	47,4	0,08
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-3 степени	46	48,4	47	34,8	0,04

Соответственно полученным данным в анамнезе у женщин с СПТО значимо чаще выявлялись следующие гинекологические нозологии: гиперпластические

процессы эндометрия, миома матки, доброкачественные опухоли яичников, воспалительные заболевания придатков матки, которые в основном и обусловили выполнение у них оперативного вмешательства [23, 24].

При анализе анамнестических данных касательно менструальной функции у рассматриваемой нами категории пациенток выявлены следующие особенности: своевременное менархе отмечалось у 111 (82,2%) женщин с КС и у 79 (83,2%) с СПТО (p=0,85); позднее менархе – у 24 (17,8%) и у 16 (16,8%) с соответственно (p=0,85). Статистически значимые различия были установлены в нарушении становления ритма менструаций (анамнестически установлено у 51 (53,7%) пациенток с СПТО и у 34 (25,2%) с КС (p<0,001)), а также в нарушениях менструальной функции в репродуктивном периоде (анамнестически установлено у 62 (65,3%) пациенток с СПТО и у 49 (36,3%) с КС (p<0,001).

Согласно результатам расчета ростово-весовых показателей у женщин как при хирургической, так и при естественной менопаузе преобладала избыточная масса тела; у женщин с СПТО в отличие от пациенток с КС отмечалось более высокое значение индекса ОТ/ОБ (p=0,03). Подробно антропометрическая характеристика женщин проведена нами в главе 4.2.1.2. настоящей работы.

На момент обследования в партнерских отношениях (зарегистрированный брак, гражданский брак) находились 66 (69,5%) респонденток с хирургической постменопаузой и 92 (68,1%) с естественной (p=0,83); одинокими являлись соответственно - 29 (30,5%) и 43 (31,9%) женщин (p=0,83).

Распределение респонденток по уровню образования продемонстрировало, что высшее образование имели 51 (53,7%) женщина с СПТО и 63 (46,7%) пациентки с КС (p=0,30); среднее - 44 (46,3%) и 72 (53,3%) женщины соответственно (p=0,30).

По характеру профессиональной занятости все женщины, согласно критериям включения, были заняты интеллектуальным трудом [54, 69].

3.2. Сравнительная характеристика клинических симптомов и степени тяжести менопаузальных расстройств у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Частота встречаемости отдельных жалоб со стороны пациенток как при СПТО, так и при КС представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнительная характеристикаменопаузальных симптомов у пациенток при СПТО и КС

Показатели	Пациентки с СПТО (n=95)		Пациентки с КС (n=135)		p^{1-2}
	n	%	n	%	
Нейровегетативные симптомы					
Повышенное АД	21	22,1	26	19,3	0,59
Пониженное АД	14	14,7	16	11,9	0,52
Головные боли	85	89,5	76	56,3	<0,001
Вестибулопатии	77	81,1	75	55,6	<0,001
Сердцебиение в покое	47	49,5	64	47,4	0,76
Непереносимость высокой температуры	91	95,8	129	95,6	0,93
Судороги/онемение	52	54,7	76	56,3	0,81
Чувство "ползания мурашек", «гусиная кожа» /ознобы/ зябкость	80	84,2	97	71,9	0,03
Сухость кожи	63	66,3	118	87,4	<0,001
Потливость	92	96,8	130	96,3	0,82
Отечность, наклонность к отекам	51	53,7	88	65,2	0,08
Повышенная возбудимость	93	97,9	129	95,6	0,34
Сонливость	67	70,5	88	65,2	0,39
Нарушение сна	94	98,9	133	98,5	0,77
Приливы жара	95	100,0	135	100,0	1,0
Приступы удушья	23	24,2	18	13,3	0,03
Симпатоадреналовые кризы	0	-	0	-	-
Метаболические/эндокринные симптомы					
Ожирение	0	-	0	-	-
Изменения щитовидной железы	7	7,4	9	6,7	0,84
Сахарный диабет	0	-	0	-	-
Дисгормональная гиперплазия молочных желез	6	6,3	11	8,1	0,61
Жажда	5	5,3	7	5,2	0,98
Вульвовагинальная атрофия	45	47,4	74	54,8	0,04

Продолжение таблицы 6

Боли/дискомфорт в суставах, мышцах	31	32,6	67	49,6	0,01
Психоэмоциональные симптомы					
Утомляемость, снижение работоспособности	94	98,9	132	97,8	0,51
Снижение памяти/внимательности, рассеяность	86	90,5	125	92,6	0,58
Раздражительность, вспыльчивость	88	92,6	124	91,9	0,83
Слезливость/плаксивость	85	89,5	101	74,8	0,01
Расстройства аппетита	61	64,2	59	43,7	0,01
Навязчивые идеи/состояния/действия	21	22,1	34	25,2	0,59
Беспричинная смена настроения	66	69,5	61	45,2	<0,001
Снижение либидо	86	90,5	92	68,1	<0,001

Нейровегетативные симптомы менопаузального синдрома отмечались у всех пациенток рассматриваемых нами групп, при этом, согласно полученным результатам, тяжесть этих нарушений зависела от типа менопаузы (Риснок 2).

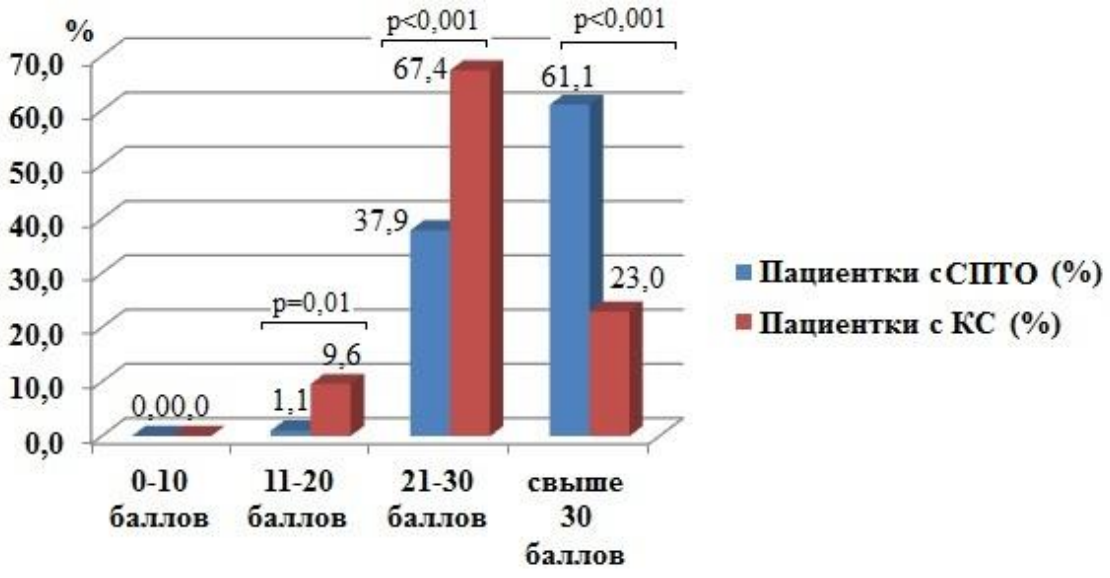


Рисунок 2 - Частота и степень выраженности нейровегетативных симптомов

У пациенток с СПТО нейровегетативные симптомы были выражены в тяжелой форме у 58 женщин (61,1%), в умеренной форме - у 36 (37,9%), в слабой

форме - у 1 (1,1%), в то время как у пациенток при КС тяжелые формы отмечались у 31 женщины (23%), умеренные - у 91 (67,4%) и слабые - у 13 (9,6%) (соответственно p<0,001, p<0,001, p=0,01; Рисунок 2).

Симптомы метаболического характера отмечались у всех пациенток рассматриваемых нами групп, при этом нами отмечено превалирование слабых степеней тяжести, а также отсутствие тяжелых степеней во всех случаях наблюдения вне зависимости от типа менопаузы (Рисунок 3). Очевидно, что полученный факт можно объяснить стадией ранней постменопаузы (2,8±0,9 лет в обеих группах, p>0,05), в котором находились включенные в исследование пациентки. Напоминаем, чтобы определить уровень ММИ определялись нейровегетативные, обменно-эндокринные (метаболические) и психоэмоциональные симптомы. Слабые степени обменно-эндокринных (метаболических) симптомов в случаях СПТО выявлены у 88 женщин (92,6%), в случаях КС - у 110 (81,5%); умеренные степени - у 7 (7,4%) и у 25 (18,5%) женщин (соответственно p=0,02, p=0,02; Рисунок 3).

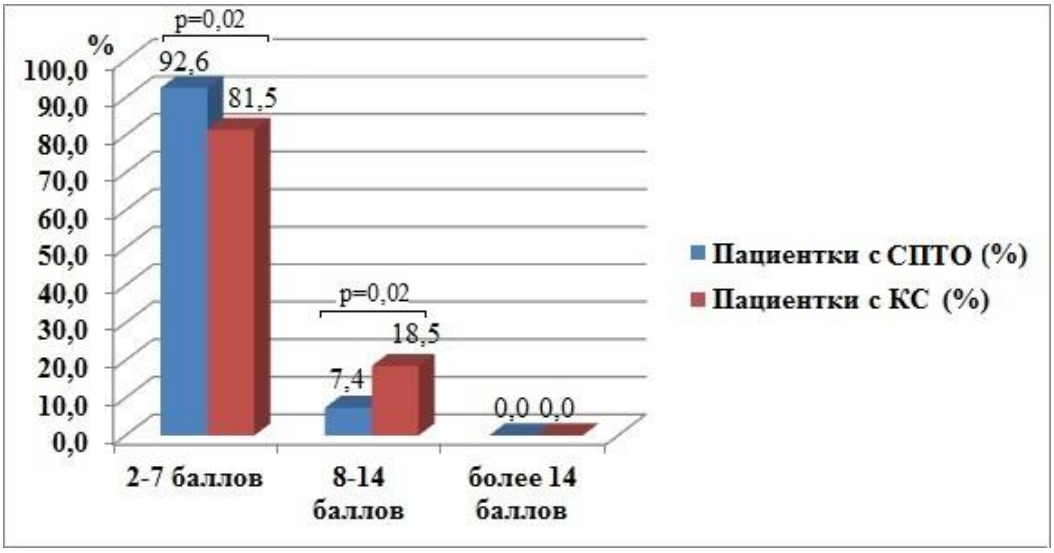


Рисунок 3 - Частота и степень выраженности метаболических симптомов

Психоэмоциональные симптомы отмечались также у всех пациенток рассматриваемых нами групп, тяжесть которых зависела от типа менопаузы (Рисунок 4). Так, у пациенток при СПТО психоэмоциональные симптомы

тяжелой степени отмечались у 61 женщины (64,2%), умеренной степени - у 32 (33,7%), слабой степени - у 2 (2,1%), в то время как у пациенток при КС тяжелые степени отмечались у 11 женщин (8,1%), умеренные - у 93 (68,9%) и слабые - у 31 (23%) (соответственно p<0,001 во всех случаях; Рисунок 4).

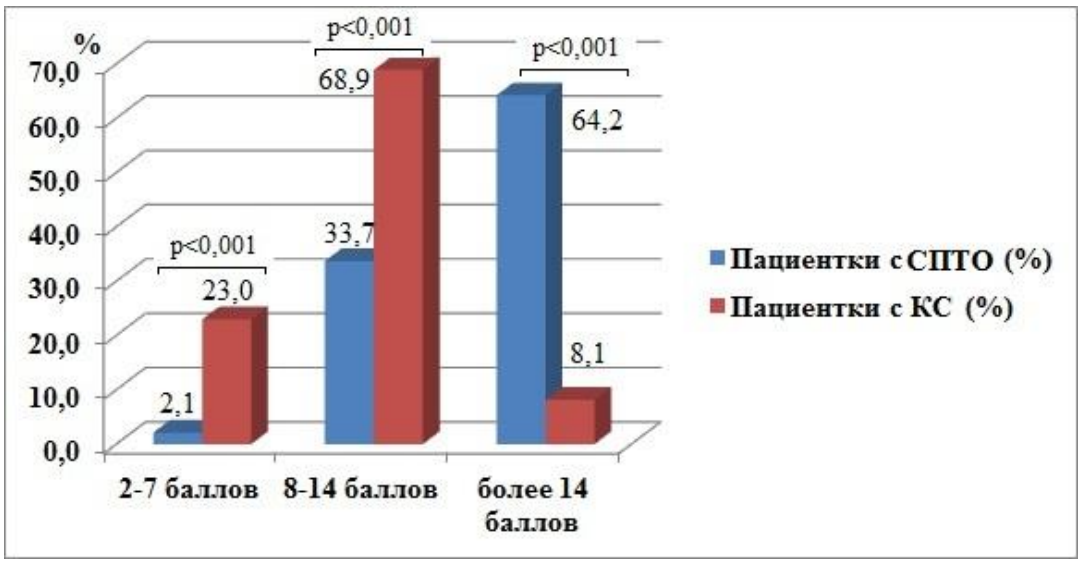


Рисунок 4 - Частота и степень выраженности психоэмоциональных симптомов

Таблица 7 - Сравнительная характеристика модифицированного менопаузального индекса у пациенток при СПТО и КС

Показатели	Пациентки с СПТО (n=95)			Пациентки с КС (n=135)			p^{1-2}	p^{3-4}
	n	%	ММИ, баллы M (SD)	n	%	ММИ, баллы M (SD)		
	1		3	2		4		
12-34 баллов	5	5,3	29,6 (2,7)	20	14,8	21,2(3,1)	0,02	0,04
35-58 баллов	63	66,3	51,2 (3,3)	92	68,1	41,3 (3,5)	0,78	0,04
более/равно 58 баллов	27	28,4	67,7 (2,9)	23	17,0	60,1 (2,4)	0,04	0,04

Суммарная оценка степени выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных (метаболических) и психоэмоциональных симптомов проводилась по балльной системе с расчетом ММИ (Таблица 7). У женщин с СПТО преобладали умеренные формы климактерических расстройств (в 66,3% случаев) со средними значениями ММИ 51,2 (3,3) баллов, тяжелые формы встречались у 27 (28,4%) женщин с ММИ 67,7 (2,9) баллов, реже наблюдались слабые формы – в

5,3% случаев со средним ММИ 29,6 (2,7) баллов. При КС у женщин также преобладали умеренные формы климактерических расстройств (в 68,1% случаев) однако значение ММИ было достоверно чем у женщин при СПТО и составило 41,3 (3,5) балл (p=0,04). По сравнению с пациентками с СПТО у женщин с КС достоверно реже (p=0,04) отмечались тяжелые варианты течения климактерических расстройств (у 23 (17%) женщин с ММИ 60,1 (2,4) баллов) и чаще (p=0,02) встречались слабые формы – в 14,8% случаев со средним ММИ 21,2 (3,1) баллов.

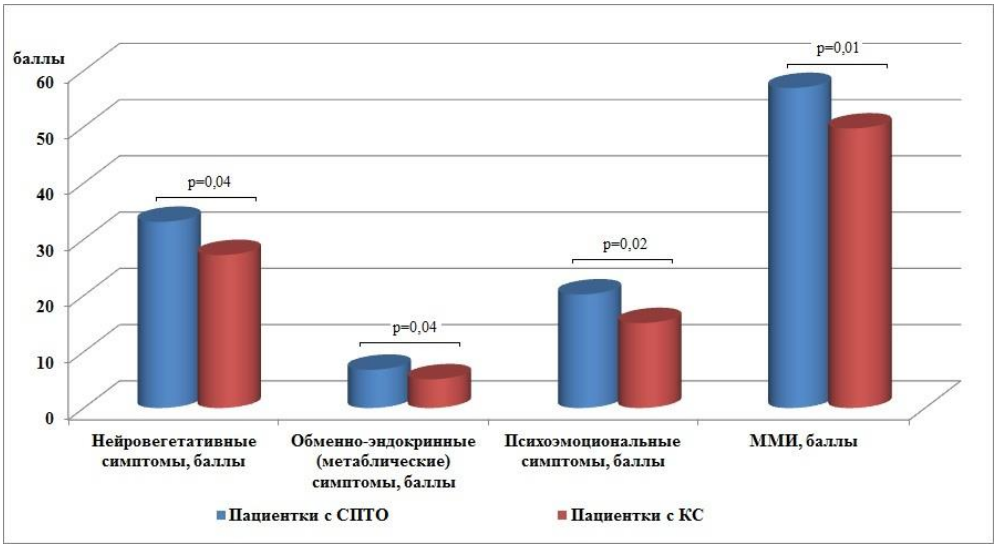


Рисунок 5 - Средние значения модифицированного менопаузального индекса, психоэмоциональных, нейровегетативных, метаболических симптомов

Нами рассчитаны средние значения общего ММИ (Рисунок 5). Так, средние значения общего ММИ соответствовали умеренной тяжести течения климактерических расстройств, однако значения анализируемого показателя имели статистически значимые различия: так у женщин при СПТО ММИ составил – 56,9(1,7) баллов, в то время как при КС – 49,7(2,1) баллов (p=0,01).

Анализ полного симптомокомплекса климактерических расстройств по данным ММИ продемонстрировал преобладание психоэмоционального синдрома тяжелой степени (среднее значение у женщин при СПТО – 20,2(1,9) баллов, умеренной при КС – 13,6(0,9) балл (p=0,02), отсутствие тяжелыхстепеней обменно-эндокринных нарушений (среднее значение анализируемого показателя

у женщин при СПТО – 6,8(0,7) баллов, при КС – 5,1(0,4) балла (p=0,04)), наличие тяжелой степени нейровегетативного синдрома у пациенток при СПТО (среднее значение анализируемого показателя – 33,1(2,1) балл) и умеренной степени тяжести нейровегетативного синдрома у женщин при КС (среднее значение анализируемого показателя составило – 27,2(1,9) баллов, p=0,04).

3.3. Оценка качества жизни и изучение конструктивной валидности опросника Health Status Survey (SF-36) для женщин с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

Для осуществления задач настоящего исследования в целях оценки приемлемости использования опросника SF-36 не только у женщин, находящихся в естественной менопаузе (группа контроля II), и у женщин с КС, но и у пациенток с СПТО возникает необходимость оценки его конструктивной валидности.

На практике конструктивная валидность выражается в выполнении условий наличия статистической зависимости (скоррелированности) тестовых показателей, которые в свою очередь направлены на измерение изучаемых «конструктов». Для оценки конструктивной валидности был проведен анализ корреляций между исследуемыми шкалами опросника и баллами оценки тяжести климактерических расстройств по индексу Купермана, результаты в таблице 8

У пациенток как с КС, так и с СПТО прослеживалась обратная отрицательная корреляция от умеренной до высокой степени между баллами всех шкал опросника SF-36 и тяжестью климактерических расстройств, причем как отдельных симптомов ММИ (нейровегетативных (Рисунок 6), метаболических (Рисунок 7), психоэмоциональных (Рисунок 8)), так и суммарного модифицированного менопаузального индекса (Рисунок 9).

Таблица 8 - Определение корреляций между баллами качества жизни и модифицированного менопаузального индекса, а также психоэмоциональных, нейровегетативных, метаболических симптомов ММИ при синдроме после тотальной овариэктомии и при климактерическом синдроме

Параметры	Нейровегетативные симптомы		Метаболические симптомы		Психоэмоциональные симптомы		ММИ	
	СПТО	КС	СПТО	КС	СПТО	КС	СПТО	КС
PF: физическое функционирование	-0,42	-0,41	-0,31	-0,23	-0,57#	-0,44	-0,48	-0,46
RP: ролевое физическое функционирование	-0,51#	-0,44	-0,27	-0,24	-0,48	-0,42	-0,46	-0,46
BP: шкала боли	-0,42	-0,37	-0,31	-0,27	-0,44	-0,35	-0,41	-0,36
GH: общее состояние здоровья	-0,67#	-0,59#	-0,35	-0,32	-0,65#	-0,55#	-0,61#	-0,57#
VT: шкала жизнеспособности	-0,77##	-0,68#	-0,36	-0,31	-0,78##	-0,73##	-0,74##	-0,71##
SF: социальное функционирование	-0,72##	-0,65#	-0,26	-0,24	-0,79##	-0,68#	-0,72##	-0,67#
RE: ролевое эмоциональное функционирование	-0,72##	-0,64#	-0,41	-0,41	-0,74##	-0,67#	-0,71##	-0,65#
MH: Психологическое здоровье	-0,75##	-0,68#	-0,34	-0,31	-0,78##	-0,73##	-0,76##	-0,72##
PHs: физический компонент здоровья (суммарный)	-0,66#	-0,63#	-0,35	-0,32	-0,64#	-0,62#	-0,63#	-0,61#
MHs: психологический компонент здоровья (суммарный)	-0,78##	-0,69#	-0,53#	-0,46	-0,81##	-0,74##	-0,76##	-0,72##
Примечание: # - заметная степень корреляции; ## - высокая степень корреляции								

Полученные результаты позволяют заключить, что чем тяжелее клинические проявления климактерических расстройств, тем ниже уровень качества жизни у женщин и с СПТО, и с КС. Мы можем говорить о конструктивной валидности опросника SF-36 для женщин и с СПТО и КС. Наши сведения подтверждают результаты Е.Б. Рудаковой, И.В. Бесман (2008) о наличии конструктивной валидности SF-36 для женщин с КС [89], наряду с этим впервые демонстрируют наличие конструктивной валидности SF-36 для женщин с СПТО.

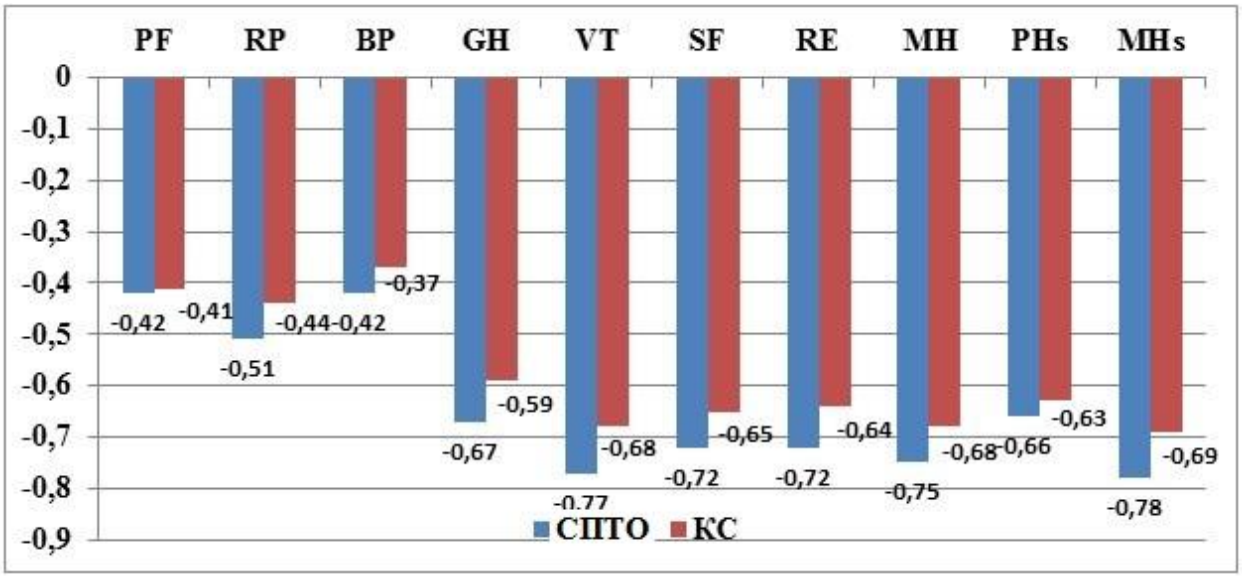


Рисунок 6 - Корреляция между показателями тяжести нейровегетативных симптомов ММИ и баллами опросника SF-36

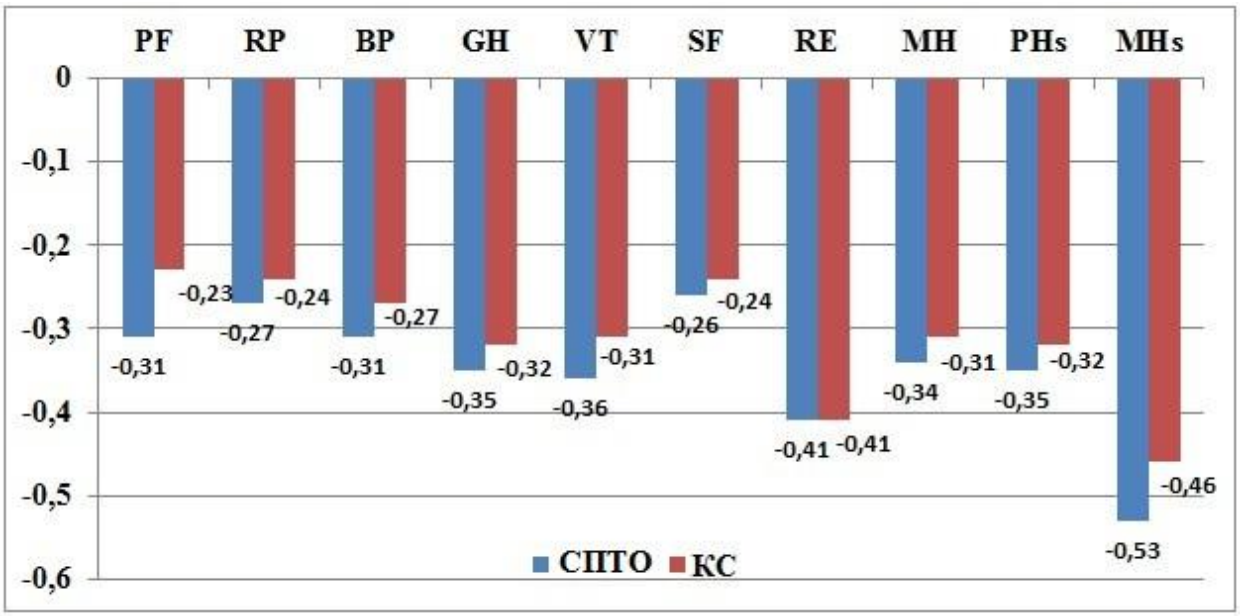


Рисунок 7 - Корреляция между показателями тяжести метаболических симптомов ММИ и баллами опросника SF-36

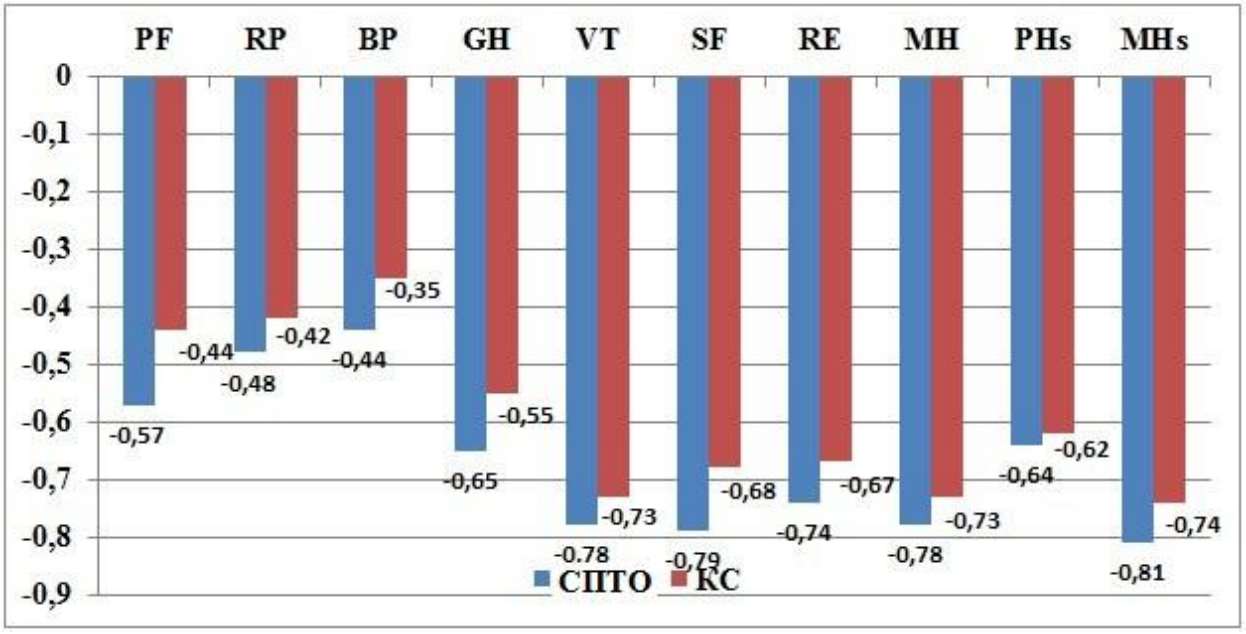


Рисунок 8 - Корреляция между показателями тяжести психоэмоциональных симптомов ММИ и баллами опросника SF-36

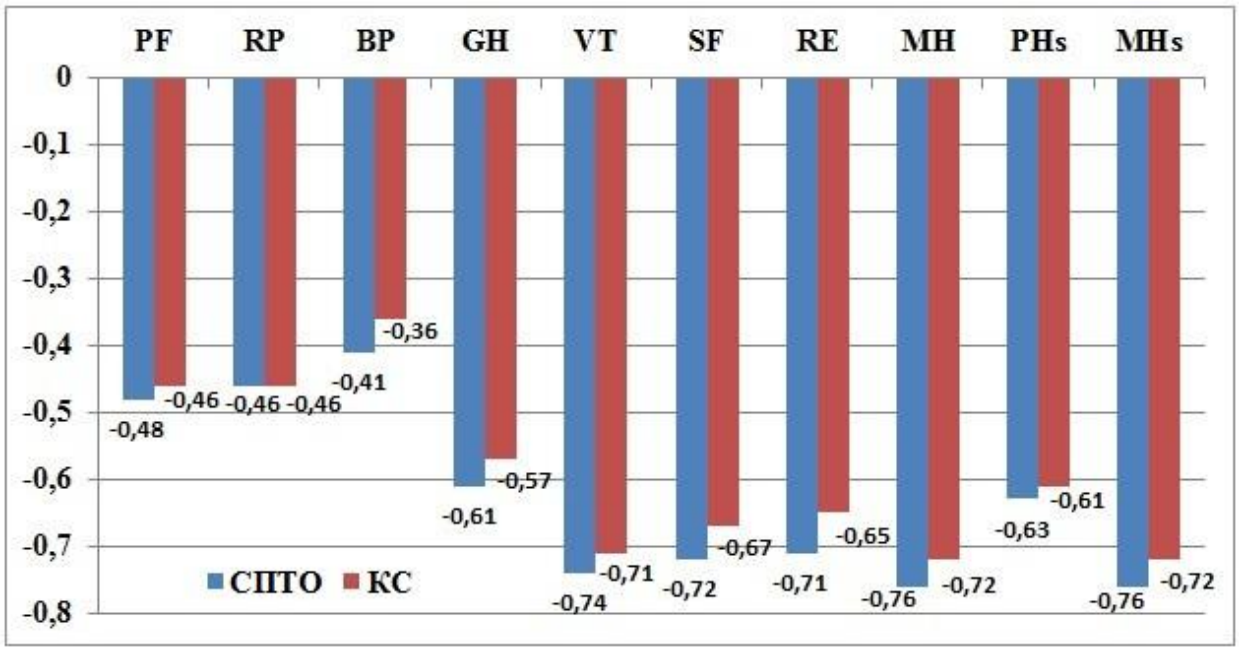


Рисунок 9 - Корреляция между показателями степени тяжести модифицированного менопаузального индекса и баллами опросника SF-36

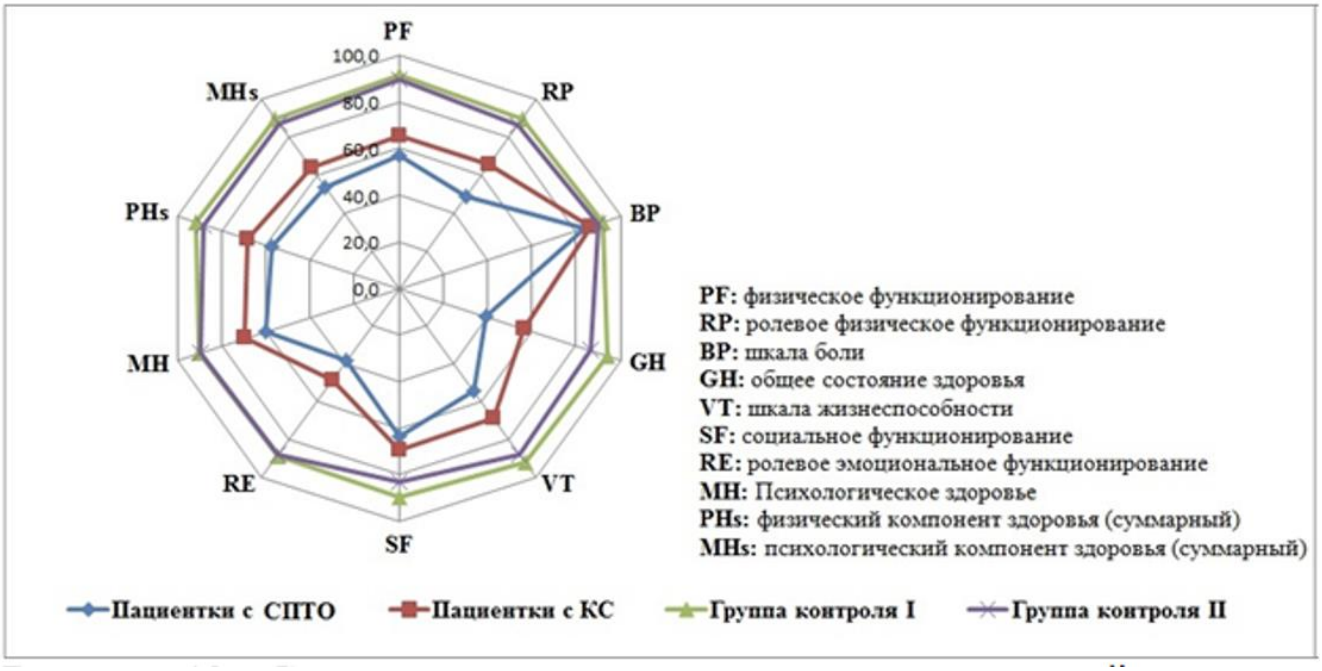
Акцентировать внимание хочется на то, что единых критериев и стандартных норм при трактовке качества жизни не существует. Общепринятым является подход, при котором определяется условная норма качества жизни и в дальнейшем представляется возможным проводить сравнение с этим показателем. В связи с вышесказанным, нами проведен анализ качества жизни по шкалам опросника SF-36 (Таблица 9).

Таблица 9 - Оценка качества жизни женщин рассматриваемых нами групп при первичном обследовании

	Пациентки с климактерическими расстройствами		Пациентки без климактерических расстройств	
Показатели	Пациентки с СПТО (n=95)	Пациентки с КС (n=135)	Гр. контроля I (n=30)	Гр. контроля II (n=40)
Физическое здоровье				
PF: физическое функционирование	51,8 [38,6; 62,2]$^{*\,\#\#}$	66,4[51,8; 82,4]$^{\#\,**}$	91,5 [78,2; 100]	89,3 [70,6; 100]
RP: ролевое физическое функционирование	45,9 [28,3; 64,4]$^{*\,\#\#}$	65,3 [49,9; 88,7]$^{\#**}$	90,0 [72,2; 100]	87,0 [69,8; 100]
BP: шкала боли	83,8 [79,6; 90,6]	86,5 [80,3; 94,8]	91,8 [89,2; 100]	90,0 [86,8;98,2]
GH: общее состояние здоровья	39,4 [26,7; 49,6]$^{*\,\#\#}$	56,3 [39,2; 63,8]$^{\#**}$	94,2 [87,4; 96,7]	86,4 [70,2;90,4]
Психологическое здоровье				
VT: шкала жизнеспособности	54,3 [38,1; 73,2]$^{*\,\#\#}$	68,9 [44,1; 77,8]$^{\#}$	92,2 [89,8; 100]	88,2 [76,3;96,3]
SF: социальное функционирование	63,4 [50,1; 82,4]$^{*\,\#\#}$	69,2 [57,3; 86,9]$^{\#}$	89,3 [76,6; 100]	83,1 [69,2; 100]
RE: ролевое эмоциональное функционирование	37,9 [26,3; 66,1]$^{*\,\#\#}$	48,8 [38,3; 83,4]$^{\#**}$	88,6 [77,8; 100]	87,9 [56,8;92,2]
MH: Психологическое здоровье	59,8 [49,7; 84,3]$^{*\,\#\#}$	69,4 [50,3; 88,8]$^{\#}$	90,2 [78,3; 96,4]	89,6 [69,6;92,1]
Суммарные измерения				
PHs: физический компонент здоровья (суммарный)	55,2 [27,6; 67,7]$^{*\#\#}$	68,6 [49,3; 83,5]$^{\#**}$	91,9 [81,3; 99,5]	88,2 [74,3;97,6]
MHs: психологический компонент здоровья (суммарный)	53,9 [42,9; 76,7]$^{*\#\#}$	64,1 [47,3; 84,5]$^{\#}$	90,1 [80,3; 97,6]	87,4 [67,3;95,4]

Примечание: ***** - $p<0,05$, достоверные различия между группой контроля I и группой пациенток с КР при СПТО ; **#** - $p<0,05$, достоверные различия между группой контроля II и группой пациенток с КР при КС; **##** - $p<0,05$, достоверные различия между группой контроля II и группой пациенток с КР при СПТО; ****** - $p<0,05$, достоверные различия между группой пациенток с КР при СПТО и пациенток с КР при КС

У пациенток с климактерическими расстройствами как при СПТО, так и при КС нами установлено понижение относительно групп контроля параметров как отдельных SF-36-шкал (за исключением «шкалы-боли»), так и суммарных (компоненты физического, психического здоровья) шкал (Рисунок 10).



Примечание: Диаграмма построена по медианам, полученных показателей качества жизни у женщин рассматриваемых групп (Таблица 9)

Рисунок 10 – Сравнительная характеристика показателей качества жизни пошкале опросника SF – 36

Снижение значения суммарного физического компонента у женщин отмечалось как в случаях СПТО, так и КС при сравнении с соответствующими группами контроля (Таблица 9, Рисунок 10). При этом хотелось бы акцентировать внимание на то, что наибольшее снижение из всех показателей компонента «физического здоровья, Physical Health – PH» отмечалось у параметра «общее состояние здоровья», которое при СПТО составило 39,4 [26,7; 49,6] баллов, при КС - 56,3 [39,2; 63,8] баллов ($p<0,05$). Стоит заметить, что на качество жизни при СПТО и КС мало влиял уровень шкалы боли (BP, Bodily pain), этот показатель не имел статистически значимых отличий с аналогичными параметрами в контрольных группах, характеризовался высокими значениями: в случаях СПТО – 83,8 [79,6; 90,6] баллов, КС – 86,5 [80,3; 94,8] баллов.

У женщин с СПТО параметры физического функционирования (шкала PF) ниже аналогичных значений при КС (p=0,04); известно, что снижение данного показателя свидетельствует о зависимости физической активности от состояния здоровья. Следовательно, данная взаимосвязь более выражено отмечалась у женщин при СПТО. Повседневная деятельность у женщин при СПТО в отличие от женщин с КС характеризовалась снижением своей полнофункциональности, исходя из полученных достоверно более низких значений параметра RP - ролевого физического функционирования (p=0,04).Согласно полученным нами результатам у пациенток с СПТО и КС отмечалось снижение суммарного психологического компонента, что сопровождалось значительным нарушением ролевого эмоционального функционирования (RE). При этом снижение параметра RE у женщин при СПТО было более существенным (до 37,9 [26,3; 66,1] баллов) в отличие от женщин с КС (48,8 [38,3; 83,4] (p=0,04)). Следовательно, для женщин при СПТО более характерным, чем при КС являлось сдерживающее влияние сниженного эмоционального фона на осуществление какой-либо деятельности.

Принято считать, что качество жизни представляет собой субъективную интегральную характеристику не только физического, эмоционального, психологического, но и социального функционирования. У пациенток с климактерическими расстройствами как при СПТО, так и при КС отмечалось значительное снижение значений социального функционирования относительно групп контроля (гр. контроляI, гр. контроля II),однако статистически значимых различий по шкале SF среди пациенток с СПТО и КС нами не установлено (p=0,84). Таким образом, у женщин при СПТО и КС в равной степени отмечается снижение социальной активности, что характеризуется возможным ограничением повседневных контактов и нарушением межличностного взаимодействия.

Суммарные значения физического компонента здоровья (шкала PHs) у пациенток при СПТО ниже, чем у женщин при КС (p=0,04), в то время как суммарные значения психологического компонента здоровья (шкала MHs) не характеризовались значимыми различиями среди пациенток с СПТО и КС (p=0,65).

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

4.1. Изучение клинических параметров, снижающих качество жизни женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

4.1.1. Сравнительная оценка менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами со снижением качества жизни в случаях синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома

На сегодняшний день большинством исследователей признается, что оценка своего состояния, осуществленная самой пациенткой, часто не совпадает с оценкой состояния, произведенной врачом. Одной из важнейших задач нашего исследования являлось выявление факторов, ассоциированных со стороны самих женщин с наибольшим отрицательным влиянием на их качество жизни, что позволит сформулировать «портрет женщины с климактерическими расстройствами в ранней постменопаузе» при различных типах менопаузы. В таблице 10 нами представлены данные по частоте встречаемости менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами со снижением качества жизни, в зависимости от характера менопаузы. При этом более 65% респонденток сообщили о наличии одновременно трех или более подобных симптомов.. Выделение одномоментно более трех симптомов, ассоциированных субъективно со снижением качества жизни достоверно чаще встречалось у женщин при СПТО (у 67 (70,5%) человек), чем при КС (у 85 (63%) женщин) ($p<0,05$).

Заслуживает внимания и характеристика жалоб (симптомов), которые женщины указывали в качестве наиболее значимых факторов снижения качества жизни при СПТО и КС. Так, наиболее частым субъективным симптомом, ухудшающим качество жизни, являлись приливы (Таблица 10). При этом частота

выявления приливов у женщин с СПТО была выше (в 72,6% случаев), чем при КС (в 63,7 % случаев, $p<0,05$).

Второй по частоте среди жалоб, ассоциированных пациентками со снижением качества жизни при патологическом климактерии, явилось указание на снижение памяти, концентрации, внимания (Таблица 10). При этом снижение памяти, внимания встречалось практически с одинаковой частотой в случаях СПТО (в 63,2% случаев), либо КС (в 62,2% случаев, $p>0,05$). Данный факт, по нашему мнению, заслуживает особого внимания и изучение данного вопроса мы более детально проведем в последующих главах настоящей работы.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика частоты встречаемости менопаузальных симптомов, субъективно ассоциированных женщинами со снижением качества жизни

Симптомы	СПТО (n=95)		КС (n=135)	
	n	%	n	%
приливы	69	72,6*	86	63,7
снижение памяти, концентрации, внимания	60	63,2	84	62,2
тревога, беспокойство	59	62,1*	75	55,6
раздражительность	49	51,6	67	49,6
колебания настроения	57	60,0*	72	53,3
головные боли	31	32,6	32	23,7
проблемы со сном	56	58,9	74	54,8
увеличение веса	25	26,3*	30	22,2
вагинальная сухость	37	38,9	57	42,2
недержание мочи	21	22,1*	40	29,6
снижение интереса к сексу	55	57,9*	66	48,9
Примечание: * - $p<0,05$, достоверные различия параметра между группой пациенток с СПТО и пациенток с КС				

Остальные выделенные пациентками симптомы, приводящие к снижению качества жизни в случае СПТО, в порядке убывания частоты их встречаемости были следующими: тревога, беспокойство (в 62,1%), колебания настроения (в 60,0%), проблемы со сном (в 58,9%), снижение интереса к сексу (в 57,9%), раздражительность (в 51,6%), вагинальная сухость (в 38,9%), головные боли (в 32,6%), увеличение веса (в 26,3%), недержание мочи (в 22,1%) [4, 108].

При КС жалобы, ассоциированные пациентками со снижением качества жизни, с третьего места по частоте встречаемости в порядке убывания распределились следующим образом: тревога, беспокойство (в 55,6%), проблемы со сном (в 54,8%), колебания настроения (в 53,3%), раздражительность (в 49,6%), снижение интереса к сексу (в 48,9%), вагинальная сухость (в 42,2%), недержание мочи (в 29,6%), головные боли (в 23,7%), увеличение веса (в 22,2%) [4, 108].

Анализируя полученные данные, стоит отметить, что столь небольшое, отличное от литературных данных, число случаев, связанное с увеличением массы тела женщин в нашем исследовании, обусловлено критериями отбора, согласно которым мы исключали при наборе женщин с ожирением [108].

Частота жалоб со стороны пациенток на появление сухости во влагалище, недостаточное увлажнение во время полового сношения соответствовала имеющимся на сегодня литературным данным как при СПТО, согласно которым они отмечаются от 28 до 50% случаев [19, 22, 56], так и при КС [22, 56, 94].

Полученные от пациенток сведения о средней частоте встречаемости жалоб на недержание мочи в ранней постменопаузе соответствуют имеющимся данным [22, 28, 56] и укладываются в современные представления о возрастании их клинических проявлений к «середине» климактерия [73, 94].

Более того в настоящей работе мы обратили внимание на довольно частое указание на «сочетанные» жалобы урогенитальной локализации как при СПТО (в 58,9%), так и при КС (в 61,5%) [22, 28, 56, 94], что подтверждает заключения В.Е. Балан [93] и В.П. Сметник [94] об условности разделения симптомов урогенитальных расстройств на «вагинальные» и «мочевые» [73].

Принимая во внимание полученную полисимптомность менопаузальных расстройств у пациенток и при СПТО и при КС нами предпринята, попытка проанализировать двумерные отношения, т.е. согласованность изменений, выделенных пациентками параметров, ассоциированных субъективно со снижением качества жизни (Таблица 11, Таблица 12).

Таблица 11 - Корреляционная матрица менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами со снижением качества жизни при синдроме после тотальной овариэктомии

Показатели		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. приливы	r		-0,618	0,534	0,432	0,562	0,489	0,598	-0,059	-0,032	-0,077	-0,059	-0,532 [b]
	p		0,047	0,059	0,058	0,057	0,058	0,059	0,540	0,540	0,522	0,535	0,031
2. снижение памяти, концентрации	r		-	-0,051	-0,054	-0,011	-0,055	-0,022	-0,059	-0,053	-0,051	-0,039	0,682 [b]
	p			0,044	0,047	0,044	0,047	0,045	0,048	0,047	0,045	0,047	0,011
3. тревога, беспокойство	r				0,339 [a]	0,423 [a]	0,321	0,521 [a]	0,319	0,321	0,324	0,229	-0,549 [b]
	p				0,006	0,006	0,022	0,005	0,047	0,025	0,047	0,047	0,017
4. раздражительность	r					0,459 [a]	0,398	0,352	0,316 [a]	0,358 [a]	0,377	0,397	-0,419 [b]
	p					0,000	0,047	0,047	0,001	0,001	0,047	0,047	0,038
5. колебания настроения	r						0,278	0,548	0,658	0,458	0,309 [b]	0,208	-0,372 [b]
	p						0,041	0,047	0,051	0,047	0,037	0,037	0,041
6. головные боли	r							-0,108	-0,188	-0,201	-0,128	-0,198	-0,289 [b]
	p							0,044	0,041	0,047	0,047	0,038	0,045
7. проблемы со сном	r								0,311	0,401	0,368	0,352	-0,616 [a]
	p								0,047	0,021	0,047	0,014	0,000
8. увеличение веса	r									0,215	0,301 [a]	0,457	-0,293 [b]
	p									0,047	0,000	0,041	0,048
9. вагинальная сухость	r										0,208	0,148	-0,361 [b]
	p										0,033	0,047	0,026
10. недержание мочи	r											0,111	-0,376 [b]
	p											0,034	0,032
11. снижение интереса к сексу	r												0,391 [b]
	p												0,049
12. качество жизни	r												

Примечание: [a] - достоверность коэффициентов парной корреляции Пирсона на уровне <0,01; [b] - достоверность коэффициентов парной корреляции Пирсона на уровне <0,05

Таблица 12 - Корреляционная матрица менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами со снижением качества жизни при климактерическом синдроме

Показатели		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. приливы	r		-0,547	0,538	0,444	0,525	0,474	0,585	-0,024	-0,125	-0,122	-0,211	-0,508 [b]
	p		0,032	0,047	0,012	0,045	0,057	0,059	0,040	0,522	0,541	0,535	0,028
2. снижение памяти, концентрации	r		-	-0,354	-0,345	-0,115	-0,261	-0,221	-0,114	-0,211	-0,251	-0,434	0,612 [b]
	p			0,044	0,047	0,044	0,047	0,045	0,048	0,047	0,045	0,047	0,016
3. тревога, беспокойство	r				0,439 [a]	0,223 [a]	0,221	0,425 [a]	0,319	0,321	0,333	0,322	-0,469 [b]
	p				0,001	0,001	0,025	0,005	0,044	0,024	0,044	0,035	0,014
4. раздражительность	r					0,477 [a]	0,391	0,351	0,316 [a]	0,358 [a]	0,377	0,397	-0,336 [b]
	p					0,001	0,047	0,047	0,001	0,001	0,047	0,047	0,027
5. колебания настроения	r						0,271	0,541	0,651	0,451	0,302 [b]	0,201	-0,312
	p						0,041	0,044	0,051	0,044	0,034	0,034	0,041
6. головные боли	r							-0,104	-0,188	-0,201	-0,128	-0,198	-0,304
	p							0,044	0,044	0,044	0,047	0,038	0,044
7. проблемы со сном	r								0,314	0,404	0,364	0,352	-0,586 [a]
	p								0,045	0,025	0,047	0,014	0,000
8. увеличение веса	r									0,215	0,301 [a]	0,455	-0,309
	p									0,045	0,000	0,038	0,046
9. вагинальная сухость	r										0,208	0,148	-0,384
	p										0,033	0,045	0,021
10. недержание мочи	r											0,242	-0,396
	p											0,044	0,024
11. снижение интереса к сексу	r												0,366 [b]
	p												0,038
12. качество жизни	r												

Примечание: [a] - достоверность коэффициентов парной корреляции Пирсона на уровне <0,01; [b] - достоверность коэффициентов парной корреляции Пирсона на уровне <0,05

При анализе двухмерных отношений (Таблица 11, Таблица 12) нами установлено, что со сниженным качеством жизни корреляция приливов, как наиболее часто встречаемой жалобы у рассматриваемых женщин, была достоверной, но не самой высокой как у женщин при СПТО (r=-0,532, p=0,031), так и при КС (r= -0,508, p=0,028).

4.1.2. Факторный анализ менопаузальных симптомов, ассоциированных в ранней постменопаузе с негативным влиянием на качество жизни

Мы сосредоточились на факторизации менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни, то есть группировке массива, выделенных респондентками симптомов, на факторы симптомов таким образом, чтобы «объекты одного фактора» были более похожи друг на друга, чем «на объекты другого фактора» по какому-либо критерию [29, 46].

Целью данной операции является попытка формулирования «портрета женщины с климактерическими расстройствами в ранней постменопаузе» и, следовательно, создание условий для возможности персонификации лечебно-профилактических мероприятий у рассматриваемой категории пациенток. В данном разделе работы нами были учтены рекомендации к подготовке данных медико-биологических исследований для статистического анализа [29, 46]. Принимая во внимание результаты опроса по выделению менопаузальных симптомов, ассоциированных женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни (глава 4.1.1.), нами в настоящей главе предпринято выполнение факторного анализа с использованием метода главных компонент. Коллинеарность между рассматриваемыми факторами исключена ($|r|<0,7$) в соответствии с проведенным анализом мультиколлинеарности симптомов (переменных величин) (Таблица 11 и 12). Указанные женщинами

симптомы, то есть переменные, пригодны и подлежат согласно современным статистическим представлениям дальнейшему анализу [29, 68].

Анализ главных компонент проводился с использованием принудительного трёхфакторного анализа (Таблица 13), в основу которого мы приняли логический подход с использованием классической трехфакторной модели климактерических расстройств. Трехфакторная модель климактерических расстройств является общепринятой, описана в научных работах В.П. Сметник [94], В.Е. Балан [93], Е.М. Вихляевой [91], в ряде «ключевых» по рассматриваемой теме пособиях, руководствах [90, 94, 112, 120] и включает в себя три симптомокомплекса: психо-эмоциональный, вазомоторный, соматический. В результате проведенного эксплораторного факторного анализа с использованием метода главных компонент нами было выделено три фактора, с общим процентом дисперсии по трем полученным нами шкалам 73,7% при СПТО и 67,2% при КС. Данные факторного анализа представлены в таблице 13. Таким образом, симптомокомплекс менопаузальных расстройств, приводящий к снижению качества жизни, как при СПТО, так и при КС не был одномерным, он включал, по крайней мере, три измерения, которые нами были определены как психо-эмоциональный симптомокомплекс (1-й фактор), вазомоторный (2-й фактор) и соматический симптомокомплексы (3- фактор).

При СПТО у женщин со сниженным качеством жизни после вращения наибольшую дисперсию выделял психо-эмоциональный симптомокомплекс (33,3% дисперсии), включающий показатели: тревога, беспокойство (r=0,856), раздражительность (r=0,764), колебания настроения (r=0,726), снижение памяти, внимания (r=0,697), головные боли (r=0,545), проблемы со сном (r=0,535), снижение интереса к сексу (r=0,512). На втором месте находился вазомоторный симптомокомплекс (второй фактор симптомов), который объяснял 24,8% дисперсии и включал один единственный симптом – приливы (r=0,878). Третье место занимал соматический симптомокомплекс, который занимал 15,6% дисперсии и объединял следующие симптомы: вагинальная сухость (r=0,628), увеличение веса (r=0,616) и недержание мочи (r=0,613).

Таблица 13 - Факторная структура (матрица) менопаузальных симптомов, наиболее ассоциированных женщинами со снижением качества жизни

Симптомы	1 фактор психо-эмоциональный	2 фактор вазомоторный	3 фактор соматический
Пациентки с СПТО			
приливы	0,425	0,878*	0,411
снижение памяти, внимания	0,697*	0,355	0,421
тревога, беспокойство	0,856*	0,485	0,376
раздражительность	0,764*	0,399	0,219
колебания настроения	0,726*	0,497	0,114
головные боли	0,545*	0,398	0,388
проблемы со сном	0,535*	0,414	0,399
увеличение веса	0,338	0,212	0,616*
вагинальная сухость	0,211	0,109	0,628*
недержание мочи	0,296	0,111	0,613*
снижение интереса к сексу	0,512*	0,218	0,412
Коэффициент альфа-Кронбаха, α	0,845	0,734	0,535
Дисперсия,%	33,3	24,8	15,6
Пациентки с КС			
приливы	0,456	0,861*	0,446
снижение памяти, внимания	0,682*	0,411	0,498
тревога, беспокойство	0,832*	0,409	0,313
раздражительность	0,686*	0,345	0,225
колебания настроения	0,631*	0,394	0,202
головные боли	0,498	0,477	0,521*
проблемы со сном	0,587*	0,414	0,435
увеличение веса	0,351	0,199	0,658*
вагинальная сухость	0,387	0,111	0,767*
недержание мочи	0,456	0,114	0,741*
снижение интереса к сексу	0,383	0,119	0,561*
Коэффициент альфа-Кронбаха, α	0,715	0,667	0,512
Дисперсия, %	30,8	19,8	16,6
Примечание: * - переменные с нагрузкой 0,5 и более (по абсолютному значению). Ротационный метод: varimax с нормированием по Кайзеру			

При КС снижение качества жизни характеризовалось также превалированием среди климактерических расстройств психо-эмоционального симптомокомплекса (1-й фактор симптомов), охватывающего 30,8% дисперсии и

включающего следующие симптомы: тревога, беспокойство (r=0,832), раздражительность (r=0,686), снижение памяти, внимания (r=0,682), колебания настроения (r=0,631), проблемы со сном (r=0,587).На втором месте также как и при СПТО находился вазомоторный симптомокомплекс, который охватывал 19,8% дисперсии и включал один единственный симптом – приливы (r=0,861).Соматический симптомокомплекс занимал 16,6% дисперсии и располагался на третьем месте, включая в себя следующие симптомы: вагинальная сухость (r=0,767), недержание мочи (r=0,741), увеличение веса (r=0,658), снижение интереса к сексу (r=0,561), головная боль (r=0,521).

Надежность, внутренняя согласованность психо-эмоционального (1-го фактора) и вазомоторного (2-го фактора) симптомокомплексов как у пациенток с СПТО, так и при КС достаточная, то есть все симптомы в вышеупомянутых группах в значительной степени детерминированы одним фактором. Так, при СПТО отмечается высокая согласованность симптомов, входящих в первый (психо-эмоциональный) фактор (коэффициент α-Кронбаха составил 0,845) и во второй (вазомоторный) фактор (коэффициент α-Кронбаха - 0,734). У женщин при КС также зафиксирована достаточная согласованность симптомов, входящих в первый (психо-эмоциональный) и во второй (вазомоторный) факторы (коэффициент α-Кронбаха составили 0,715 и 0,667 соответственно). Третий (соматический) фактор был представлен менее надежным массивом симптомов как у женщин при СПТО (коэффициент α-Кронбаха - 0,535), так и при КС (коэффициент α-Кронбаха - 0,512) (Таблица 13). Этому факту имеется и вполне логичное объяснение – исходно жалоб, относящихся к соматическим, со стороны пациенток было существенно меньше, что не противоречит имеющимся научным сведениям, свидетельствующим о невысокой частоте возникновения в раннюю постменопаузу урогенитальных, обменно-эндокринных симптомов [1, 19, 28, 40, 54, 83, 91, 132, 144, 155, 211]. Согласно результатам многофакторного корреляционно-регрессионного анализа наивысшее влияние на качество жизни как при СПТО, так и при КС оказывал 1-й фактор (психо-эмоциональный

симптомокомплекс); вазомоторный симптомокомплекс (2-й фактор) находился на втором месте как в случаях СПТО, так и в случаях КС (Таблица 14).

Таблица 14 - Регрессионная модель факторных симптомов климактерических расстройств, наиболее ассоциированных женщинами со снижением качества жизни

Симптомы	R^2	β
Пациентки с СПТО		
1 фактор – Психо-эмоциональныйсимптомокомплекс	0,097	
снижение памяти, внимания		0,313
тревога, беспокойство		0,274
раздражительность		0,254
колебания настроения		0,117
головные боли		0,101
проблемы со сном		0,191
снижение интереса к сексу		0,178
2 фактор - Вазомоторный симптомокомплекс	0,086	
приливы		0,331
3 фактор - Соматический симптомокомплекс	0,024	
увеличение веса		0,014
Вагинальная сухость		0,061
недержание мочи		0,057
Пациентки с КС		
1 фактор - Психо-эмоциональныйсимптомокомплекс	0,092	
снижение памяти, внимания		0,321
тревога, беспокойство		0,240
раздражительность		0,116
колебания настроения		0,096
проблемы со сном		0,211
2 фактор - Вазомоторный симптомокомплекс	0,087	
приливы		0,323
3 фактор - Соматический симптомокомплекс	0,031	
увеличение веса		0,053
вагинальная сухость		0,087
недержание мочи		0,091
снижение интереса к сексу		0,066
Примечание: * - Модель третьего (3) фактора являлась статистически незначимой: P=0,933 у пациенток при СПТО и P=0,874 у пациенток при КС		

Как показал анализ регрессионные модели 1-го и 2-го фактора статистически надёжны как при СПТО (значения F-критерия Фишера - F=14,13 и

F=15,22 соответственно), так и при КС (F=13,21 и F=15,19 соответственно). В ранней постменопаузе при СПТО и при КС не получено достоверной взаимосвязи жалоб со стороны соматического симптомокомплекса и сниженным качеством жизни (модель 3-го фактора - P=0,933 при СПТО и P=0,874 при КС, Таблица 14).

Однако, при полученной статистической надежности моделей обращает на себя внимание невысокие значения коэффициентов детерминации (R^2) для всех трех моделей факторов как в случаях СПТО, так и в случаях КС (Таблица 14), что сподвигло нас к последующему анализу, направленному на построение новой модели из всех возможных комбинаций, сделанных пациентками жалоб (входных признаков) с последующим отбором той модели, которая обладала бы наилучшей описательной способностью в плане ассоциации имеющихся у женщины климактерических расстройств со снижением у них качества жизни.

Для чего все ассоциированные женщинами со снижением качества жизни симптомы были введены в модель линейной регрессии с использованием обратного метода отбора (метод обратного исключения, Backward Elimination), при котором из массива изначально включенных в модель всех переменных осуществлялось постепенное "отсеивание" тех симптомов, которые не проходили проверку на значимость (Таблица 14).

Результирующие итоги статистической обработки отдельных симптомов климактерических расстройств, ассоциированных со стороны самих женщин с наибольшим отрицательным влиянием на их качество жизни при СПТО и КС с использованием обратного метода отбора представлены нами в таблице 15.

В результате чего нами получена новая модель, включающая в себя только те симптомы, которые обладали наибольшим влиянием на параметры КЖ у женщин при СПТО либо при КС ($p \leq 0,05$ в обоих случаях).

Симптомы климактерических расстройств, наиболее снижающие качество жизни в ранней постменопаузе, оставшиеся в модели на последнем этапе статистического анализа, были схожими у женщин, как при СПТО, так и при КС и были представлены следующим паттерном: «приливы», «снижение памяти, внимания» и «тревога, беспокойство», «проблемы со сном» (Таблица 15).

Таблица 15 - Регрессионная модель отдельных симптомов климактерических расстройств, наиболее ассоциированных женщинами со снижением качества жизни с использование обратного метода отбора

Симптомы	β стандартизованный	значимость
Пациентки с СПТО		
приливы	-0,283	0,001
снижение памяти, внимания	-0,256	0,011
тревога, беспокойство	-0,223	0,022
проблемы со сном	-0,267	0,012
Пациентки с КС		
приливы	-0,294	0,004
снижение памяти, внимания	-0,267	0,009
тревога, беспокойство	-0,215	0,038
проблемы со сном	-0,273	0,011
Примечание: В модели включены признаки только с $p \leq 0,05$, остальные симптомы (независимые переменные) исключены из таблицы		

При этом полученные при статистической обработке значения β-стандартизованного показателя для анализируемых переменных «приливы» (-0,283 приСПТО и -0,294 при КС), «снижение памяти, внимания» (-0,256 при СПТО и -0,267 при КС), «тревога, беспокойство» (-0,223 приСПТО и -0,215 при КС) и «проблемы со сном» (-0,267 приСПТО и -0,273 при КС) указывают на их отрицательное влияние на КЖ.

В ходе статистической обработки полученная новая модель факторов климактерических расстройств [4], наиболее ассоциированных женщинами со снижением качества жизни, включала в себя набор отдельных менопаузальных симптомов и отличалась от классической трехфакторной модели климактерических расстройств [93, 90, 94, 112, 120], описанной выше в настоящей главе.

В последнее время разрабатывается концепция сочетания отдельных менопаузальных симптомов, так называемых «кластеров» [120, 212, 146, 172].

Сформулированный нами кластер менопаузальных симптомов [4] согласно таблице 16 оказывает как при СПТО, так и при КС в отличие от общепринятой трехфакторной модели максимальное влияние на качество жизни женщины. Что

подверждает сравнительный анализ значений скорректированного коэффициента детерминации (R^2_{adj}), представленный в таблице 16, позволяющий оценивать модели с разным числом факторов.

Таблица 16 - Скорректированный коэффициент детерминации моделей факторов и кластера отдельных симптомов климактерических расстройств, наиболее ассоциированных со снижением качества жизни

Симптомы	R^2_{adj}
Пациентки с СПТО	
Кластер отдельных менопаузальных симптомов	0,167
1 фактор - Психо-эмоциональный симптомокомплекс	0,097
2 фактор - Вазомоторный симптомокомплекс	0,086
3 фактор - Соматический симптомокомплекс	0,024
Пациентки с КС	
Кластер отдельных менопаузальных симптомов	0,177
1 фактор - Психо-эмоциональный симптомокомплекс	0,092
2 фактор - Вазомоторный симптомокомплекс	0,087
3 фактор - Соматический симптомокомплекс	0,031
Примечание: R^2_{adj}- скорректированный коэффициент детерминации	

Наиболее значимыми предикторами снижения качества жизни у женщин при СПТО ($F(4,412)=130,8$, $p<0,0001$, $R2adj=0,167$) являются: «приливы» ($\beta=-0,283$, $p=0,001$), «снижение памяти, внимания» ($\beta=-0,256$, $p=0,011$), «тревога, беспокойство» ($\beta=-0,223$, $p=0,022$), «проблемы со сном» ($\beta=-0,267$, $p=0,012$) [4].

При КС таковыми предикторами служат ($F(4,773)=133,1$, $p<0,0001$, $R2adj=0,177$): «приливы» ($\beta=-0,294$, $p=0,004$), «снижение памяти, внимания» ($\beta=-0,267$, $p=0,009$), «тревога, беспокойство» ($\beta=-0,215$, $p=0,038$) и «проблемы со сном» ($\beta=-0,273$, $p=0,011$) [4]

4.2. Разработка комплексного подхода к терапии климактерических расстройств в ранней постменопаузе

4.2.1. Клиническая характеристика пациенток с климактерическими расстройствами в ранней постменопаузе

4.2.1.1. Характеристика гормонального фона при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Состояние «менопауза» согласно канонам эндокринологии трактуется как состояние гипергонадотропного гипогонадизма [71, 91, 94]. Согласно данным, представленных в таблице 17, у женщин в менопаузе имеет место эстрогенодефицитное состояние, проявляющееся наряду с повышением в крови уровней ФСГ, ЛГ снижением эстрадиола [88]. У женщин в случаях наличия клинических проявлений СПТО и КС указанная зависимость более выражена в отличии от естественной менопаузы (группа контроля II) (Таблица 17).

Уровень эстрадиола в сравнении с практически здоровыми женщинами менопаузального перехода (группа контроля I) снижался у пациенток рассматриваемых групп: на 46,6% у женщин группs контроля II ($p=0,04$), на 66,5% у пациенток с КС ($p=0,01$) и на 76,4% у пациенток с СПТО ($p<0,001$). Заслуживает внимания уровень снижения эстрадиола у пациенток с «патологическим» эстрогенодефицитом относительно женщин с естественной менопаузой (группа контроля II). Так средние значения эстрадиола у женщин при КС были на 37,2%, а при СПТО на 55,8% ниже аналогичного параметра у женщин группы контроля II ($p<0,05$ в обоих случаях).

Концентрация прогестерона у женщин, как приот естественной менопаузе (группа контроля II), так и в случаях наличия СПТО либо КС между собой значимых различийне имела, однако существенно отличалась от значений прогестерона у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода (группа контроля I) (Таблица 17).

При анализе состояния гонадотропной функции гипофиза было установлено, что в отличие от естественной менопаузы (группа контроля II) уровень ФСГ при СПТО был выше в 2,5 раза (p=0,03), а при КС – в 2,1 (p=0,04); уровень ЛГ - в 2,2 раза (p=0,03), а при КС – в 1,5 (p=0,04) соответственно.

Таблица 17 - Сравнительный анализ исходных параметров гормонального фона у женщин при СПТО и при КС (Me [25%; 75%])

Параметры	СПТО	КС	группа контроля I	группа контроля II
	I	II	III	IV
ФСГ, МЕ/мл Фолликурярная фаза: 1,37 - 9,90 Постменопауза: 14,20 - 52,30	98,8 [46,7; 110,4]	81,4 [36,6; 90,4]	6,9 [1,4; 10,9]	38,8 [35,6; 72,4]
	p_{I-II}=0,04; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,03; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV}=0,04; p_{III-IV}<0,001			
Эстрадиол, пмоль/мл Фолликуллярная фаза 68 - 1269 Постменопауза < 73	26,4 [12,7; 59,6]	37,5 [27,9; 73,2]	111,9 [68; 187,2]	59,7 [46,8; 91,6]
	p_{I-II}=0,04; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,03; p_{II-III}=0,01; p_{II-IV}=0,04; p_{III-IV}=0,03			
Прогестерон, нмоль/л Фолликулярная фаза 0,3 - 2,2 Постменопауза < 0,6	0,2 [0,1; 0,6]	0,3 [0,2; 0,6]	1,5 [0,6; 1,9]	0,4 [0,2; 0,7]
	p_{I-II}=0,92; p_{I-III}<0,001; $p_{I-IV=}$0,88; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV}=0,87; p_{III-IV}<0,01			
ЛГ, МЕ/мл Фолликулярная фаза: 1,68 - 15,00 Постменопауза: 19,30 - 100,60	68,9 [23,1; 100,6]	46,2 [22,2; 83,2]	11,7 [1,7; 14,9]	30,8 [15,3; 50,8]
	p_{I-II}=0,04; p_{I-III}<0,001; $p_{I-IV=}$0,03; p_{II-III}<0,001; $p_{II-IV=}$0,04; p_{III-IV}<0,001			
ТТГ, мЕд/л, 0,4 -4,0	4,3 [1,1; 4,5]	4,6 [1,2; 4,8]	2,2 [0,4; 2,6]	3,7 [0,9;4,0]
	p_{I-II}=0,95; p_{I-III}=0,02; $p_{I-IV=}$0,88; p_{II-III}=0,02; p_{II-IV}=0,65; p_{III-IV}=0,03			
Т4 свободный, пмоль/л 9,00 – 19,05	11,5 [8,9; 14,7]	10,2 [9,0; 16,6]	15,2 [9,4; 19,1]	13,5 [9,1; 18,5]
	p_{I-II}=0,95; p_{I-III}=0,74; $p_{I-IV=}$0,81; p_{II-III}=0,78; p_{II-IV}=0,88; p_{III-IV}=0,81			

Возрастание гонадотропных гормонов передней доли гипофиза относительно аналогичных у женщин, находящихся в периоде менопаузального

перехода фиксировалось более выраженным, что в целом не противоречит имеющимся литературным данным: так уровень ФСГ при СПТО был выше в 14,3 раза ($p<0,001$), а при КС – в 11,8 ($p<0,001$); уровень ЛГ - в 5,9 раза ($p<0,001$), а при КС – в 3,9 ($p<0,001$) соответственно (Таблица 17).

При анализе гонадотропной функции гипофиза у пациенток в случаях патологического климактерия с различным типом менопаузы прослеживалась тенденция к возрастанию синтеза гонадотропных гормонов аденогипофиза у пациенток с СПТО по отношению к аналогичным гормонам у женщин с КС. Так при СПТО отмечалось повышение уровня ФСГ в 1,2 раза ($p=0,04$), а ЛГ в 1,5 раз ($p=0,04$) относительно аналогичных параметров у женщин с КС (Таблица 17). Очевидно, что полученные различия при оценке гормонального фона можно объяснить тем, что в случаях СПТО отмечающийся резко возникший выраженный эстрогенодефицит, вследствие тотальной оварэктомии, по механизму обратной связи способствует и более значимому возрастанию гонадотропных гормонов (и ФСГ и ЛГ) в отличие от ситуации с КС, когда аналогичные изменения происходят плавно, «растянуто» по времени, начиная с периода менопаузального перехода, что вцелом не противоречит имеющимся публикациям [91, 93, 94].Снижение индекса ЛГ/ФСГ как показателя степени тяжести климактерических расстройств [91, 94] было наиболее выражено у пациенток при патологическом течении климактерия. Так, если у женщин при естественной менопаузе (группа контроля II) индекс ЛГ/ФСГ составил 0,79, то при СПТО он снижался до 0,69 ($p< 0,05$), а при КС до 0,57 ($p< 0,05$). В группе пациенток, находящихся в периоде менопаузального перехода, отмечался наиболее высокое значение индекса ЛГ/ФСГ, равное 1,69, что может свидетельствовать об отсутствии рассогласованности в деятельности механизмов, регулирующих секрецию гонадотропных гормонов гипофиза.

Несмотря на то, что критериями исключения, согласно настоящему дизайну, обусловлено отсутствие исходной патологии щитовидной железы, результаты, полученные при изучении функционального состояния этой эндокринной железы (glandula thyr(e)oidea, лат.) у женщин как в случаях СПТО и КС, так и при

естественной менопаузе (группа контроля II), на наш взгляд заслуживают внимания. Так, у пациенток, как в случаях СПТО и КС, так и в группе контроля II в отличие от практически здоровых женщин менопаузального перехода (группа контроля I) отмечено снижение в пределах референсных значений параметра T_4 (свободного) и небольшое повышение средних значений показателя ТТГ (Таблица 17). Следовательно, в случаях СПТО и КС отмечается активация функции аденогипофиза не только в отношении возрастания синтеза гонадотропных гормонов, но и тиреотропных.

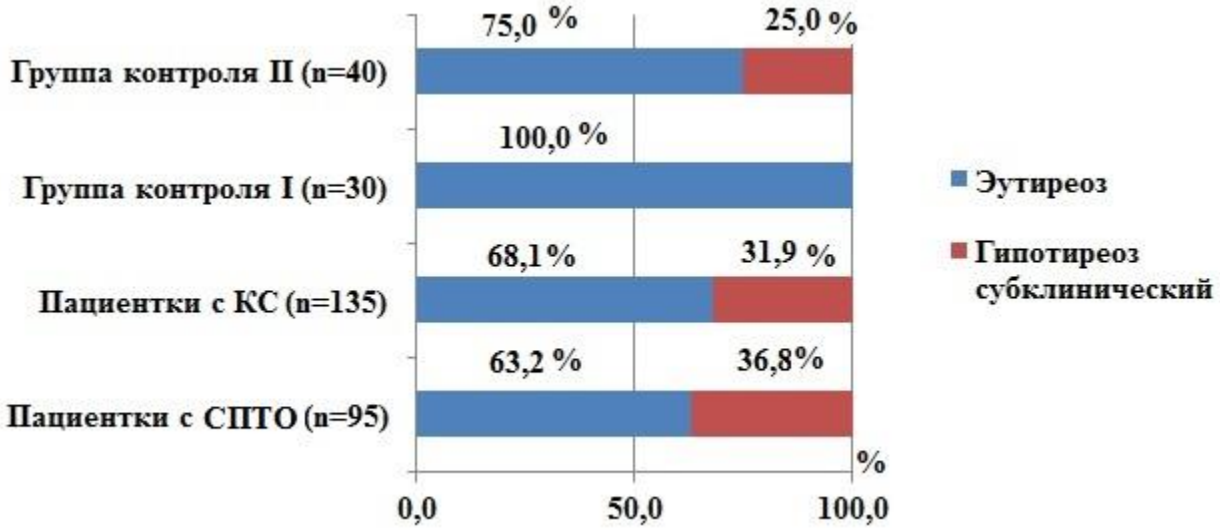


Рисунок 11 - Сравнительный анализ состояния щитовидной железы у пациенток рассматриваемых групп

Детальный внутригрупповой анализ установил, что при эстрогенодефиците независимо от типа менопаузы в каждой из групп были выявлены случаи снижения функции щитовидной железы в виде субклинического гипотиреоза: в 25% случаев (n=10) при естественной менопаузе (группа контроля II), в 36,8% (n=35) при СПТО и в 31,9% (n=43) при КС (Рисунок 11). В периоде менопаузального перехода (группа контроля I) патологических изменений щитовидной железы не отмечено. Полученные значения ТТГ у женщин с субклиническим гипотиреозом в рассматриваемых нами группах представлены в таблице 18, при этом нами при описательной статистике количественной переменной ТТГ не установлено статистических различий в ее значениях в

анализируемых группах. Так как наблюдаемые нами в исследовании пациентки были все без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и моложе 60 лет, то выявленные нами женщины с субклиническим гипотиреозом, согласно действующим клиническим протоколам, были проконсультированы терапевтом и им рекомендованы контроль уровня ТТГ, св. Т4 в динамике через 3 месяца. Никто из пациенток с субклиническим гипотиреозом не выбыл из настоящего исследования. Таким образом, как демонстрирует проведенный анализ – снижение функции ЩЖ происходит независимо от типа менопаузы.

Таблица 18 - Анализ значения тиреотропного гормона (мЕд/л) при субклиническом гипотиреозе у пациенток рассматриваемых нами групп

Группа пациенток	Me	$Q_1 – Q_3$	n	min	max
СПТО	6,2	5,9 – 7,7	35	5,1	8,6
КС	6,3	5,8 – 7,9	43	5,2	8,7
группа контроля II	6,1	5,8 – 7,5	10	5,2	8,6

Между уровнем ТТГ и показателем суммарным ММИ нами установлена положительная корреляция как при от естественной менопаузе (группа контроля II) (r=+0,35; p=0,04), так и при СПТО (r=+0,52; p=0,03) и КС (r=+0,47; p=0,03).Эстрогенодефицит, тем более в сочетании с гипотиреозом, способен обусловить атерогенные сдвиги в обмене веществ, увеличивая риск сердечно-сосудистых поражений, что важно учитывать интернисту при ведении этой категории женщин и что мы более детально рассмотрим в следующей главе.

4.2.1.2. Состояние углеводного и липидного обмена у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

При анализе параметров липидного профиля было установлено (Таблица19), что в отличие от естественной менопаузы уровень общего холестерина при СПТО возрастал в 1,4 раза (p=0,001), а при КС – в 1,3 (p=0,001); уровень триглицеридов - при СПТО в 1,3 раза (p=0,02), а при КС – в 1,2 раза

(p=0,04) и показатель индекса атерогенности - при СПТО в 1,8 раз (p=0,02), а при КС – в 1,7 раз (p=0,01) соответственно.

Таблица 19 - Сравнительный анализ исходных параметров углеводного и липидного обменов у женщин при СПТО и при КС (Me [25%; 75%])

Параметры	СПТО	КС	группа контроля I	группа контроля II
	I	II	III	IV
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,2 – 6,5]	6,2 [4,9 – 6,5]	4,01 [3,6 – 4,3]	5,1 [4,5 – 5,7]
	p_{I-II}=0,96; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,02; p_{II-III}=0,01; p_{II-IV}=0,03; p_{III-IV} =0,03			
HbA1c, %	5,5 [5,1 – 5,7]	5,4 [5,0 – 5,7]	4,1 [3,9 – 4,3]	4,8 [4,5 – 5,2]
	p_{I-II}=0,99; p_{I-III}=0,02; p_{I-IV}=0,04; p_{II-III}=0,01; p_{II-IV}=0,04; p_{III-IV} =0,04			
Общий холестерин, ммоль/л	6,39 [5,9 – 7,3]	6,21 [5,2 – 6,6]	3,6 [2,9 – 3,9]	4,7 [3,7 – 5,2]
	p_{I-II}=0,051; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,001; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV}=0,001; p_{III-IV}<0,001			
ТГ, ммоль/л	1,77 [1,5 – 1,9]	1,65 [1,4 – 1,8]	1,01 [0,7 – 1,1]	1,37 [1,1 – 1,5]
	p_{I-II}=0,91; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,02; p_{II-III}=0,02; p_{II-IV}=0,04; p_{III-IV} =0,03			
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19 [0,9 – 1,3]	1,2 [0,9 – 1,4]	1,79 [1,6 – 2,2]	1,58 [1,3 – 1,8]
	p_{I-II}=0,92; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,01; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV}=0,01; p_{III-IV}=0,044			
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14 [4,06 – 4,19]	3,89 [3,56 – 3,94]	2,52 [2,41 – 2,71]	2,78 [2,66 – 3,23]
	p_{I-II}=0,03; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,02; p_{II-III}=0,03; p_{II-IV}=0,04; p_{III-IV}=0,04			
ИА	4,4 [3,7 – 5,2]	4,1 [3,5 – 4,9]	1,4 [1,1 – 1,6]	2,4 [1,8 – 3,1]
	p_{I-II}=0,89; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}=0,02; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV}=0,01; p_{III-IV}=0,03			

Нами получена вполне ожидаемая гораздо большая динамика прироста значений анализируемых показателей липидного профиля в случае сравнения с аналогичными параметрами практически здоровых женщин менопаузального перехода (группа контроля I), а именно: уровень общего холестерина при СПТО возрастал в 1,8 раз (p<0,001), а при КС – в 1,7 раз (p<0,001); уровень триглицеридов - при СПТО в 1,8 раза (p<0,001), а при КС – в 1,6 (p=0,02) и показатель индекса атерогенности - при СПТО в 3,1 раза (p<0,001), а при КС – в 2,9 раз (p<0,001) соответственно.

Сравнительный анализ параметров липидного профиля у женщин при СПТО и КС между собой выявил в отношении ОХС практически на грани достоверных различия (при СПТО его средние значения составили 6,39[5,9–7,3] ммоль/л, в отличие аналогичного параметра пациенток с КС - 6,21[5,2–6,6] ммоль/л (p=0,051)) и в отношении параметра ХС ЛПНП (при СПТО - 4,14 [4,06–4,19] ммоль/л, при КС - 3,89 [3,56–3,94] ммоль/л (p=0,03) соответственно). У женщин при СПТО и КС не имели различий уровни триглицеридов (p=0,91), ХС ЛПВП (p=0,92), индекс атерогенности (p=0,89).Уровень ХС ЛПНП у пациенток с СПТО был на 6,4% выше аналогичного у женщин с КС (p=0,03). Более того в исследовании установлено, что возрастание ХС ЛПНП относительно аналогичного показателя у женщин с естественно протекающим климактерием (группа контроля II) в случаях СПТО произошло на 48,9% (p=0,02), а в случаях КС – на 39,9% (p=0,04). Более существенное повышение ХС ЛПНП отмечено относительно женщин менопаузального перехода (группа контроля I), а именно: при СПТО – на 64,3 % (p<0,001), при КС – на 54,4 % (p=0,03). При этом сопоставимыми по возрастному фактору являлись женщины I-ой контрольной группы и пациентки с СПТО(p>0,05), что подтверждает накопленные сведения о том, что выраженный и одномоментно наступивший эстрогенодефицит обуславливает изменения в липидном профиле по типу атерогенных, способствуя развитию атеросклероза. Неслучайно клинические рекомендации европейских и отечественных медицинских сообществ рассматривают ХС ЛПНП как основной модифицируемый фактор риска ССЗ и их осложнений (инфаркт, инсульт), независимо от пола и наличия установленного диагноза ССЗ [68].

В ходе сравнения исходных параметров углеводного обмена (Таблица 19) у пациенток с СПТО и КС было установлено незначительное превышение нормированного уровня глюкозы в венозной крови натощак, а именно: при СПТО до 6,3[5,2–6,5] ммоль/л и при КС до - 6,2[4,9–6,5] ммоль/л (p=0,96). В течение ближайших дней (не более 10 суток) всем женщинам с показателями глюкозы натощак ≥6,1 ммоль/л было выдано направление и ПГТТ. По итогам которого было установлено наличие в 36,8% случаев нарушений углеводного обмена в виде

предиабета среди женщин с СПТО и в 28,1% случаев при КС (Рисунок 12). Сахарного диабета II типа у обследуемых нами пациенток не обнаружено.

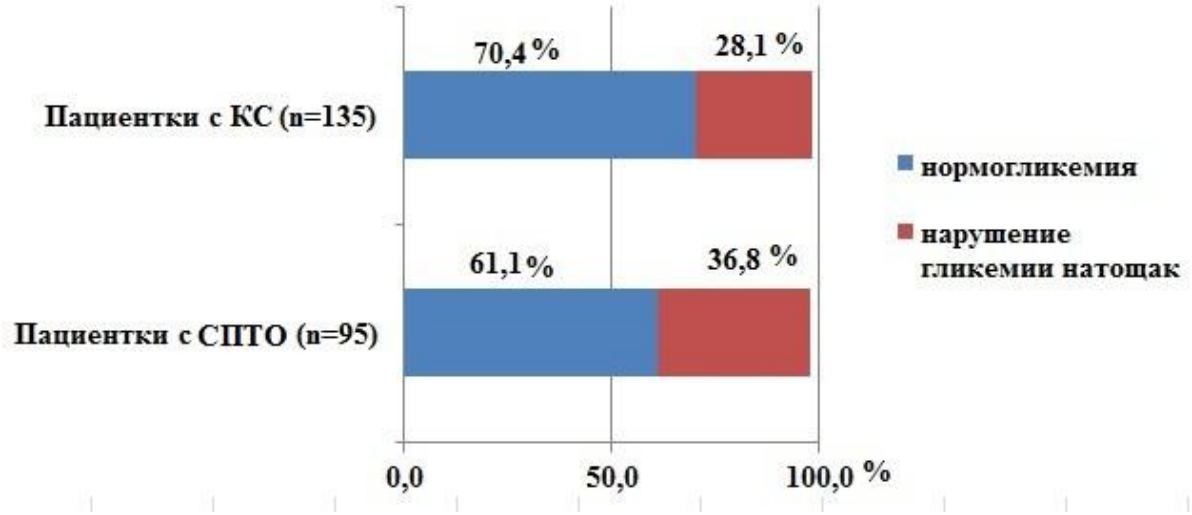


Рисунок 12 - Характеристика углеводного обмена (с учетом результатов ПГТТ)

Согласно результатам расчета ростово-весовых показателей (Таблица 20) у женщин как при хирургической, так и при естественной менопаузе преобладала избыточная масса тела.

Таблица 20 - Антропометрическая характеристика женщин рассматриваемых групп

Показатели	Пациентки с СПТО [n=95]	Пациентки с КС [n=135]	p^{1-2}
	M [SD]	M [SD]	
рост, см	164,9 [2,87]	165,2 [2,21]	0,93
вес, кг	79,72 [2,38]	77,09 [1,97]	0,40
индекс Кетле [50], кг/м^2	29,3 [1,49]	28,2 [1,28]	0,58
индекс ОТ/ОБ	0,86 [0,04]	0,75 [0,03]	0,03

Различия в средних значениях индекса Кетле [68], среди пациенток с СПТО и КС были статистически незначимыми, хотя тенденция к повышению его отмечалась более выраженная у женщин при хирургической менопаузе. Так при СПТО значение индекса массы тела было на верхней границе параметра «избыточная масса тела», цифры практически тестировали параметр «ожирение I

степени» (Таблица 20). Обращает на себя внимание выявленное более высокое значение индекса ОТ/ОБ у женщин с СПТО в отличие от пациенток с КС (p=0,03), что свидетельствует о преимущественном формировании у них абдоминального типа ожирения и является несомненно прогностически более неблагоприятным в плане риска развития метаболических и ССЗ [35, 108].

4.2.1.3. Изучение психоэмоционального статуса у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Женщины с КС, а также пациентки с СПТО после тотальной оварэктомии, выполненной не более 3 лет назад, как нами уже было показано в главе 3, испытывают различные патологические состояния со стороны психоэмоциональной сферы. При этом, согласно полученным нами результатам, тяжесть психоэмоциональных нарушений в структуре ММИ зависит от типа менопаузы, что подробно нами описано в главе 3 (Рисунок 4).

Однако оценка влияния собственно менопаузы, тем более КС и СПТО, на формирование эмоционально-аффективных расстройств у женщин сложна, изученность этого вопроса представлена единичными работами с неоднозначными заключениями [1, 19, 40, 64, 91, 94, 95, 101, 132, 197, 144]. Чем и была продиктована необходимость изучения психоэмоционального статуса у женщин при СПТО и КС, выполненная нами в настоящей главе. Актуальность этого анализа еще была продиктована контингентом включенных в исследование пациенток, которые в своем большинстве были представлены женщинами занятыми преимущественно интеллектуальным трудом (подробнее в главе 2).

В ходе сравнительной оценки психоэмоционального статуса у обследуемых групп женщин было установлено, что для практически здоровых женщин (группа контроля I) было характерным наличие низкой ситуативной тревожности (хотя средние значения анализируемого параметра тестировали верхнюю границу диапазона в тесте Спилберга-Ханина), низкой личностной тревожности и отсутствие симптомов депрессии по шкале Бэка (Таблица 21).

Таблица 21 - Сравнительная оценка психоэмоционального статуса у обследуемых групп женщин

параметры	СПТО (n=95)			КС (n=135)			группа контроля I(n=30)			группа контроля II(n=40)			примечание
	I			II			III			IV			
	Баллы	n	%	Баллы	n	%	Баллы	n	%	Баллы	n	%	
Шкала Спилбергера -Ханина	ситуативная тревожность												
	52,6 [50,6-54,6]	3	3,2	47,7 [46,2-49,3]	10	7,4	30,2 [27,2-31,2]	22	73,3	31,9 [30,8-34,2]	23	57,5	низкая
		21	22,1		59	43,7		8	26,7		17	42,5	умеренная
		71	74,7		66	48,9			0,0		0	0,0	высокая
	p_{I-II} =0,02; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV} <0,001; p_{II-III}=0,01; p_{II-IV}=0,02; p_{III-IV}=0,04												
	личностная тревожность												
	43,7 [42,1-46,7]	11	11,6	41,2 [39,7-42,3]	17	12,6	26,8 [25,8-27,8]	24	80,0	35,1 [34,1-36,2]	33	82,5	низкая
		51	53,7		76	56,3		6	20,0		7	17,5	умеренная
		33	34,7		42	31,1		0	0,0		0	0,0	высокая
	p_{I-II} =0,04; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV} 0,02; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV}=0,04; p_{III-IV} =0,02												
Шкала Бэка	18,8 [16,8-20,8]	9	9,5	16,6 [15,1-18,2]	20	14,8	4,1 [3,5-5,1]	26	86,7	7,3 [6,2-8,4]	34	85,0	отсутствие
		57	60,0		94	69,6		4	13,3		4	10,0	слабая
		18	18,9		14	10,4		0	0,0		2	5,0	средняя
		11	11,6		7	5,2		0	0,0			0,0	высокая
	p_{I-II} =0,06; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV} <0,001; p_{II-III}<0,001; p_{II-IV} <0,001; p_{III-IV} =0,04												
Примечание: Баллы по анализируемым шкалам представлены в виде Me [25%; 75%]													

У женщин контрольной группы II отмечались умеренные уровни ситуативной и личностной тревожности, отсутствие симптомов депрессии (Таблица 21). При патологически протекающем климактерии нами было установлено повышение средних значений всех анализируемых параметров психоэмоционального статуса и при СПТО и при КС до уровней высокой ситуативной тревожности, умеренной личностной тревожности и слабовыраженной депрессии по шкале Бэка. Так в отличие от естественной менопаузы уровень ситуативной тревожности при СПТО возрастал в 1,6 раз ($p<0,001$), а при КС – в 1,5 ($p=0,02$); уровень личностной тревожности - при СПТО в 1,2 раза ($p=0,02$) и при КС – в 1,2 раза ($p=0,04$) и показатель шкалы Бэка - при СПТО в 2,6 раза ($p<0,001$), а при КС – в 2,3 раза ($p<0,001$) соответственно.

Нами получена вполне ожидаемая гораздо большая динамика прироста значений анализируемых показателей психоэмоционального статуса в случае сравнения с аналогичными параметрами группы контроля I, а именно: уровень ситуативной тревожности при СПТО возрастал в 1,7 раз ($p <0,001$), а при КС – в 1,6 ($p=0,01$); уровень личностной тревожности - при СПТО в 1,6 раза ($p <0,001$) и при КС – в 1,5 раза ($p <0,001$) и показатель шкалы Бэка - при СПТО в 4,6 раза ($p <0,001$), а при КС – в 4 раза ($p <0,001$) соответственно.

Частота встречаемости личностной тревожности в зависимости от степени ее тяжести среди женщин с СПТО и КС была сходной (Таблица 21). Уровень личностной тревожности у пациенток как при СПТО, так при КС был умеренным, однако средние значения этого показателя значимо различались: при СПТО составили 43,7[42,1-46,7] балла, что на 6,1% выше аналогичного параметра у женщин при КС (41,2[39,7-42,3] баллов ($p=0,04$)). Известно, что личностная тревожность включает в себя уязвимость к стрессорам, способность трактовать окружающие ситуации как «содержащие угрозу», в связи с чем проявлять тревогу. Поэтому повышение этого показателя представляет весомые основания предполагать наличие у пациенток состояния тревоги при различных обстоятельствах, в том числе и ситуациях связанных с выполнением должностных обязанностей, оценкой компетенции и престижа, что исходя из проведенного

нами опроса крайне волнует женщин и при СПТО и при КС. Психоэмоциональные расстройства у пациенток с СПТО и КС были представлены высоким уровнем ситуативной тревожности, однако средние значения этого показателя значимо различались: при СПТО - составили - 52,6[50,6-54,6] балла, что на 10,3% выше аналогичного параметра при КС (47,7[46,2-49,3] баллов (p=0,02)). Повышение уровня реактивной тревожности свидетельствует о нахождении пациентки в стрессовой ситуации, при которой доминирует субъективный дискомфорт, также нередко ее связывают со снижением производительности и эффективности при выполнении работы, с нарушением внимания, памяти [39], чему будет уделено внимание в последующих главах.

4.2.1.4. Когнитивные функции у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Согласно представленным раннее результатам настоящего исследования второй по частоте среди жалоб, ассоциированных пациентками со снижением качества жизни при патологическом климактерии, явилось указание на снижение памяти, концентрации, внимания (глава 4.1.). Однако, вопрос когнитивных нарушений в менопаузе, а в особенности в сравнительном аспекте при развитии у женщины симптоматики СПТОи КС в настоящее время изучен недостаточно. Соответственно, нами была поставлена задача, исследовать когнитивные функции у данной категории женщин при помощи специализированных шкал и методик.

У женщин с СПТО и КС уже при сборе жалоб обращало на себя внимание повышенное присутствие субъективных жалоб на когнитивные нарушения, а в контрольных группах данные жалобы встречались значимо реже (Таблица 22, p<0,05). В таблице 22 представлено распределение по частоте встречаемости жалоб со стороны когнитивной сферы, предъявляемых женщинами с СПТО и КС, а также женщинами из контрольных групп. При опросе из озвученного пациентками с СПТО и КС спектра когнитивных жалоб превалировало указание на снижение памяти, внимания (Таблица 22), причем данная жалоба встречалась с

одинаковой частотой в случаях СПТО (в 63,2%), либо КС (в 62,2%) (p>0,05). Сравнительный анализ частоты встречаемости при СПТО и КС жалоб на затруднение при воспроизведении старого материала либо при усвоении нового установил, что они встречались со сопоставимой (p>0,05 соответственно) частотой у представительниц обеих рассматриваемых нами групп и чаще чем у практически здоровых женщин (Таблица 22). Однако, наряду с этим выделение одномоментно трех, указанных в таблице 22 жалоб, достоверно чаще отмечалось у женщин с СПТО (у 49 (51,6%) человек), чем с КС (у 54 (40%) женщин) (p<0,05).

Таблица 22 - Сравнительная характеристика частоты встречаемости жалоб со стороны когнитивной сферы у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Параметры	СПТО		КС		группа контроля I		группа контроля II	
	n	%	n	%	n	%	n	%
снижение памяти, внимания	60	63,2*	84	62,2$^{\#}$	8	26,7*	11	27,5$^{\#}$
в том числе в сочетании со следующими симптомами:								
затруднение усвоения нового материала	28	29,5 $^{* **}$	53	39,3 $^{\#**}$	2	6,7*	8	20,0$^{\#}$
затруднение воспроизведения старого материала	7	7,4 $^{* **}$	15	11,1 $^{\#**}$	2	6,7*	3	7,5
Примечание: * - p<0,05, статистически значимые различия между группой контроля I и группой пациенток с СПТО; # - p<0,05, статистически значимые различия между группой контроля II и группой пациенток с КС; ** - p<0,05, статистически значимые различия между группами с СПТО и КС								

Современная диагностика когнитивных нарушений согласно регламентирующим документам [39, 64 100] требует, чтобы жалобы, предъявляемые пациенткой, были обязательно подкреплены данными объективного нейропсихологического исследования, что и было выполнено в настоящей работе. Тест по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog) [39, 64, 100] исходно был выполнен с ошибками у женщин в периоде менопаузальном перехода в 6,7% (n=2) случаях, при естественной менопаузе (группа контроля II) в 17,5% (n=7) случаях, при СПТО в 16,8% (n=16) и при КС в

24,4% (n=33) случаях соответственно (Рисунок 13), что сопровождалось наличием жалоб у всех пациенток на снижение интеллектуальной работоспособности, сложность концентрации внимания, постоянную рассеянность и забывчивость наряду с неблагоприятным эмоциональным фоном. Справедливо мы должны отметить, что ни в одном случае при подсчете результатов теста не было пациентками набрано менее 3 баллов, что исключает основание для предположения деменции.

Рисунок 13 - Сравнительная характеристика результатов скрининговой оценки когнитивных нарушений по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog)

Результаты сравнительной оценки когнитивных функций у обследуемых нам пациенток по Монреальской шкале оценки (МоСА-тесту) [39, 64, 100] представлены на рисунке 14. (данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона). Средние значения при оценке когнитивной функции по МоСА-тесту у женщин I-ой контрольной группы составили 28,8 [27,4;29,8] баллов и были выше, чем у женщин группы контроля II (27,2 [25,5;28,2] баллов (p=0,04)) и выше, чем у пациенток с СПТО (26,9[25,7;28,3] баллов (p=0,04)) и КС (26,4[24,8;26,9] баллов (p=0,03)).Таким образом, хотелось бы подчеркнуть, что в нашем исследовании второй по частоте среди жалоб, ассоциированных женщинами интеллектуального труда со снижением качества жизни при СПТО либо КС явились указания на когнитивные нарушения (при СПТО в 63,2% случаев, при КС в 62,2% случаев, p>0,05), то есть на субъективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным уровнем,

влияющее по мнению респонденток на эффективность обучения, а также на результативность выполнения профессиональной, социальной и бытовой деятельности.

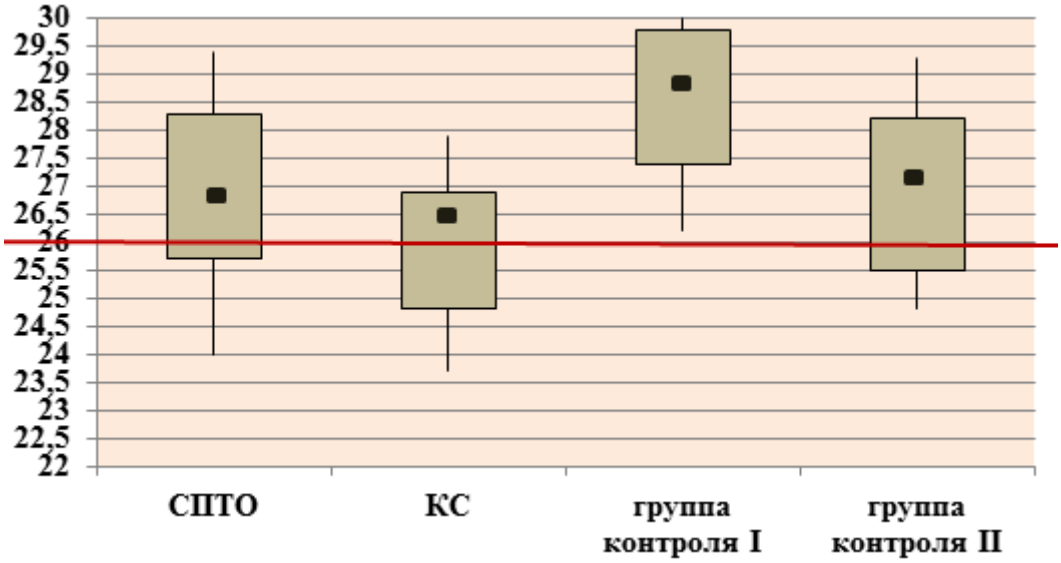


Рисунок 14 - Сравнительная характеристика результатов оценки когнитивных функций по Монреальской шкале (МоСА-тесту)

Согласно результатам объективной оценки когнитивной функции, проведенной нами у женщин с использованием специализированных шкал и методик, подтверждение когнитивных расстройств получено далеко не у всех женщин, предъявляющих жалобы. Проанализировав полученные данные, мы пришли к заключению, что столь высокая частота жалоб на когнитивные нарушения у рассматриваемого нами контингента женщин является вполне обоснованной, так как имеются научные сведения, свидетельствующие о том, что чем выше уровень ежедневной интеллектуальной нагрузки у человека, тем быстрее он отметит начальные признаки снижения когнитивной функции, и это будет его беспокоить, в отличие от тех, кто не так интенсивно эксплуатирует свой интеллект повседневно [39, 64]. Вместе с тем наряду с вышесказанным необходимо также понимать, что предъявление одних только «когнитивных» жалоб со стороны пациенток с клиникой СПТО и КС еще не означает наличия «самостоятельных» когнитивных нарушений. Известно, что многие больные с депрессией, тревогой и другими аффективными нарушениями предъявляют

жалобы на снижение памяти или рассеянность [64, 66], более того, эмоциональные нарушения часто сочетаются с когнитивными, а также могут быть причиной развития последних [39, 64, 66, 100].

4.2.1.5. Оценка сна у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

Нарушение ночного сна являются одной из частых жалоб пациенток в перименопаузе [60, 94, 132], причем проблемы со сном именно из-за пробуждений являются наиболее распространенной проблемой в этом периоде [202, 216]. Так как инсомния сопряжена с многочисленными социальными и медицинскими последствиями, нами рассмотрена распространенность расстройств сна у женщин как в периоде менопаузального перехода и естественно протекающего климактерия, так и в случаях наличия у женщины СПТО и КС.

При сравнительной характеристике менопаузальных симптомов у пациенток с СПТО и КС по опроснику Купермана в модификации Е.В.Уваровой нами согласно представленным ранее результатам настоящего исследования (глава 3, Таблица 6) была установлена высокая выявляемость жалоб со стороны женщин, указывающих на нарушение сна, а именно: при СПТО в 98,9% (n=94) случаев, при КС – в 98,5% (n=133) случаев соответственно (p=0,77).Однако при проведении последующей сравнительной оценки менопаузальных симптомов, ассоциированных самими женщинами со снижением у них КЖ в случаях СПТО и КС (глава 4, Таблица 10), нами было установлено гораздо меньшее количество жалоб на нарушения сна, так на проблемы со сном указывали 56 (58,9%) женщин при СПТО и 74 (54,8%) женщины при КС (p>0,05). Принимая во внимание полученные разнящиеся субъективные сведения со стороны женщин с СПТО и КС на нарушения сна, мы провели оценку сна при помощи специализированного опросника - Питтсбургского опросника сна (PSQI).

Руководствуясь общепринятым подходом к интерпретации предельной пороговой величины «точки отсечения» границы качества сна «низкое-высокое» в

5 баллов, на рисунке 15 наглядно представлено, что недостаточное качество сна наблюдалось у 23,3% женщин в периоде менопаузального перехода и у 37,5% женщин с естественной менопаузой (группа контроля II) ($p<0,05$).

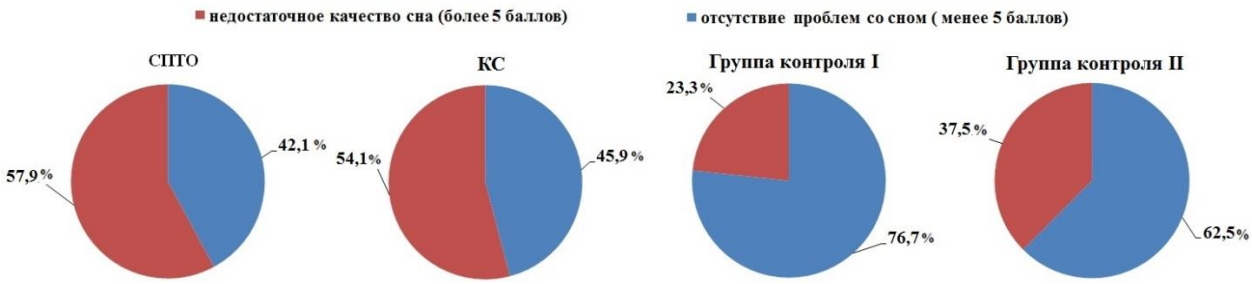


Рисунок 15 - Сравнительная характеристика результатов оценки сна по Питтсбургскому опроснику сна (PSQI)

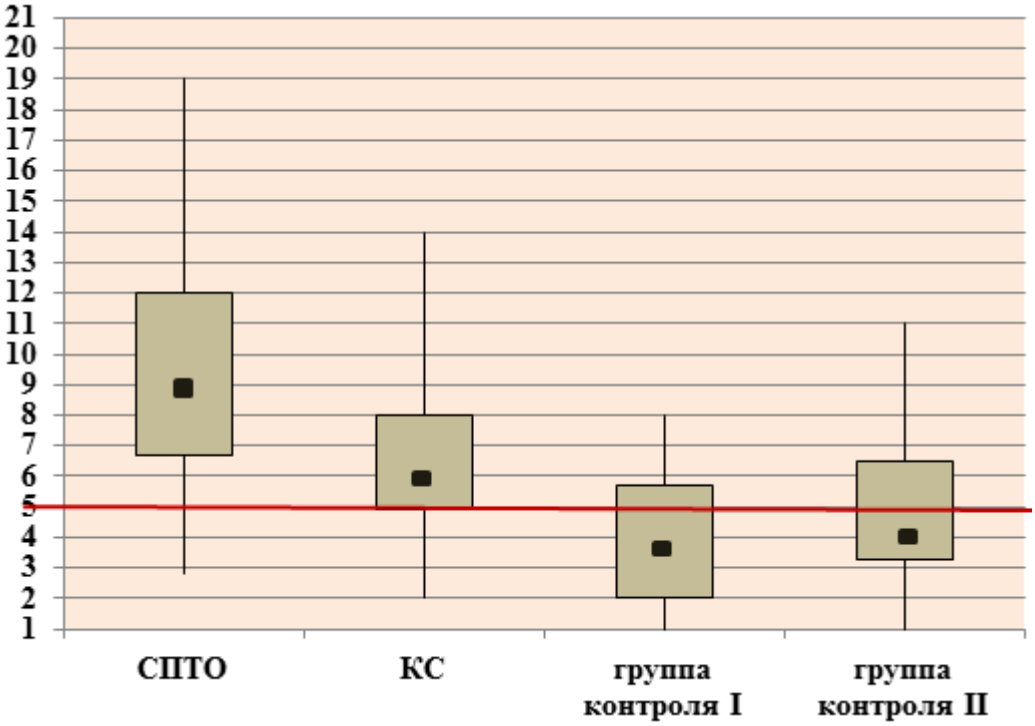


Рисунок 16 - Сравнительная характеристика результатов оценки сна по Питтсбургскому опроснику сна (PSQI)

При СПТО частота случаев нарушений сна возрастала до 57,9%, что в 2,5 раза выше относительно аналогичных сведений у женщин, сравнимых по возрасту, но не находящихся в состоянии эстрогендефицита (группы контроля I) и в 1,5 раза выше относительно женщин, находящихся в стественной менопаузе (группы контроля II) ($p<0,05$ в обоих случаях). При КС частота случаев нарушений сна возрастала до 54,1%, что в 1,4 раза выше относительно

аналогичных сведений у женщин, сравнимых по возрасту, но находящихся в группе контроля II ($p<0,05$). Значимых различий по частоте выявляемости нарушений сна среди женщин с СПТО и КС нами не установлено ($p>0,05$).

Заслуживают внимания полученные у женщин рассматриваемых групп медианы общего индекса качества сна по PSQI - опроснику (Рисунок16). В целом у женщин контрольных групп отмечалось хорошее качество сна - средние значения индекса при оценке сна по Питтсбургскому опроснику в I-ой контрольной группе составили 3,6[2;5,7], в группе контроля II - (4,1[3,3;6,5] баллов ($p=0,04$)). В то время как наличие приливов сопровождалось нарушениями сна, при этом в случаях СПТО качество сна ухудшалось значительнее, чем в случаях КС, так средние значения индекса по Питтсбургскому опроснику сна у женщин с СПТО составили 8,6[6,7;12], с КС – 6,2[4,9;8] баллов ($p=0,03$)).

Таким образом, нами установлено, что распространенность нарушений сна увеличивается по мере того, как женщины переходят в менопаузу. Для некоторых, а именно для 56 (58,9%) женщин при СПТО и 74 (54,8%) женщин при КС ($p>0,05$), проблемы со сном являются серьезными и влияют на дневное функционирование и качество жизни и могут иметь неблагоприятные долгосрочные последствия для психического и физического здоровья. Проблемы со сном (как частота случаев, так и средние значения индекса качества сна) у пациенток с патологическим течением климактерия, в частности при СПТО и КС, возрастают по сравнению с естественной менопаузой без КС.

4.2.1.6. Анализ показателей суточного мониторирования артериального давления у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

При первичном обследовании артериальная гипертензия установлена у 49 (51,6%) женщин с СПТО, у 86 (63,7%) пациенток с КС и у 32 (23,7%) женщин группы контроля II ($p<0,05$). Параметры суточного мониторирования артериального давления у женщин при СПТО и КС представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Сравнительный анализ исходных параметров суточного мониторирования артериального давления при СПТО и при КС

Параметры	СПТО(n=95)	КС (n=135)	Группа контроля II (n=40)
	M (SD)	M (SD)	M (SD)
САД среднесуточное, мм рт.ст.	142,6 (8,7)*	139,2 (9,1)**	129 (9,9)
САД среднедневное, мм рт.ст.	144,4 (8,8)*	142,1 (8,9)**	128 (7,9)
САД средненочное, мм рт.ст.	129,1 (12,1)	126,4 (12,4)	118 (12,1)
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	87,6 (6,9)*	85,6 (6,2)**	80,1 (6,1)
ДАД среднедневное, мм рт.ст.	89,4 (8,3)	89,2 (8,8)	87 (7,2)
ДАД средненочное, мм рт.ст.	79,2 (6,6)*	76,3 (7,1)**	72 (6,9)
Вариабельность САД, сутки, мм.рт.ст	19,6 (3,1)* #	16,7 (2,9)**	12,5 (2,9)
Вариабельность САД, день, мм.рт.ст	20,3 (3,2)*#	17,9 (2,9)**	14 (3,5)
Вариабельность САД, сон, мм.рт.ст	18,1 (2,2)* #	15,5 (2,1)**	13 (3,1)
Вариабельность ДАД, сутки, мм.рт.ст	14,4 (2,7)*	14,6 (2,9)**	10,8 (3,4)
Вариабельность ДАД, день, мм.рт.ст	15,3 (2,7)*	14,9 (2,9)**	11,4 (3,4)
Вариабельность ДАД, сон, мм.рт.ст	13,8 (2,6)*	12,6 3,1()**	9,5 (3,5)
ВУП САД, мм рт.ст.	55,9 (2,5)*	54,1 (2,8)**	46 (3,3)
ВУП ДАД, мм рт.ст.	47,8 (3,1)*	46,1 (3,1)**	38 (3,5)
СУП САД, мм рт.ст./час	16,8 (2,5)*#	14,6 (2,4)**	10 (2,8)
СУП ДАД, мм рт.ст./час	11,9 (2,9)*	10,9 (3,1)	8,2 (3,7)

Примечание: * - $p<0,05$, статистически значимые различия между группой контроля II и группой пациенток с СПТО; ** - $p<0,05$, статистически значимые различия между группой контроля II и группой пациенток с КС; #- $p<0,05$, статистически значимые различия между группами с СПТО и КС

Проведенное исследование показало, что у женщин с АГ при патологическом течении климактерия регистрировались выше нормативных значений все показатели утренней динамики АД (Таблица 24).

Таблица 24 - Сравнительный анализ параметров суточного профиля артериального давления у женщин рассматриваемых групп при наличии или отсутствии артериальной гипертензии

Параметры	СПТО	КС	Группа контроля I	Группа контроля II
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
Женщины с АГ				
САД среднедневное, мм рт.ст.	145,1 (5,4) [f]#	151,6 (6,1) [ff]	-	141 (2,6)
САД средненочное, мм рт.ст.	135,1 (4,9) [f]#	139,1 (4,9) [ff]	-	120,1 (3,1)
ДАД среднедневное, мм рт.ст.	94,6 (3,3) [f]#	99,2 (4,2) [ff]	-	86,7 (1,9)
ДАД средненочное, мм рт.ст.	89,7 (3,4) [f]	91,1 (2,6) [ff]	-	74,2 (3,8)
ВУП САД, мм рт.ст.	61,5 (1,6) [f]#	71,1 (3,1) [ff]	-	57,5 (2,1)
ВУП ДАД, мм рт.ст.	57,9 (1,9) [f]	60,2 (2,2) [ff]	-	56,8 (1,9)
СУП САД, мм рт.ст./час	13,9 (1,6) [f]#	16,2 (1,5) [ff]	-	12,1 (1,4)
СУП ДАД, мм рт.ст./час	12,1 (1,4) [f]	13,2 (2,1) [ff]	-	10,2 (1,5)
Женщины без АГ				
САД среднедневное, мм рт.ст.	128,4 (3,5)* #	136,4 (3,6)** [f] [f]	125,9 (3,5) [z]	127 (3,9)
САД средненочное, мм рт.ст.	111,7 (4,4) [f]	117,7 (3,6)**	110,2 (4,1) [z]	116 (2,6)
ДАД среднедневное, мм рт.ст.	79,7 (4,3)	83,3 (2,1)** [ff]	78,9 (4,2)	79,4 (4,2)
ДАД средненочное, мм рт.ст.	69,7 (4,6) #	71,2 (3,1)**	68,9 (4,1)	69,1 (3,9)
ВУП САД, мм рт.ст.	30,7 (2,6)*[f]#	43,1 (3,2)**	21,8 (2,6) [z]	41,1 (3,4)
ВУП ДАД, мм рт.ст.	29,8 (3,2)* [f]#	37,4 (3,3)**	25,5 (1,8) [z]	36,9 (3,6)
СУП САД, мм рт.ст./час	6,6 (1,3)*[f]#	10,1 (1,4)**	5,8 (1,1) [z]	9,2 (1,8)
СУП ДАД, мм рт.ст./час	5,6 (1,4) [f]#	7,1 (1,4)**	5,2 (1,1)	6,7 (1,5)

Примечание: * - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля I и гр. пациенток с СПТО; ** - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля I и гр. пациенток с КС; [f] - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля II и гр. пациенток с СПТО; [ff] - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля II и гр. пациенток с КС; #- p<0,05, статистически значимые различия между группами с СПТО и КС; [z]- p<0,05, статистически значимые различия между группами контроля I и II

У женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода (гр. контроляI), случаев АГ не отмечено, однако, опираясь на данные

общепопуляционных исследований, считается, что распространенность АГ среди женщин 35-44 лет составляет 15-18% [68]. Факт возникновения АГ у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, в случаях наличия у них хирургической менопаузы не противоречит имеющимся научным данным: В.И. Подзолков с соавт. отметили возрастание частоты обнаружения АГ до 46,7% у женщин с гистерэктомией с придатками [14], Л.В. Аккер с соавт. – до 60% у той же категории пациенток [1]. В нашей работе все женщины с АГ были пациентками с впервые выявленной АГ, при этом жалобы, предъявляемые ими, были неспецифичны (головная боль, головокружение, сердцебиение и т.д.) и сходны с симптоматикой как СПТО, так и КС (глава 3.2)

Согласно результатам таблицы 24 аналогичная динамика изменений прослеживалась и для диастолического АД, однако они были статистически незначимыми. Средние значения ВУП САД и СУП САД превышали норму и при СПТО и при КС (Таблица 24).

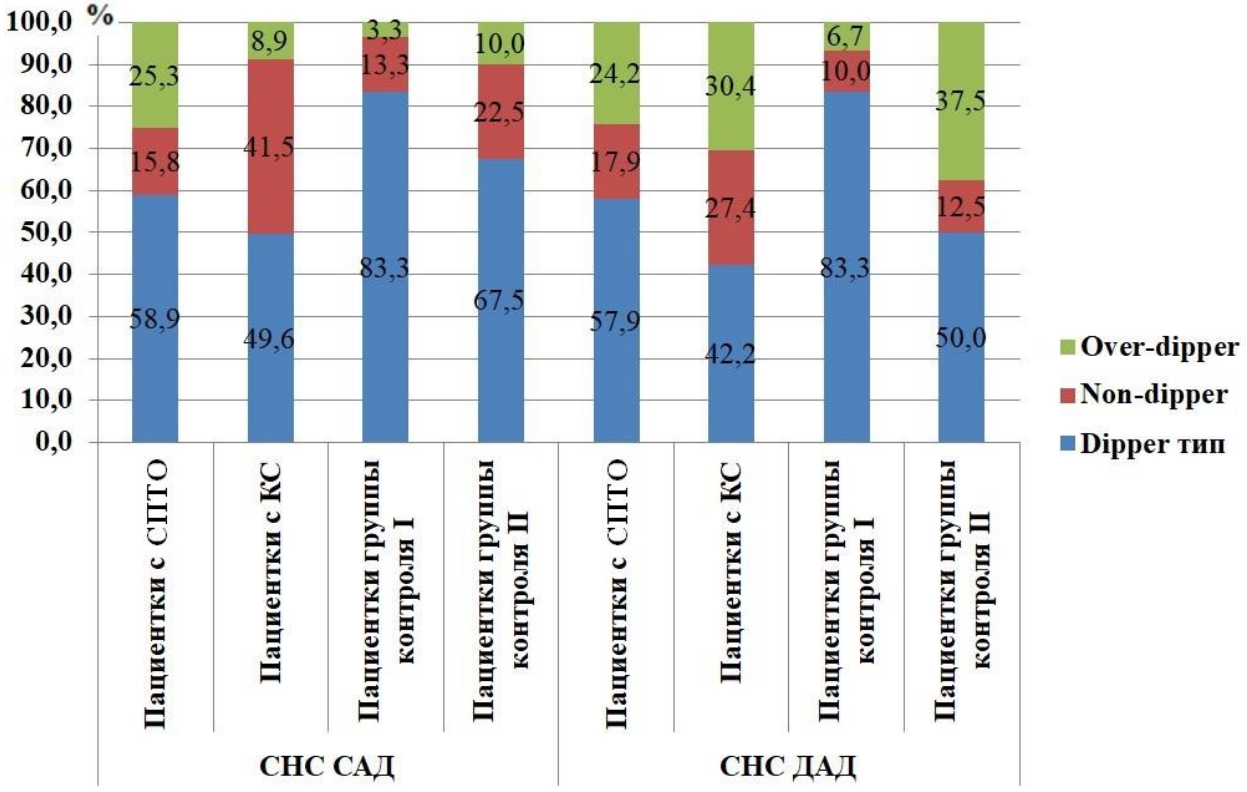


Рисунок 17 - Частота различных типов суточных кривых артериального давления

На рисунке 17 представлена частота выявления различных типов суточных кривых АД у пациенток рассматриваемых групп в зависимости от степени ночного снижения АД. Необходимо отметить, что устойчивого повышения АД в ночные часы («night-peaker») ни в одной из групп выявлено не было, что, возможно, связано с особенностями дизайна настоящего исследования, где нами предусмотрено исключение из наблюдения лиц с гипертонической болезнью с/без поражений органов-мишеней (глава 2).

При патологическом течении климактерия возрастало количество лиц с с недостаточной степенью ночного снижения САД и ДАД (Рисунок 17) Так, при СПТО возрастала частота случаев с недостаточной степенью ночного снижения САД до 15,8% и ДАД до 17,9%, что соответственно в 1,2 и в 1,8 раз выше относительно аналогичных параметров у женщин, сравнимых по возрасту, но не находящихся в состоянии эстрогендефицита (группы контроля I) и в 0,7 и 1,4 раз выше относительно женщин, находящихся в естественной менопаузе (группы контроля II) ($p<0,05$ в обоих случаях). При КС возрастала частота случаев с недостаточной степенью ночного снижения САД до 41,5% и ДАД до 27,4%, что соответственно в 1,8 и в 2,2 раза выше относительно аналогичных параметров у женщин, сравнимых по возрасту, но находящихся в группе контроля II ($p<0,05$).

В целом, по результатам СМАД нами отмечено, что при патологическом климактерии как в случаях СПТО, так и в случаях КС у женщин в отличие от аналогичных параметров гр. контроля II наблюдаются более высокие значения средненочных и среднесуточных ДАД, а также уровней вариабельности ДАД за все периоды мониторирования (Таблица 23). Описанные выше особенности суточного профиля АД свидетельствуют о формировании объем-зависимого типа АГ у женщин при КС и в большей степени при СПТО, а также склонности в ранней постменопаузе к задержке жидкости [93]. Сделанное заключение подтверждается результатами работы под руководством В.И.Подзолкова [14], продемонстрировавшими у женщин в постменопаузе (в том числе и хирургической) повышение ОПСС и концентрации альдостерона.

В отличие от естественного течения климактерия в случаях проявления у женщин симптоматики как СПТО, так и КС отмечалась еще одна особенность суточного ритма АД, а именно регистрировались повышенные уровни вариабельности САД за все периоды мониторирования (Таблица 23). Известно, что вариабельность АД является нормальной физиологической характеристикой ССС [72], однако вместе с тем возрастание вариабельности АД является одним из механизмов патогенеза ССЗ [68, 74] и расценивается в качестве дополнительного фактора ССР [68].

4.2.1.7. Особенности вегетативной регуляции у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

При рассмотрении особенностей вегетативной регуляции у женщин рассматриваемых нами групп установлено, что на фоне возрастной половой инволюции отмечалось снижение общей мощности спектра (на 34,6% - с 2631,1мс^{2}в группе контроля I до 1721,3мс^2 в группе контроля II), однако в случаях патологического течения климактерия это уменьшение было наиболее заметным (Таблица 25).

Так, при СПТО уменьшение общей мощности спектра относительно аналогичного параметра у женщин, сравнимых по возрасту, но не находящихся в состоянии эстрогенодефицита (гр.контроля I) составило 42,9%; а относительно женщин, находящихся в естественной менопаузе (гр.контроля II) – 12,7% ($p<0,05$ в обоих случаях; Таблица 25).

При КС уменьшение общей мощности спектра относительно аналогичного параметра у женщин, сравнимых по возрасту, но находящихся в группеа контроля II 18,1% ($p<0,05$; Таблица 25).

Несмотря на установленное снижение значений показателя TP (Total Power, мс2), нами установлено отсутствие статистически значимых различий параметра общей мощности спектра между группами с СПТО и КС (Таблица 25).

Наблюдаемая в рассматриваемых группах исследования особенность изменений значений общей мощности спектра, по-видимому, отражает снижение воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции, а также понижение адаптационных возможностей ССС и низкой стрессовой устойчивости организма случаях развития клиники СПТО либо КС у женщин [3, 10, 130]. Мощность волн VLF-компонента преобладала в общей мощности спектра и была наиболее выраженной у женщин при СПТО и КС (Таблица 25), что свидетельствует об усилении у них гуморально-метаболического звена [3, 10, 130]. Отмечено отчетливое снижение HF относительно аналогичных параметров групп контроля (Таблица 25), что отражает однонаправленное снижение активности парасимпатического центра продолговатого мозга [3,10].

Таблица 25 - Сравнительный анализ исходных параметров ВСР у женщин рассматриваемых групп

Параметры	СПТО	КС	Группа контроля I	Группа контроля II
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
RRNN	766,3 (12,7) $^{*\,f\,\#}$	820,2 (14,5) $^{ff\,\#}$	829 (16,8) $^{z\,*}$	941 (19,1) ^{zfff}
SDNN	26,3 (3,1) $^{*\,f}$	29,07 (2,7) $^{**\,ff}$	49,1 (4,1) $^{z\,*\,**}$	38,2 (3,9) ^{zfff}
RMSSD	17,4 (2,7) $^{*\,f}$	20,86 (2,6) $^{**\,ff}$	43,2 (3,3) $^{z\,*\,**}$	29,6 (4,1) ^{zfff}
TP, мс^2	1503,6 (186,2) $^{*\,f}$	1410,8 (191,8) $^{**\,ff}$	2631,1 (118,7) $^{z\,*\,**}$	1721,3 (121,4) ^{zfff}
VLF, мс^2	847,2 (61,7) *	775,2 (78,2) **	931,3 (93,1) $^{*\,**}$	854,4 (98,8)
LF, мс^2	501,2 (48,3) $^{*\,f}$	495,8 (48,7) $^{**\,ff}$	595,8 (45,5) $^{z\,*\,**}$	372,5 (34,3) ^{zfff}
HF, мс^2	154,6 (37,5) $^{*\,f}$	139,2 (38,7) $^{**\,ff}$	1104 (78,7) $^{z\,*\,**}$	494,4 (41,1) ^{zfff}
LF / HF	3,24 (0,18) $^{*\,f}$	3,56 (0,21) $^{**\,ff}$	0,54 (0,17) $^{z\,*\,**}$	0,75 (0,11) ^{zfff}

Примечание: * - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля I и гр. с СПТО; ** - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля I и гр. пациенток с КС; ^{f} - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля II и гр. с СПТО; ^{ff} - p<0,05, статистически значимые различия между гр. контроля II и гр. пациенток с КС; #- p<0,05, статистически значимые различия между группами с СПТО и КС; ^{z}- p<0,05, статистически значимые различия между группами контроля I и II

Так, при СПТО уменьшение HF-компонента относительно аналогичного параметра у женщин, сравнимых по возрасту, но не находящихся в состоянии эстрогенодефицита (группы контроля I) составило 86%; а относительно женщин, находящихся в естественной менопаузе (группы контроля II) – 68,7% ($p<0,05$ в обоих случаях; Таблица 25).

При КС уменьшение HF-компонента относительно аналогичного параметра у женщин, сравнимых по возрасту, но находящихся в группе контроля II составило 71,8% ($p<0,05$; Таблица 25).

Схематически взаимоотношения относительного вклада VLF-, HF-, LF-компонент в общую мощность спектра у пациенток рассматриваемых нами групп представлено на рисунке 18.

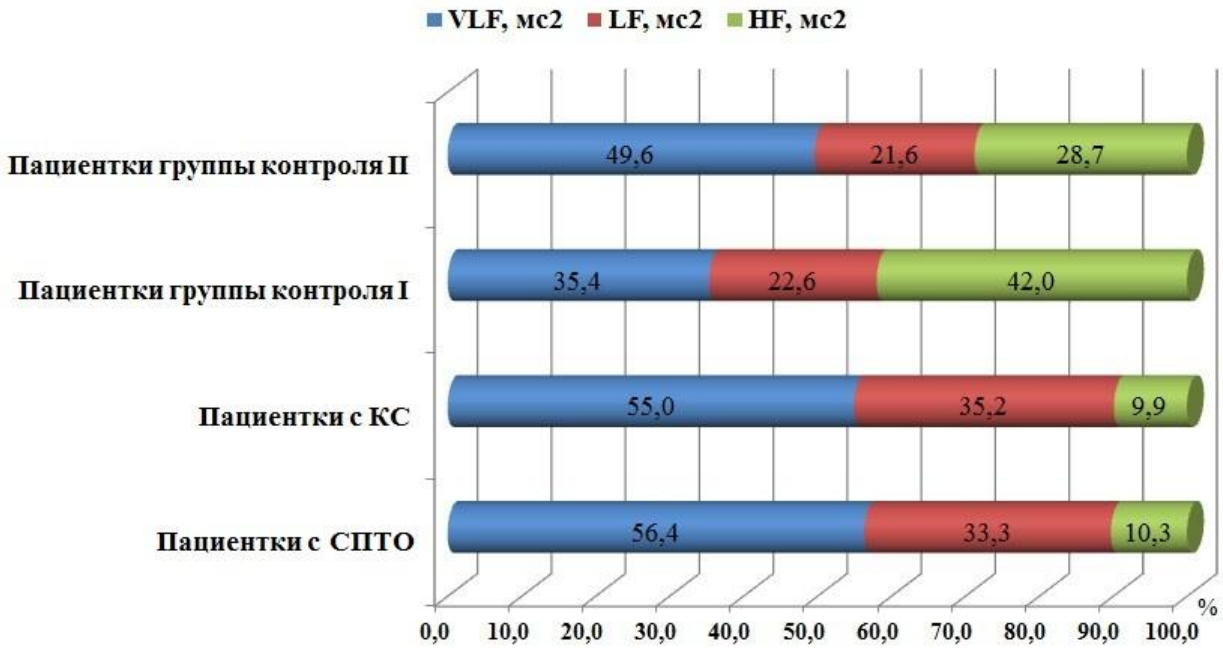


Рисунок 18 - Сравнительная характеристика взаимоотношений относительного вклада VLF-, HF-, LF-составляющих в общую мощность спектра

Исходя из полученных данных, вегетативная регуляция ССС в группе контроля I сформулирована в виде соотношения HF>VLF>LF, в то время как в группе контроля II как VLF>HF>LF. При этом нами впервые установлено, что в случаях наличия у женщин клинических проявлений как СПТО, так и КС

вегетативная регуляция ССС представлена в виде соотношения - VLF>LF>HF (p>0,05; Таблица 25).

Особенности вегетативной регуляции ССС при СПТО и КС заключаются в уменьшении общей мощности спектра, усилении гуморально-метаболических модуляций, снижении вагусных влияний и развитии относительной симпатикотонии [88, 108].

4.2.2. Алгоритм врачебных действий при комплексной терапии синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома

Нами сформулирован алгоритм врачебных действий при терапии СПТО и КС у женщин в ранней постменопаузе (схема 1), последовательное выполнение которого обуславливает формирование среди пациенток с СПТО либо КС групп женщин для назначения схем изолированного приема МГТ (при СПТО в случаях «отсутствия матки» – монотерапия эстрогенами -эстрадиол гемигидрат ежедневно в лекарственной форме трансдермального геля»; при СПТО в случаях «наличия матки» либо при КС - эстрадиол гемигидрат трансдермально и микронизированный прогестерон 100 мг внутрь в непрерывном режиме), или в комбинации с курсами ТкМТ низкоинтенсивным «бегущим» импульсным магнитным полем (к вышеописанным схемам МГТ добавляется 2 курса ТкМТ, с интервалом 6 месяцев, курс включает12 процедур, проводимых через день).

В ходе проведения 1 этапа исследования была установлена структура климактерических расстройств, наиболее ассоциированных со снижением качества жизни у женщин при патологическом течении ранней хирургической и естественной постменопаузы.

Поэтому «мишенями» для формулирования алгоритмаврачебных действий при комплексной терапии СПТО и КС выбраны: эстрогенодефицит, психо-эмоциональный статус, нарушения сна и когнитивной функции, вегетативная регуляция АД, коррекция обменно-метаболических параметров.

Представленная нами в работе концепция формирования климактерических расстройств, этиопатогенез которых обусловлен инициированным эстрогенодефицитом синдромом дезинтеграции, обосновывает сочетание гормональных, вазомоторных, психических, соматических, метаболических, эмоционально-аффективных нарушений в клинических проявлениях СПТО и КС. Многокомпонентный этиопатогенез СПТО и КС обуславливает комплексность воздействия при оказании лечебных технологий. Восприятие описанного подхода активизирует поиск других альтернативных методов терапии и обращает внимание в сторону нейрофизиологических эффектов транскраниальных методик физиотерапии.

В терапевтическом плане магнитные поля обладают преимуществом перед электрическими, так как им свойственно более щадящее воздействие. Патогенетической основой эффективности ТкМТ при комплексной терапии СПТО и КС служит воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, на нервные и гуморальные механизмы регуляции ССС [2, 12, 20, 33, 47, 52, 61, 65, 85, 102, 103, 105]. В основе эффективности курсового применения ТкМТ лежит плейотропное действие физиофактора, основанное на наличии у бегущего импульсного магнитного поля множествабиотропных параметров [2, 12, 20, 45, 47, 52, 61, 85, 102, 103, 105].

Наличие у ТкМТ возможности оказания центрального симпатолитического эффекта, реализуемого посредством воздействия бегущим импульсным магнитным полем на подкорковые центры и структуры гипоталамо-гипофизарной оси, в ракурсе рассматриваемой проблемы заслуживают внимания [2, 20, 45, 47, 64, 68, 85, 103]. Способность ТкМТ посредством этого механизма корректировать гипертонус симпатического отдела автономной нервной системы опосродовано обуславливает улучшение центральных гемодинамических параметров. Продемонстрированное в работах присутствие у ТкМТ метаболического и гипотензивного потенциала [12, 20, 45, 47, 52, 61, 65, 66, 85, 103] представляют возможность его назначения и для коррекции кардиометаболических осложнений КС и СПТО.

Терапия трансдермальным эстрадиолом, в отличие от перорального способа введения, позволяет достичь стабильной концентрации циркулирующего в периферическом кровотоке гормона, избежать эффекта «первичного прохождения» препарата через печень и обеспечить нивелирование отрицательного возможного воздействия на липиды [78, 91, 93, 94, 95, 120, 141]. МГТ может способствовать улучшению профиля ССР благодаря положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы [74], а присутствие рецепторов эстрогена в ЦНС (гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус, кора головного мозга) позволяют предположить, что терапия эстрогенами опосредует влияние на ментальные функции через потенциальные воздействия на эти области мозга [209].

Показано, что прогестерон и его мозговые естественные метаболиты (аллопрегнанолон и 5-α-прегнанолон) являются мощными нейростероидами, способными связываться с GABA-рецепторами мозга, влиять на ГАМК-эргические структуры, а также выполнять роль активаторов синтеза эндогенных опиоидов и природных ингибиторов обратного захвата серотонина, который в биохимическом цикле трансформаций является предшественником гормона сна – мелатонина [78, 97, 164].

Следует помнить, что, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, не рекомендуется назначать монотерапию эстрогенами или комбинированную МГТ исключительно для повышения когнитивной функции,лечения инсомнии, психоэмоциональных нарушений [132], а также подчеркивается важность осознания того факта, что критическим периодом для начала терапии в целях профилактики снижения когнитивной функции и ССЗ является наступление менопаузы.

Обращаем внимание, что нами впервые применена технология МГТ в комплексе с ТкМТ низкоинтенсивным «бегущим» импульсным магнитным полем для коррекции климактерических расстройств и улучшения качества жизни пациенток с СПТО и КС [72, 87].

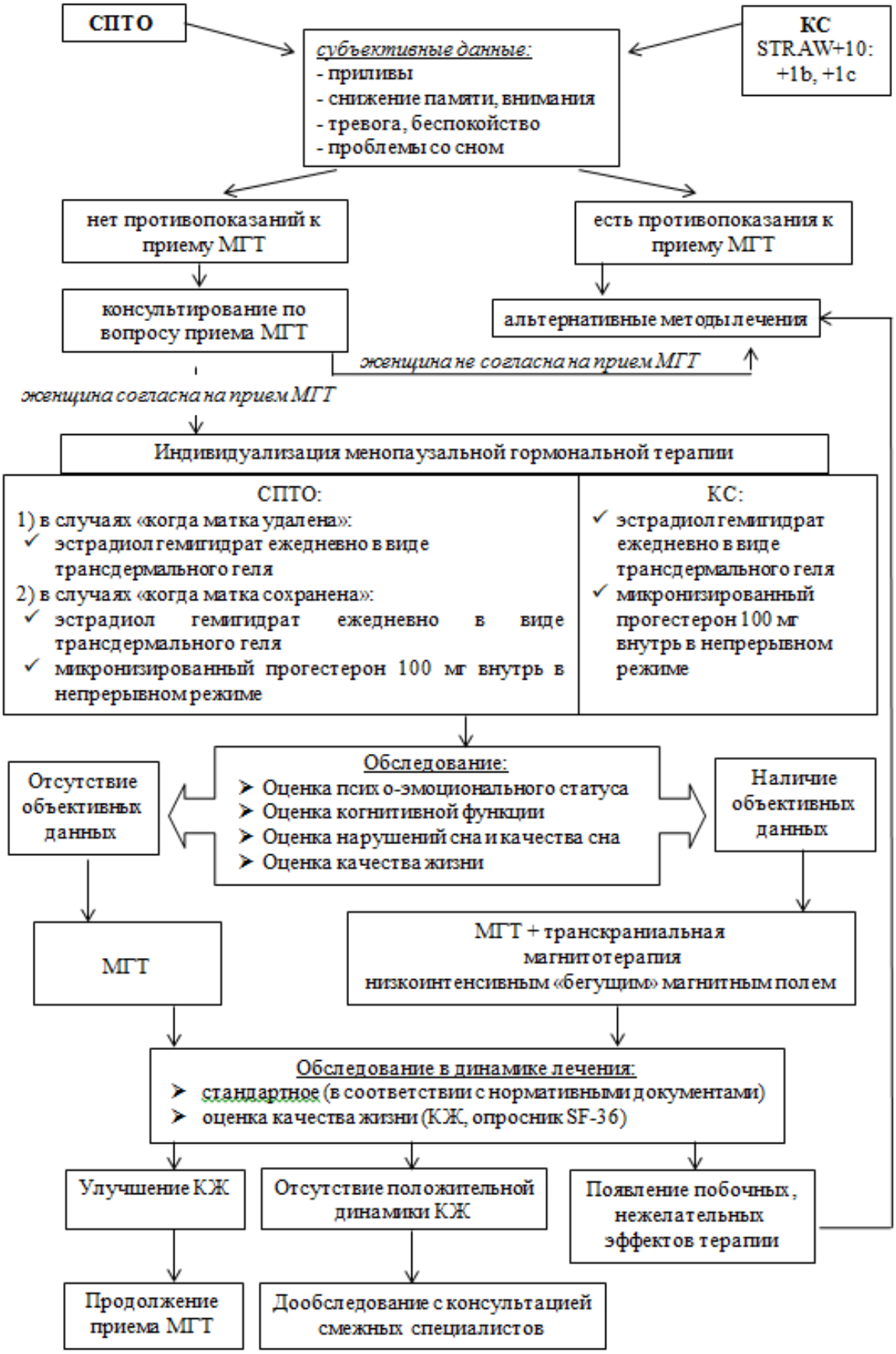


Схема 1 - Алгоритм клинико-патогенетически обоснованной терапии климактерических расстройств при синдроме после тотальной овариэктомии и климактерическом синдроме

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ЕСТЕСТВЕННОЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В процессе лечения и наблюдения за женщинами с СПТО (основная гр.IA (n=48), гр.сравнения IB (n=47)) и с КС (основная гр. IIA (n=68), гр.сравне-ния IIB (n=67)) не было выявлено осложнений, серьезных нежелательных и побочных реакций, а также отрицательного действия на органы-мишени (эндометрий (кроме групп IA,IB) и молочные железы).

В соответствии с разработанным клинико-патогенетически обоснованным алгоритмом терапии КР при СПТО и КС в основных группах МГТ назначена среди женщин с СПТО 4 (8,5%) пациенткам, с КС – 6 (9%); комбинацию МГТ с ТкМТ получали 43 (91,5%) женщины при СПТО и 61 (91%) пациентка при КС [8, 72, 87].

Все пациентки основных групп спустя 12 месяцев исследования продолжили МГТ и были нацелены на длительный прием гормонов, в то время как 9 (19,1%) женщин из гр. Сравнения IB и 29 (43,3%) женщин из гр. Сравнения IIB отказались от дальнейшего назначения гормональных препаратов.

Безусловно, при назначении этиопатогенетического лечения, в частности МГТ, вполне ожидаемым явилось повышение уровня эстрадиола и снижение гормонов аденогипофиза в сыворотке крови (Таблица 26).Динамика повышения уровней эстрадиола и снижения гонадотропных гормонов на фоне МГТ менее значимой отмечалась у женщин с КС, чем у пациенток с СПТО (Таблица 26). Наиболее выраженные динамические изменения гормонов аденогипофиза, эстрадиола у женщин и при СПТО и при КС были выявлены в основных группах, получавших комплексное лечение: МГТ и ТкМТ (Таблица 26).

В процессе лечения и наблюдения у пациенток с СПТО либо с КС при контрольном УЗИ органов малого таза не отмечалось патологических изменений М-эхо эндометрия как в основных группах, так и в группах сравнения.

Таблица 26 - Влияние терапии на параметры гормонального фонау пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

параметры	динамика анализируемых параметров в процессе терапии							
	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %
	Пациентки с СПТО							
	основная группа IA (n=48)				группа сравнения IB (n=47)			
ФСГ, МЕ/мл	98,8 (14,5)	64,2 (9,5)*	41,4 (8,8) *#	-58,1	98,8 (14,9)	72,2 (9,9)*	62,4 (9,1)*#	-36,8
Эстрадиол, пмоль/мл	26,4 (9,5)	36,9 (8,8)	48,7 (7,7) *	84,5	26,4 (9,9)	30,7 (9,1)	46,2 (7,9)*	75
Прогестерон, нмоль/л	0,2 (0,08)	0,2 (0,07)	0,2 (0,05)	0	0,2 (0,07)	0,2 (0,08)	0,2 (0,07)	0
ЛГ, МЕ/мл	68,9 (7,8)	52,9 (6,4)	27,2 (5,6)*#	-60,5	68,8 (8,1)	55,5 (6,9)	42,4 (5,1)*#	-38,4
ТТГ, мЕд/л.	4,4 (0,6)	3,7 (0,8)	3,0 (0,3)*	-31,8	4,3 (0,6)	3,8 (0,8)	3,6 (0,4)	-16,3
Т4 свободный, пмоль/мл	11,5 (0,6)	10,2 (0,7)	10,2 (0,6)	-11,3	11,5 (0,5)	10,2 (0,7)	10,2 (0,5)	-11,3
	Пациентки с КС							
	основная группа IIA (n=68)				группа сравнения IIB (n=67)			
ФСГ, МЕ/мл	81,4 (11,6)	54,5 (7,5)*	39,4 (6,9)*#	-51,6	81,3 (11,2)	63,7 (7,8)	56,7 (6,8)*#	-30,3
Эстрадиол, пмоль/мл	37,4 (3,2)	42,8 (3,5)	48,6 (3,1)*	29,9	37,5 (2,9)	39,4 (3,3)	44,5 (2,9)*	18,7
Прогестерон, нмоль/л	0,3 (0,07)	0,3 (0,06)	0,3 (0,06)	0	0,3 (0,08)	0,3 (0,09)	0,3 (0,07)	0
ЛГ, МЕ/мл	46,2 (5,3)	39,2 (6,9)	29,8 (4,3)*	-35,5	46,2 (4,9)	41,3 (6,6)	35,1 (3,9)*	-24
ТТГ, мЕд/л.	4,6 (0,5)	3,8 (0,6)	3,3 (0,4)*	-28,3	4,6 (0,5)	3,9 (0,5)	3,6 (0,4)	-21,7
Т4 свободный, пмоль/мл	10,2 (0,6)	11,5 (0,5)	11,5 (0,4)	12,7	10,1 (0,5)	11,5 (0,5)	11,5 (0,5)	13,9

Примечание: данные представлены в видеМ (SD); * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр.сравнения; параметр Δ % рассчитан по отношению конечных данных (12 месяцев) к исходным значениям

Женщинам с субклиническим гипотиреозом (в 36,8% (n=35) при СПТО и в 31,9% (n=43) при КС (глава 4.2.1.1.)) через 3 месяца согласно рекомендации терапевта в соответствии действующим клиническим протоколом были пересмотрены ТТГ, св. Т4. При повторном обследовании через 3 месяца диагноз субклинического гипотиреоза был подтвержден у 30 (31,6%) женщин при СПТО и у 36 (26,7%) женщин при КС; данным пациенткам была инициирована заместительная терапия Левотироксином в дозе 0,9 мкг левотироксина натрия на 1 кг массы тела и через 3 месяца проводился контроль эффективности терапии по

уровню ТТГ, а также корректировка лечения. Динамика частоты субклинического гипотиреоза у женщин рассматриваемых нами групп представлена на рисунке 19.

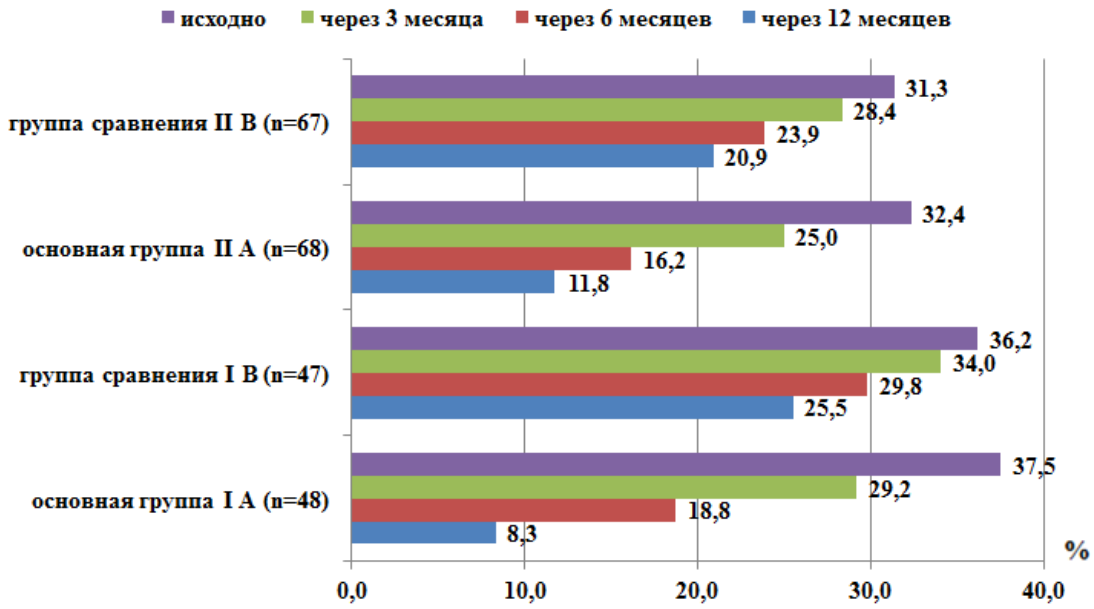


Рисунок 19 - Частота (в %) субклинического гипотиреоза

Напомним, что рекомендации касательно изменения образа жизни (питание, режим сна-бодрствования, физическая активность) у пациенток с КС и СПТО были одинаковыми.

В целом в результате оценки влияния проводимых схем терапии СПТО и КС на показатели углеводного и липидного обменов нами, как отражено в таблице 27, получена более отчеливая нормализация парамтеров у женщин в основных группах, что обусловлено сложением эффектов двух видов воздействия: немедикаментозного (посредством транскраниального (битемпорального) действия бегущего импульсного магнитного поля) и фармакологического (посредством менопаузальной гормональной терапии в монорежиме при СПТО, в комбинированном – при КС). Так через 12 месяцев снижение гликемии в результате менопаузальной гормональной терапии произошло на 8,4% у женщин с КС и на 12,2% с СПТО, в результате комплексного лечения (МГТ и ТкМТ) – на 19% и 20,3% соответственно (Таблица 27). На фоне применяемых схем терапии СПТО и КС у наблюдаемых пациенток отмечались снижение общего

холестерина, ТГ, ХСЛПНП; повышение ХСЛПВП, что проявилось в уменьшении коэффициента атерогенности в группах сравнения на 23,3% при СПТО и на 14,6% при КС, а в основных группах на 36,4% и 24,4% соответственно (Таблица 27).

Таблица 27 - Влияние терапии на параметры углеводного и липидного обменов у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

параметры	динамика анализируемых параметров в процессе терапии							
	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %
	Пациентки с СПТО							
	основная группа IA (n=48)				группа сравнения IB (n=47)			
Глюкоза, ммоль/л	6,41 (0,22)	5,92 (0,25)	5,11 (0,11)*#	-20,3	6,39 (0,21)	5,9 (0,21)	5,61 (0,12)*#	-12,2
Общий холестерин, ммоль/л	6,39 (0,18)	5,81 (0,09)	5,36 (0,05)*#	-16,1	6,37 (0,17)	5,94 (0,08)	5,81 (0,04)* #	-8,8
ТГ, ммоль/л	1,77 (0,11)	1,5 (0,09)	1,45 (0,02)*	-18,1	1,76 (0,1)	1,57 (0,08)	1,47 (0,02)*	-16,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19 (0,09)	1,29 (0,05)	1,4 (0,02)*	17,6	1,2 (0,08)	1,26 (0,06)	1,35 (0,02)*	12,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14 (0,11)	3,85 (0,07)	3,21 (0,03)* #	-22,5	4,13 (0,09)	3,91 (0,06)	3,31 (0,02)* #	-17,9
ИА	4,4 (0,06)	3,5 (0,03)	2,8 (0,02)* #	-36,4	4,3 (0,05)	3,7 (0,04)	3,3 (0,02)* #	-23,3
	Пациентки с КС							
	основная группа IIA (n=68)				группа сравнения IIB (n=67)			
Глюкоза, ммоль/л	6,32 (0,19)	5,88 (0,21)	5,12 (0,13)* #	-19	6,29 (0,2)	5,99 (0,18)	5,76 0,12)* #	-8,4
Общий холестерин, ммоль/л	6,21 (0,11)	5,89 (0,09)	5,51 (0,05)* #	-11,3	6,19 (0,1)	5,95 (0,08)	5,81 (0,04)* #	-6,1
ТГ, ммоль/л	1,65 (0,09)	1,59 (0,07)	1,47 (0,05)*	-10,9	1,65 (0,08)	1,61 (0,06)	1,51 (0,04)*	-8,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,08)	1,27 (0,05)	1,36 (0,03)*	13,3	1,21 (0,07)	1,24 (0,04)	1,3 (0,03)*	7,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,89 (0,08)	3,66 (0,06)	3,46 (0,05)*	-11,1	3,89 (0,06)	3,76 (0,05)	3,51 (0,05)*	-9,8
ИА	4,1 (0,03)	3,6 (0,05)	3,1 (0,02)* #	-24,4	4,1 (0,04)	3,8 (0,03)	3,5 (0,02)* #	-14,6

Примечание: данные представлены в виде M (SD); * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр. сравнения; параметр Δ % рассчитан по отношению конечных данных (12месяцев) к исходным значениям

Через год терапии СПТО статистически значимое снижение массы тела относительно исходных данных было зафиксировано только в основной группе IA

в среднем на 6,1 кг, что составило 7,7% (p<0,05), в группе сравнения IB вес уменьшился в среднем на 3,5 кг (на 4,4%, p>0,05) (Таблица 28).

Таблица 28 - Влияние терапии на антропометрические параметры пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

Показатели	динамика анализируемых параметров в процессе терапии			
	исходно	через 12 мес.	Исходно	через 12 мес.
	Пациентки с СПТО			
	основная группа IA (n=48)		группа сравнения IB (n=47)	
вес, кг	79,72 (2,37)	73,6 (1,86)*	79,7 (2,41)	76,2 (2,66)
индекс Кетле, кг/м^2	29,32 (1,49)	27,07 (1,37)	29,27 (1,49)	27,99 (1,41)
объем талии, см	97 (1,1)	92,1 (0,8)* #	98 (1,2)	94,8 (0,4)#
индекс ОТ/ОБ	0,86 (0,03)	0,8 (0,01) * #	0,85 (0,04)	0,84 (0,01)#
	пациентки с КС			
	основная группа IIA (n=68)		группа сравнения IIB (n=67)	
вес, кг	77,3 (1,96)	72,8 (1,14) *	77,1 (1,98)	74,6 (1,99)
индекс Кетле, кг/м^2	28,39 (1,28)	26,68 (1,2)	28,32 (1,27)	27,40 (1,3)
объем талии, см	89 (1,22)	85,1 (0,8) * #	88 (1,21)	87 (0,9) #
индекс ОТ/ОБ	0,76 (0,03)	0,73 (0,01)	0,76 (0,03)	0,74 (0,01)

Примечание: данные представлены в виде M (SD); * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр. сравнения

Комплексное применение МГТ и ТкМТ у пациенток с СПТО сопровождалось уменьшением абдоминального ожирения через год терапии, а именно – объем талии относительно исходных данных сократился на 4,9 см (-5,1%) и составил 92,1(0,8) см (p<0,05), статистически значимо отличался от аналогичного параметра в группе сравнения IB (Таблица 28). Кроме того, при терапии СПТО у пациенток в основной группе IA достоверно уменьшилось значение соотношения объема талии к объему бедер относительно как исходных данных, так и аналогичного индекса среди пациенток группы сравнения IB.

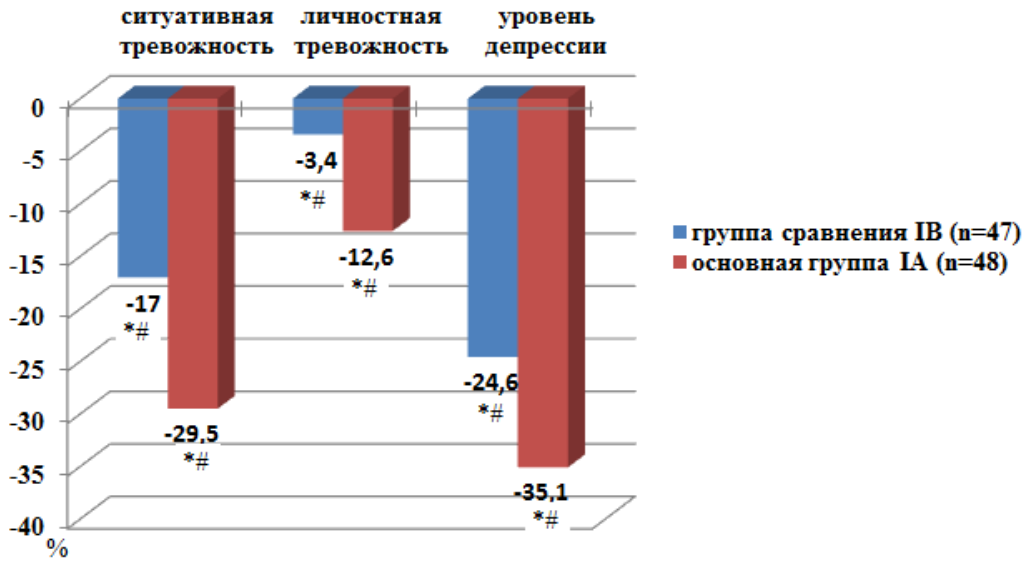
У пациенток с КС спустя год терапии снижение массы тела относительно исходных данных было зафиксировано также только в основной группе IIA в среднем на 4,5 кг, что составило 5,8% (p<0,05), в группе сравнения IIB вес уменьшился в среднем на 2,5 кг (на 3,2%, p>0,05).

Комплексное применение МГТ и ТкМТ у пациенток с КС сопровождалось уменьшением абдоминального ожирения через год терапии, а именно – объем талии относительно исходных данных сократился на 3,9 см (-4,4%) и составил 85,1(0,8) см (p<0,05), статистически значимо отличался от аналогичного параметра в группе сравнения IIB (Таблица 28). Положительная динамика изменений психоэмоционального статуса отмечалась у всех женщин при терапии СПТО либо КС, при этом, как отражено в таблице 29, наиболее выраженные положительные сдвиги отмечались в основных группах на фоне восполняющей эстрогенодефицит гормональной терапии и оказывающей нейротропное действие транскраниальной магнитотерапии.

Таблица 29 - Влияние терапии на параметры психоэмоционального статуса у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

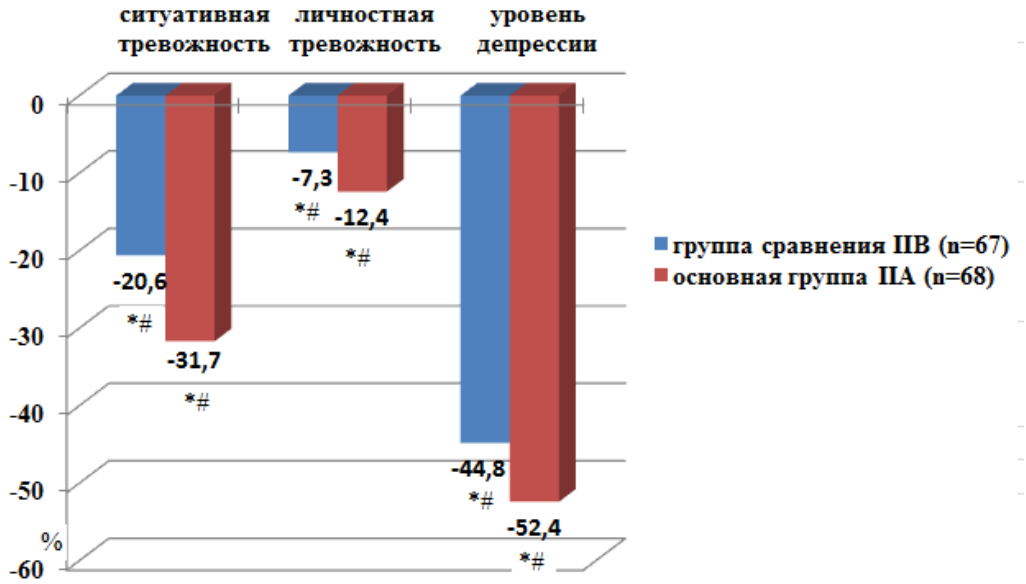
параметры	динамика анализируемых параметров в процессе терапии							
	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %
	основная группа IA (n=48)				группа сравнения IB (n=47)			
ситуативная тревожность	52,6 (1,65)	45,2 (1,34)	37,1 (1,09)	-29,5*#	52,5 (1,31)	49,1 (1,41)	43,6 (1,11)	-17*#
личностная тревожность	43,7 (0,21)	41,4 (0,11)	38,2 (0,04)	-12,6*#	43,6 (0,14)	42,7 (0,14)	42,1 (0,06)	-3,4*#
уровень депрессии	18,8 (1,21)	14,3 (1,15)	12,1 (0,18)	-35,1*#	18,7 (1,32)	16,7 (1,16)	14,1 (0,48)	-24,6*#
	основная группа IIA (n=68)				группа сравнения IIB (n=67)			
ситуативная тревожность	47,7 (1,97)	39,9 (1,22)	32,6 (1,02)	-31,7*#	47,6 (2,01)	43,3 (1,18)	37,8 (1,08)	-20,6*#
личностная тревожность	41,2 (1,44)	38,2 (0,16)	36,1 (0,06)	-12,4*#	41,1 (1,31)	39,4 (0,17)	38,1 (0,05)	-7,3*#
уровень депрессии	16,6 (1,53	10,4 (1,17)	7,9 (0,09)	-52,4*#	16,5 (1,62)	11,2 (1,21)	9,1 (0,07)	-44,8*#
Примечание: * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между группами; параметр Δ % рассчитан по отношению конечных данных (12месяцев) к исходным значениям								

Спустя 12 месяцев терапии СПТО в основной группеIA отмечалось уменьшение ситуативной тревожности на 29,5%, личностной тревожности на 12,6%, уровня депрессии на 35,1%; в группе сравнения IB- снижение на 17%, 3,4% и 24,6% соответственно (p <0,05 во всех случаях, Рисунок 20).



Примечание: * p <0,05 – достоверные различия относительноисходныхзначений, # p <0,05 – достоверные различиямеждугруппами

Рисунок 20 –Динамика параметров психоэмоционального статуса у женщин с синдромом после тотальной овариэктомии в ходе терапии, %



Примечание: * p <0,05 – достоверные различия относительноисходныхзначений, # p <0,05 – достоверныеразличиямеждугруппами

Рисунок 21 – Динамика параметров психоэмоционального статуса у женщин с климактерическим синдромом в ходе терапии, %

У женщин с КС через год терапии в основной группе IIA ситуативная тревожность снизилась на 31,7%, личностная тревожность на 12,4%, уровень

депрессии на 52,4%; а в группе сравнения IIB снижение аналогичных показателей произошло на 20,6%, 7,3% и 44,8% соответственно (p <0,05, Рисунок21).

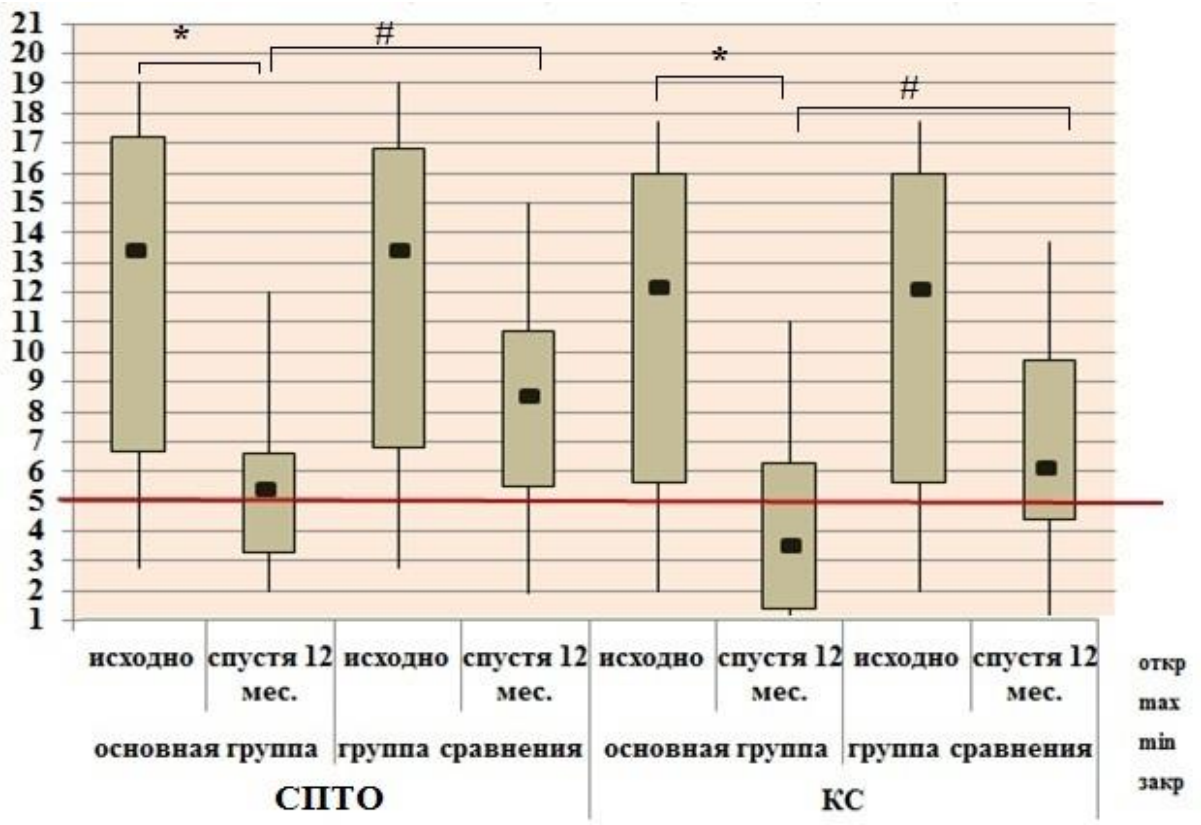
Так как нами в ходе настоящего исследования в главе 4 установлено, что у пациенток и с СПТО и с КС наблюдались прямые корреляции между выраженностью аффективных нарушений (тревога, депрессия), индексом качества сна, когнитивными нарушениями (обнаружена тесная связь этих параметров друг с другом), то вполне ожидаемым является зависимое изменение одного параметра от других.

Таблица 30 - Динамика параметров оценки сна по Питтсбургскому опроснику сна (PSQI) у женщин в ходе терапии

	исходно	через 12 мес.	Исходно	через 12 мес.
	Пациентки с СПТО			
	основная группа IA (n=48)		группа сравнения IB (n=47)	
недостаточное качество сна (более 5 баллов)	28 (58,3%)	15 (31,3%) * #	27 (57,4%)	22 (46,8%) #
отсутствие проблем со сном (менее 5 баллов)	20 (41,7%)	33 (68,8%) * #	20 (42,6%)	25 (53,2%) #
	пациентки с КС			
	основная группа IIA (n=68)		группа сравнения IIB (n=67)	
недостаточное качество сна (более 5 баллов)	37 (54,4%)	11 (16,2%) * #	36 (53,7%)	21 (31,3%) * #
отсутствие проблем со сном (менее 5 баллов)	31 (45,6%)	57 (83,8%) * #	31 (46,3%)	46 (68,7%) * #
Примечание: данные представлены в виде n(%); * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр. сравнения				

Исходно недостаточное качество сна согласно специализированного Питтсбургского опросника сна установлено в 57,9% (n=55) случаев при СПТО (у 28 (58,3%) женщин основной группы IA и у 27 (57,4%) женщин группы сравнения IB, p>0,05) и в 54,1% (n=73) при КС (у 37 (54,4%) женщин основной группы IIA и у 36 (53,7%) женщин группы сравнения IIB, p>0,05). Спустя 12 месяцев терапии СПТО у пациенток основной группы IA установлено возрастание случаев отсутствия проблем со сном относительно исходных данных на 65%; в группе

сравнения IB отмечалось статистически незначимое повышение аналогичного показателя на 25% (p<0,05, Таблица 30). У женщин с КС через год терапии в основной группе IIA отмечалось увеличение случаев отсутствия проблем со сном у женщин относительно исходных данных на 83,9%; в группе сравнения IIB возрастание аналогичного параметра произошло на 48,4% (p<0,05, Таблица 30).



Примечание:* p <0,05 – достоверные различия относительно исходных значений; # p <0,05 – достоверные различия между группами

Рисунок 22 - Динамика параметров оценки сна по Питтсбургскому опроснику сна (PSQI) у женщин в ходе терапии

Наряду с увеличением случаев нормализации сна у женщин рассматриваемых групп отмечалось и снижение средних значений индекса PSQI, что свидетельствовало об улучшении качествасна. Так, через 12 месяцев терапии СПТО у пациенток основной группы IA установлено снижение средних значений индекса качества сна по PSQI относительно исходных данных на 57%; в группе сравнения IB отмечалось снижение аналогичного показателя на 35% (p<0,05, Рисунок 22). У женщин с КС через 12 месяцев терапии в основной группе IIA

установлено снижение средних значений индекса качества сна по PSQI относительно исходных данных на 70%; в группе сравнения IIB отмечалось снижение аналогичного показателя на 50% ($p<0,05$, Рисунок 22).

Нормализация сна обуславливала и улучшение дневного функционирования, работоспособности и согласно полученным результатам наряду с эффектами проводимой терапии способствовала повышению когнитивной функции. Так, у женщин с СПТО спустя год терапии в основной группе IA установлено возрастание числа случаев прохождения теста по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog) [39, 64, 100] без ошибок относительно исходных данных на 15%; в группе сравнения IB отмечалось повышение аналогичного показателя на 5,1% ($p<0,05$, Рисунок 23). Спустя 12 месяцев терапии КС у женщин в основной группе IIA отмечалось увеличение числа случаев прохождения теста по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog) [39, 64, 100] без ошибок относительно исходных данных на 11,8%; в группе сравнения IIB возрастание аналогичного параметра произошло на 3,9% ($p<0,05$, Рисунок 23).

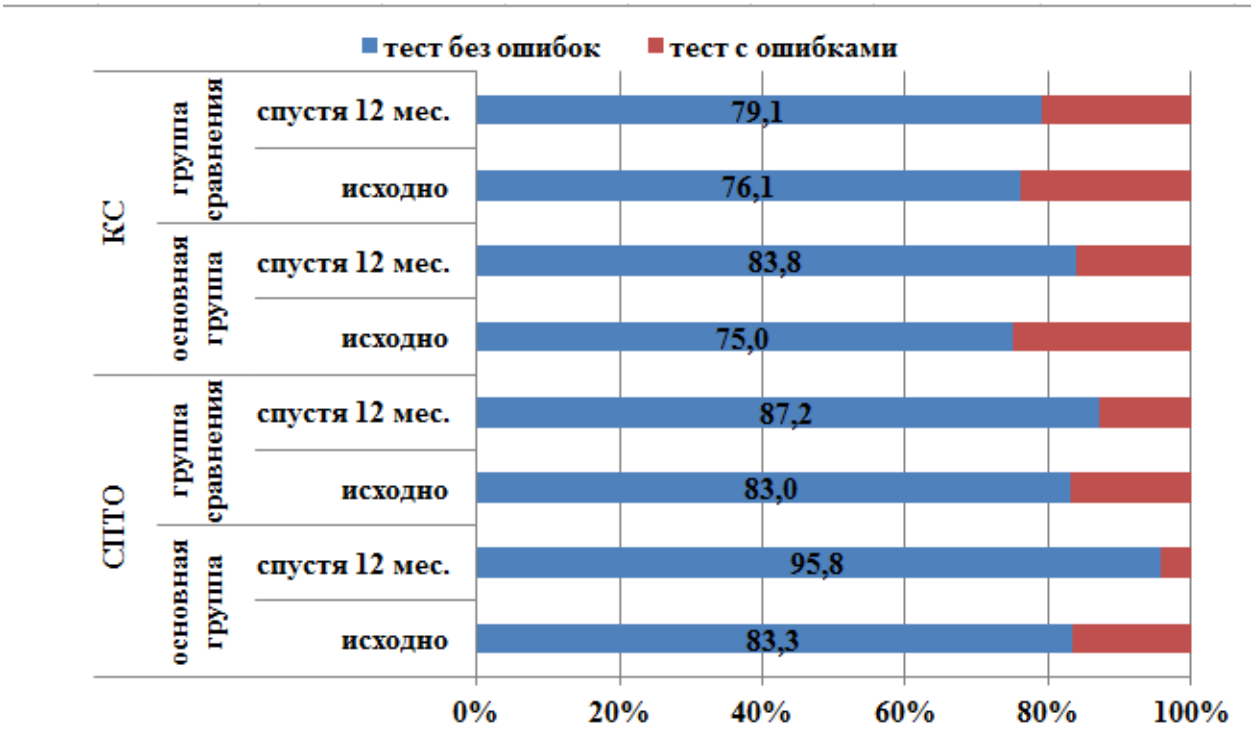
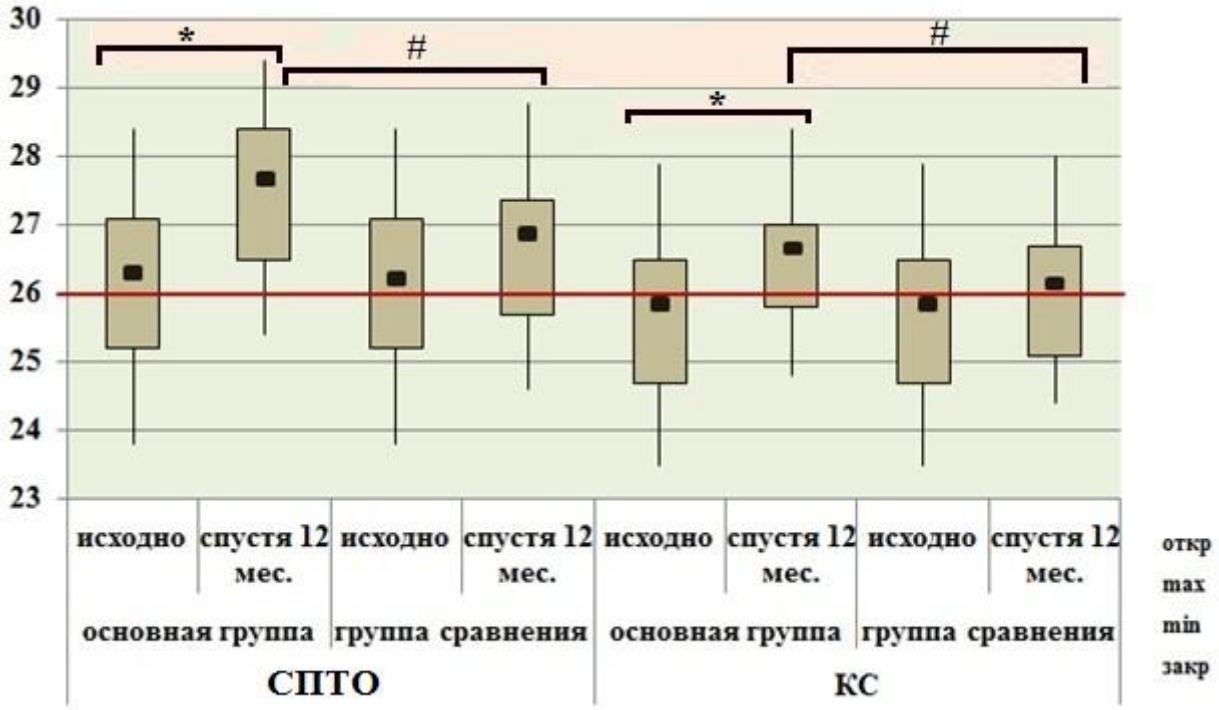


Рисунок 23 - Динамика результатов скрининговой оценки когнитивных нарушений по модифицированной методике Мини-Ког (Mini-Cog) в ходе терапии

Как представлено на рисунке 24 при оценке динамики когнитивной функции по Монреальской шкале (МоСА-тесту) [39, 64, 100] в ходе терапии СПТО либо КС спустя год статистически значимое возрастание средних значений относительно исходных данных произошло только у женщин в основных группах – при СПТО на 5,3% (с 26,4[25,2;27,1] баллов до 27,8[26,5;28,4], p<0,05), при КС – на 3,1% (с 25,9[24,7;26,5] баллов до 26,7[25,8;27], p<0,05); в группах сравнения изменения анализируемого параметра было незначительным – при СПТО на 1,89% (с 26,4[25,2;27,1] баллов до 26,9[25,7;27,4], p>0,05), при КС – на 1,54% (с 25,9[24,7;26,5] баллов до 26,3[25,1;26,7], p>0,05).

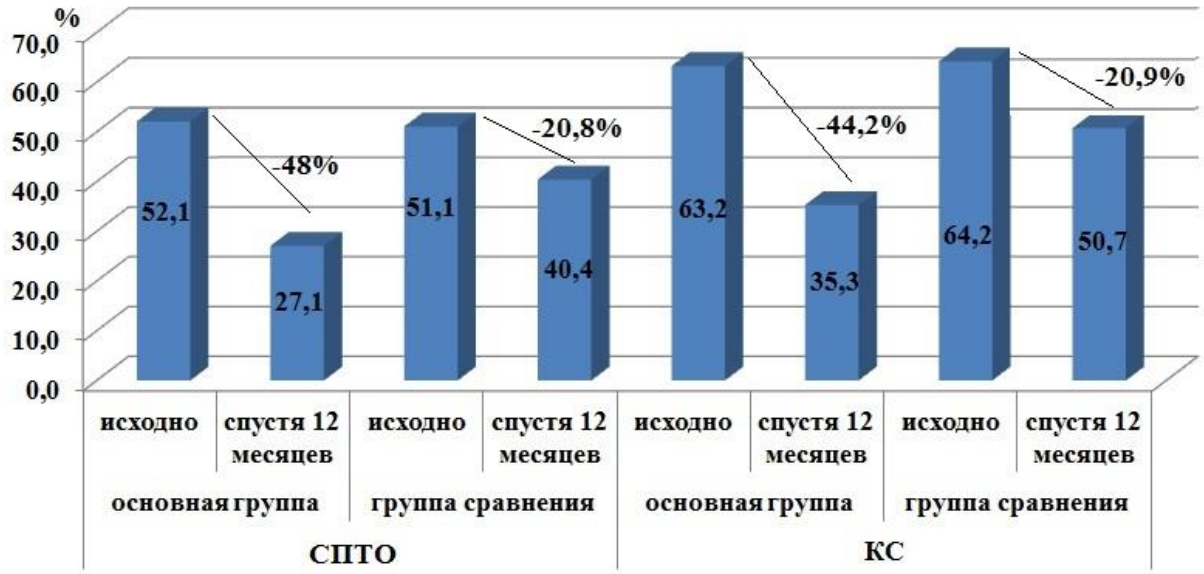


Примечание: * p <0,05 – достоверные различия относительноисходных значений; # p <0,05 – достоверные различия между группами

Рисунок 24 - Динамика параметров оценки когнитивных функций по Монреальской шкале (МоСА-тесту) у женщин в ходе терапии

При первичном обследовании артериальная гипертензия установлена у 49 (51,6%) женщин с СПТО (у 25 (52,1%) женщин основной группы IA и у 24 (51,1%) женщин группы сравнения IB, p>0,05) и у 86 (63,7%) пациенток с КС (у 43 (63,2%) женщин основной группы IIA и у 43 (64,2%) женщин группы сравнения IIB, p>0,05).Сравнительная характеристика наличия случаев

артериальной гипертензии у пациенток рассматриваемых групп в динамике лечения представлена на рисунке 25.Достижение нормального уровня АД (менее 130/85мм.рт.ст.), зарегистрированное спустя 12 месяцев наблюдения и лечения - в группах с СПТО – у 72,9% (n=35) женщин в основной группе IA и у 59,6% (n=28) группы сравнения IB (p<0,05), а группах с КС - – у 64,7% (n=44) женщин в основной группе IIA и у 49,3% (n=33) женщин группы сравнения IIB (p<0,05).



Примечание: параметр Δ% рассчитан по отношению конечных данных (12 месяцев) к исходным значениям

Рисунок 25 - Динамика частоты случаев наличия артериальной гипертензии у пациенток рассматриваемых групп в ходе наблюдения и лечения

В таблице 31 показано, что спустя год наблюдения и лечения пациенток с СПТО в основной группе IA было зафиксировано понижение САД на 11,9%, ДАД на 9,9%, в группе сравнения IB снижение составило 9% и 6,2% соответственно (p<0,05 в обоих случаях).В результате комплексного лечения в основной группе IA вариабельность САД (сутки) уменьшилась на 29,6%, вариабельность ДАД (сутки) на 22,2%, а в группе сравнения IB понижение данных показателей было статистически значимо ниже – на 23,6% и на 13,3% соответственно (p<0,05 в обоих случаях, Таблица 31). При сравнительном анализе изменений параметров утренней динамики АД нами установлено, что спустя год наблюдения и лечения у женщин в основной группе IA ВУП САД снизилась на 12,9%, а ДАД на 18%; в

группе сравнения IB снижение анализируемых параметров было ниже – на 9% и 8,2% соответственно (p<0,05). СУП САД через 12 месяцев терапии снизилась на 29,8% у женщин основной группы IA, на 19,8% у женщин группы сравнения IB (p<0,05, Таблица 31).

Таблица 31 - Влияние терапии на показатели СМАДу пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии

параметры	динамика анализируемых параметров в процессе терапии							
	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %
	основная группа IA (n=48)				группа сравнения IB (n=47)			
САД среднесут., мм рт.ст.	142,6 (8,7)	135,5 (4,1)	125,7 (2,1)* #	-11,9	142,6 (8,7)	137,7 (4,6)	129,8 (1,7)*#	-9,0
САД среднедневн., мм рт.ст.	144,4 (8,8)	133,4 (5,2)	125,4 (2,2)*#	-13,2	144,3 (8,7)	140,1 (5,7)	130,5 (1,9)*#	-9,6
САД средненочн., мм рт.ст.	129,1 (7,1)	120,2 (4,1)	115,1 (1,6)*#	-10,8	129,1 (7,2)	126,6 (4,1)	119,9 (1,4)#	-7,1
ДАД среднесут., мм рт.ст.	87,6 (5,1)	83,4 (3,3)	78,9 (1,1)*#	-9,9	87,4 (5,2)	84,8 (3,4)	82 (1,1)*#	-6,2
ДАД среднедневн., мм рт.ст.	89,4 (6,3)	85,6 (3,4)	81,1 (0,9)*#	-9,3	89,3 (6,2)	88,2 (3,8)	83,4 (0,9)*#	-6,6
ДАД средненочн., мм рт.ст.	79,2 (6,6)	75,5 (4,5)	72,4 (2,2)	-8,6	79,1 (6,7)	77,1 (5,1)	73,3 (2,4)	-7,3
Вариабельность САД, сутки, мм.рт.ст	19,6 (3,1)	16,8 (1,8)	13,8 (0,4)*#	-29,6	19,5 (3,2)	17,7 (2,2)	14,9 (0,3)*#	-23,6
Вариабельность САД, день, мм.рт.ст	20,3 (3,2)	17,3 (1,8)	14,1 (0,4)*#	-30,5	20,2 (3,3)	18,1 (1,9)	15,2 (0,4)*#	-24,8
Вариабельность САД, сон, мм.рт.ст	18,1 (2,2)	14,6 (1,6)	12,9 (0,4)*#	-28,7	18 (2,3)	17,2 (1,8)	14,6 (0,5)*#	-18,9
Вариабельность ДАД, сутки, мм.рт.ст	14,4 (1,5)	12,2 (1,3)	11,2 (0,3)*#	-22,2	14,3 (1,6)	13,2 (1,2)	12,4 (0,3)#	-13,3
Вариабельность ДАД, день, мм.рт.ст	15,3 (1,8)	12,8 (1,6)	11,5 (0,3)*#	-24,8	15,3 (1,6)	13,4 (1,8)	12,5 (0,3)#	-18,3
Вариабельность ДАД, сон, мм.рт.ст	13,8 (1,6)	11,9 (1,5)	11,1 (1,1)	-19,6	13,6 (1,7)	12,2 (1,7)	11,7 (0,7)	-14,0
ВУП САД, мм рт.ст.	55,9 (2,5)	52,5 (1,7)	48,7 (0,6)*#	-12,9	55,8 (2,5)	54,4 (1,8)	50,8 (0,5)*#	-9,0
ВУП ДАД, мм рт.ст.	47,8 (3,1)	43,4 (1,6)	39,2 (0,8)*#	-18,0	47,8 (3,2)	45,5 (1,9)	43,9 (0,9)#	-8,2
СУП САД, мм рт.ст./час	16,8 (2,5)	13,8 (1,8)	10,8 (0,5)*#	-29,8	16,7 (2,3)	15,1 (1,8)	13,4 (0,4)*#	-19,8
СУП ДАД, мм рт.ст./час	11,9 (2,9)	10,8 (1,1)	8,9 (0,4)	-25,2	11,9 (2,7)	11,1 (1,3)	9,7 (0,5)	-18,5

Примечание: * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр.сравнения; параметр Δ % рассчитан по отношению конечных данных (12месяцев) к исходным значениям

Статистически значимых различий в снижении СУП ДАД через 12 месяцев среди женщин основной группы IA и группы сравнения IB нами не выявлено (p>0,05, Таблица 31).

Таблица 32 - Влияние терапии на показатели СМАД у пациенток с климактерическим синдромом

параметры	динамика анализируемых параметров в процессе терапии							
	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %
	основная группа IIA (n=68)				группа сравнения IIB (n=67)			
САД среднесут., мм рт.ст.	139,2 (7,8)	135,5 (4,5)	128,2 (1,8)*#	-7,9	139,1 (8,2)	137,2 (4,2)	132,8 (1,6)#	-4,5
САД среднедневн., мм рт.ст.	142,1 (7,9)	138,1 (4,5)	129,4 (1,9)*#	-8,9	142,2 (7,9)	140,1 (5,1)	134,3 (1,5)#	-5,6
САД средненочн., мм рт.ст.	126,4 (12,4)	123,5 (4,4)	121,8 (2,4)	-3,6	126,4 (12,4)	124,2 (4,1)	122,9 (3,9)	-2,8
ДАД среднесут., мм рт.ст.	85,6 (6,2)	82,6 (3,5)	80,5 (1,6)#	-6,0	85,5 (6,3)	85,1 (3,8)	84,8 (1,1)#	-0,8
ДАД среднедневн., мм рт.ст.	89,2 (8,8)	85,4 (3,4)	81,4 (1,1)#	-8,7	89,1 (8,7)	86,4 (3,2)	85,7 (1,1)#	-3,8
ДАД средненочн., мм рт.ст.	76,3 (7,1)	74,1 (2,9)	73,9 (1,4)	-3,1	76,2 (7,2)	75,5 (2,1)	74,9 (1,6)	-1,7
Вариабельность САД, сутки, мм.рт.ст	16,7 (2,9)	15,8 (1,5)	14,2 (0,5)#	-15,0	16,6 (2,9)	16,1 (1,7)	15,6 (0,5)#	-6,0
Вариабельность САД, день, мм.рт.ст	17,9 (2,9)	17,1 (0,9)	14,9 (0,4)#	-16,8	17,9 (2,9)	17,5 (0,8)	16,2 (0,4)#	-9,5
Вариабельность САД, сон, мм.рт.ст	15,5 (2,1)	14,5 (1,1)	13,6 (0,7)	-12,3	15,6 (2,3)	15,4 (1,2)	15,1 (0,8)	-3,2
Вариабельность ДАД, сутки, мм.рт.ст	14,6 (2,9)	13,7 (2,1)	12,2 (1,5)	-16,4	14,6 (2,9)	14,2 (2,3)	13,7 (1,4)	-6,2
Вариабельность ДАД, день, мм.рт.ст	14,9 (2,9)	13,4 (2,2)	12,8 (2,5)	-14,1	14,8 (2,8)	14,3 (2,3)	13,5 (2,1)	-8,8
Вариабельность ДАД, сон, мм.рт.ст	12,6 (3,1)	12 (2,4)	11,6 (1,9)	-7,9	12,6 (3,3)	12,5 (2,9)	12,2 (2,1)	-3,2
ВУП САД, мм рт.ст.	54,1 (2,8)	50,8 (1,1)	49,1 (0,5)*#	-9,2	54,2 (2,9)	54,0 (0,9)	53,8 (0,6)#	-0,7
ВУП ДАД, мм рт.ст.	46,1 (3,1)	44,2 (2,1)	39,8 (1,1)*#	-13,7	46,1 (3,1)	45,2 (2,3)	44,1 (1,1)#	-4,3
СУП САД, мм рт.ст./час	14,6 (2,4)	13,1 (1,6)	11,2 (0,6)*#	-23,3	14,5 (2,3)	14,1 (1,5)	13,6 (0,7)#	-6,2
СУП ДАД, мм рт.ст./час	10,9 (3,1)	10,1 (1,2)	9,3 (0,9)	-14,7	10,9 (3,2)	9,7 (1,4)	9,9 (0,8)	-9,2

Примечание: * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр. сравнения; параметр Δ % рассчитан по отношению конечных данных (12 месяцев) к исходным значениям

Иная динамика изменений показателей СМАД спустя год лечения КС установлена нами у женщин с естественной менопаузой, что продемонстрировано в таблице 32. Так, через год лечения пациенток с КС в основной группе IIA зафиксировано снижение САД (сутки) на 7,9%, среднесуточного ДАД на 6%, в группе сравнения IIB снижение составило 4,5% и 0,8% соответственно ($p<0,05$ в обоих случаях). Суточная вариабельность САД в основной группе IIA в результате комплексного лечения уменьшилась на 15%, а в группе сравнения IIB на 6% ($p<0,05$, Таблица 32). Статистически значимых различий в снижении значений суточной вариабельности ДАД, а также скорости утреннего подъема ДАД через 12 месяцев терапии среди женщин основной группы IIA и группы сравнения IIB нами не выявлено ($p>0,05$, Таблица 32), отмечена лишь тенденция к снижению данных показателей. пустя год наблюдения и лечения КС у женщин в основной группе IIA ВУП САД снизилась на 9,2%, а ДАД – на 13,7%, СУП САД – на 23,3%; в группе сравнения IIB понижение аналогичных параметров было статистически значимо меньшее – на 0,7%, 4,3% и 6,2% соответственно ($p<0,05$ в всех случаях), при этом данные изменения по отношению к исходным значениям в группе сравнения IIB были не значимы (Таблица 32).

Динамика показателей ВСР, представленная в таблице 33, показывает, что более значимые положительные изменения отмечались в основных группах как при лечении СПТО, так и КС, получавших дополнительно транскраниальную магнитотерапию, в механизме действия которой важное место отводится центральным симпатолитическим эффектам [2, 3, 45, 47, 52, 61]. Проводимая терапия СПТО и КС согласно результатам временного и спектрального анализа ВСР в покое способствовала уменьшению имеющейся исходной относительной гиперсимпатикотонии в большей степени у женщин в основных группах. Так в ходе терапии СПТО спустя год статистически значимое уменьшение LF/HF относительно исходных значений у женщин в основной группе IA произошло на 56,4% (с 3,24(0,19) до 1,42(0,33), $p<0,05$), а в группе сравнения IB на 23,6% (с 3,23(0,22) до 2,46(0,32), $p<0,05$). Спустя 12 месяцев лечения КС статистически значимое уменьшение LF/HF относительно исходных значений у женщин в

основной группе IIA произошло на 54,8% (с 3,56(0,21) до 1,63(0,29), p<0,05), а в группе сравнения IIB на 21,6% (с 3,55(0,22) до 2,78(0,27), p<0,05).

Таблица 33 - Влияние терапии на показатели ВСР у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

параметры	динамика анализируемых параметров в процессе терапии							
	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %	исходно	через 6 мес.	Через 12 мес.	Δ %
	Пациентки с СПТО							
	основная группа IA (n=48)				группа сравнения IB (n=47)			
RRNN	766,3 (16,4)	816,2 (21,2)	866,7 (16)*#	13,1	765,6 (16,4)	816,2 (19,5)	823,5 (17)*#	7,6
SDNN	26,3 (2,4)	28,06 (3,1)	31,2 (2,9)	18,6	26,2 (2,7)	28,06 (2,9)	29,1 (3,1)	11,1
RMSSD	17,4 (3,4)	21,66 (4,2)	25,4 (2,2)*#	46	17,3 (3,4)	18,6 (4,4)	19,6 (2,3)#	13,3
TP, мс^2	1503 (186,2)	1510,5 (177,8)	1530 (171,3)	1,8	1503 (188,4)	1481,5 (176,5)	1500,7 (176,2)	-0,2
VLF, мс^2	847,2 (61,7)	841,2 (75,6)	826,5 (77,4)	-2,4	846,8 (61,7)	845,2 (82,2)	844,7 (78,1)	-0,2
LF, мс^2	501,2 (19,2)	474,2 (21,2)	412,2 (18,8)*#	-17,8	501,2 (20,2)	474,2 (20,8)	466,6 (18,4)#	-6,9
HF, мс^2	154,6 (29,7)	195,1 (33,4)	291,3 (31,6)*#	88,4	155,4 (29,2)	162,1 (34,5)	189,4 (31,6)#	21,9
LF / HF	3,24 (0,19)	2,43 (0,21)	1,42 (0,33)*#	-56,4	3,23 (0,22)	2,93 (0,24)	2,46 (0,32)*#	-23,6
	Пациентки с КС							
	основная группа IIA (n=68)				группа сравнения IIB (n=67)			
RRNN	820,2 (17,9)	854,2 (19,4)	889,4 (16,3)*#	8,4	819,8 (17,8)	832,2 (19,6)	840,2 (16,5)#	2,5
SDNN	29,07 (4,2)	31,8 (3,9)	35,3 (3,7)	21,4	29,06 (3,9)	30,6 (4,1)	33,8 (3,9)	16,3
RMSSD	20,86 (3,1)	23,1 (4,2)	25,2 (2,3)	17,9	20,9 (3,1)	21,3(3,4)	21,8 (2,2)	8,6
TP, мс^2	1410,2 (191,2)	1402 (188,9)	1434 (192,2)	1,7	1410,2 (190,9)	1401 (191,3)	1409,6 (191,1)	-0,04
VLF, мс^2	775,2 (59,9)	762,1 (63,1)	744,6 (62,6)	-3,9	774,7 (60,1)	773,8 (65,6)	768,8 (63,3)	-0,8
LF, мс^2	495,8 (20,4)	455,6 (20,6)	425,1 (18,3)*#	-14,3	495,7 (20,2)	482,6 (19,6)	471,3 (18,8)#	-4,9
HF, мс^2	139,2 (31,3)	184,3 (34,2)	264,3 (31,4)*#	89,9	139,8 (31,5)	144,6 (37,4)	169,5 (32,1)#	21,2
LF / HF	3,56 (0,21)	2,47 (0,26)	1,63 (0,29)*#	-54,8	3,55 (0,22)	3,34 (0,21)	2,78 (0,27)*#	-21,6

Примечание: * - p <0,05 в сравнении с исходными значениями; # - p <0,05 изменения между основной гр. и гр.сравнения; параметр Δ % рассчитан по отношению конечных данных (12месяцев) к исходным значениям

Предлагаемый подход к комплексной терапии синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома в отличие от стандартного лечения позволил спустя год достигнуть более существенное понижение LF/HF как при СПТО (в основной группе IA до 1,42(0,33), в группе сравнения IB до 2,46(0,32), $p<0,05$), так и при КС (в основной группе IIA до 1,63(0,29), в группе сравнения IIB до 2,78(0,27), $p<0,05$).

Ожидаемого существенного влияния МГТ как при монотерапии, так и в комбинации с ТкМТ, на увеличение общей мощности спектра в нашем исследовании не наблюдалось, хотя в основных группах в отличие от групп сравнения отмечалось незначительное возрастание общей мощности спектра – при СПТО на 1,8%, при КС – на 1,7% ($p>0,05$ относительно исходных значений в обоих случаях, Таблица 33).

Спустя год терапии как СПТО, так и КС мощность VLF-компонента преобладала в общей мощности спектра, при этом в группах отмечалась тенденция к ее уменьшению, однако данные изменения были статистически не значимыми (в основной группе IA – на 2,4% (с 847,2(61,7) до 826,5(77,4), в группе сравнения IB – на 0,2% (с 846,8(61,7) до 844,7(78,1), в основной группе IIA- на 3,9% (с 775,2(59,9) до 744,6(62,6), в группе сравнения IIB – на 0,8% (с 774,7(60,1) до 768,8(63,3), $p>0,05$ во всех случаях, Таблица 33).

Представленные в таблицах 34-36 изменения значений ММИв динамике, позволяют установить, что у пациенток в основных группах и группах сравнения, как при СПТО, так и при КС проводимое лечение оказывало положительное воздействие; однако, отмечались заслуживающие внимания различия в показателях. Так среди пациенток с исходно слабой степенью нейро-вегетативных нарушений ММИ спустя 6 месяцев лечения только в основной группе IIA достигнуто значимое снижение ММИ до уровня показателя женщин с нормальным течением постменопаузы (Таблица 34). У пациенток исходно со умеренной степенью нейро-вегетативных нарушений ММИ достигнуто снижение показателей, причем в основной группе IA и основной группе IIA оно было значимым уже на фоне 6-месячной терапии (Таблица 34). Однотипная на фоне

терапии динамика изменений нейро-вегетативных нарушений ММИ была зафиксирована и у пациенток с исходно тяжелой степенью как при СПТО, так и при КС (Таблица 34).

Таблица 34 - Динамика модифицированного менопаузального индекса нейро-вегетативных нарушений у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

Изучаемые параметры	основная группа IA (n=48)	группа сравнения IB (n=47)	основная группа IIA (n=68)	группа сравнения IIB (n=67)	p^{1-2}	p^{3-4}
	1	2	3	4		
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)		
подгруппа пациенток исходно сослабой степенью:						
	n=1		n=6	n=7		
исходно	18,34 (0,32)		16,02 (0,28)	15,58 (0,31)		0,31
через 6 месяцев	13,04 (1,6)*, p<0,01		7,91 (0,21)*, p<0,01	12,55 (1,3)*, p=0,042		<0,01
через 12 месяцев	10,1 (1,3)*, p<0,01		5,61 (0,18)*, p<0,01	9,66 (1,4)*, p=0,036		<0,01
подгруппа пациенток исходно с умеренной степенью:						
	n=18	n=18	n=46	n=45		
исходно	27,48 (0,41)	27,49 (0,38)	25,66 (0,51)	25,58 (0,43)	0,98	0,91
через 6 месяцев	23,2 (0,5)*, p<0,01	26,59 (0,62), p=0,083	21,32 (0,28)*, p<0,01	23,61 (0,9), p=0,055	<0,01	0,02
через 12 месяцев	21,1 (0,4)*, p<0,01	24,3 (0,9)*, p=0,03	19,11 (0,4)*, p<0,01	22,16 (0,5)*, p=0,02	0,02	0,03
подгруппа пациенток исходно с тяжелой степенью:						
	n=29	n=29	n=16	n=15		
исходно	35,32 (1,26)	35,29 (1,56)	33,19 (1,29)	33,17 (1,06)	0,98	0,99
через 6 месяцев	26,86 (1,18)*, p<0,01	31,45 (1,82), p=0,115	25,36 (1,01)*, p<0,01	29,37 (1,58), p=0,058	0,04	0,04
через 12 месяцев	21,1 (1,3)*, p<0,01	29,1 (1,8)*, p=0,01	20,1 (0,11)*, p<0,01	27,8 (1,3)*, p=0,01	<0,01	<0,01
Примечание: * статистически значимые различия по отношению к исходным данным до лечения.						

Заслуживает внимания динамика показателей ММИ, относящихся к психоэмоциональному симптомокомплексу, у пациенток рассматриваемых нами групп (Таблица 35). Так спустя 6 месяцев лечения показатели у пациенток с исходно слабой степенью психоэмоциональных нарушений ММИ, несмотря на снижение, оставались на уровне параметров слабой степени и при КС и при СПТО; однотипная закономерность была отмечена и у пациенток с исходно умеренной и тяжелой степенями психо-эмоциональных нарушений ММИ.

В случаях проведения пациенткам лечения препаратами МГТ с включением курсов ТкМТ стволовых структур низкоинтенсивным бегущим магнитным полем было отмечено значимое снижение анализируемых показателей (во всех случаях зарегистрированная статистическая значимость различий составила $p<0,05$) в отличие от случаев изолированного использования МГТ. Спустя год терапии СПТО и КС нами получены статистически значимые изменения значений параметра психоэмоциональных нарушений ММИ, при этом снижение анализируемого параметра в группах сравнения было меньшим по сравнению с основными группами (Таблица 35).

Таблица 35 - Динамика модифицированного менопаузального индекса психо-эмоциональных нарушений у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

Изучаемые параметры	основная группа IA (n=48)	группа сравнения IB (n=47)	основная группа IIA (n=68)	группа сравнения IIB (n=67)	p^{1-2}	p^{3-4}
	1	2	3	4		
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)		
подгруппа пациенток исходно сослабой степенью:						
	n=1	n=1	n=15	n=16		
исходно	6,66 (0,16)	6,65 (0,11)	5,34 (0,21)	5,32 (0,16)	0,96	0,94
через 6 месяцев	4,49 (0,07)*, p<0,01	5,81 (0,41), p=0,098	3,84 (0,16)*, p<0,01	4,82 (0,12), p=0,059	0,02	<0,01
через 12 месяцев	2,5 (0,4)*, p<0,01	4,7 (0,3),* p=0,02	2,2 (0,2)*, p<0,01	3,7 (0,3)*, p=0,03	0,01	0,01
подгруппа пациенток исходно с умеренной степенью:						
	n=16	n=16	n=47	n=46		
исходно	13,81 (0,26)	13,77 (0,28)	12,11 (0,19)	12,41 (0,21)	0,92	0,97
через 6 месяцев	11,17 (0,22)*, p<0,01	12,61 (0,57), p=0,091	9,05 (0,21)*, p<0,01	11,1 (0,66), p=0,063	0,03	<0,01
через 12 месяцев	9,2 (0,3)*, p<0,01	11,5 (0,3)*, p=0,03	8,6 (0,3)*, p<0,01	10,1 (0,4)*, p=0,03	0,03	0,01
подгруппа пациенток исходно с тяжелой степенью:						
	n=31	n=30	n=6	n=5		
исходно	21,11 (0,89)	21,12 (0,87)	20,06 (0,87)	20,12 (0,64)	0,99	0,95
через 6 месяцев	17,1 (0,38)*, p<0,01	19,13 (0,77), p=0,089	16,12 (0,61)*, p<0,01	18,34 (0,66), p=0,064	0,04	0,02
через 12 месяцев	14,6 (1,3)*, p<0,01	17,4 (1,2)*, p=0,03	13,2 (1,5)*, p<0,01	17,6 (1,2)*, p=0,03	0,04	0,03
Примечание: * статистически значимые различия по отношению к исходным данным до лечения.						

Динамика показателей ММИ метаболических нарушений представлена в таблице 36.

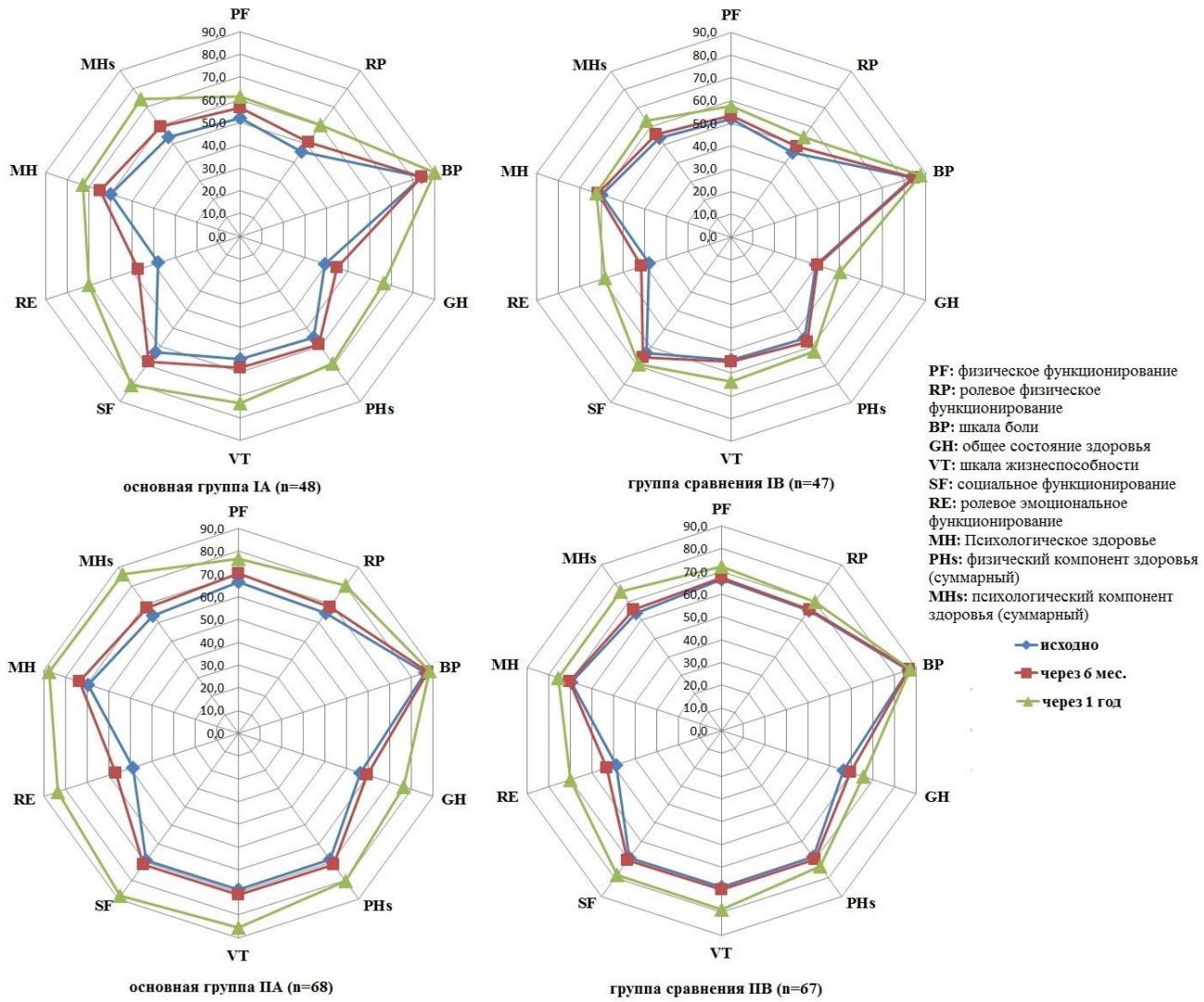
Таблица 36 - Динамика модифицированного менопаузального индекса метаболических нарушений у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

Изучаемые параметры	основная группа IA (n=48)	группа сравнения IB (n=47)	основная группа IIA (n=68)	группа сравнения IIB (n=67)	p^{1-2}	p^{3-4}
	1	2	3	4		
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)		
подгруппа пациенток исходно со слабой степенью:						
	n=44	n=44	n=55	n=55		
исходно	5,9 (0,17)	5,9 (0,18)	6,3 (0,16)	6,3 (0,16)	0,99	0,99
через 6 месяцев	3,4 (0,07)*, p<0,01	4,4 (0,41)*, p=0,02	4,5 (0,16)*, p<0,01	5,6 (0,12)*, p=0,02	0,03	<0,01
через 12 месяцев	2,5 (0,4)*, p<0,01	3,7 (0,3),* p=0,01	3,2 (0,2)*, p<0,01	4,5 (0,4)*, p=0,01	0,01	0,01
подгруппа пациенток исходно с умеренной степенью:						
	n=4	n=3	n=13	n=12		
исходно	12,2 (0,21)	12,4 (0,22)	13,7 (0,24)	13,6 (0,26)	0,93	0,95
через 6 месяцев	9,3 (0,23)*, p<0,01	11,4 (0,55), p=0,06	11,2 (0,2)*, p<0,01	12,7 (0,48), p=0,089	0,03	<0,01
через 12 месяцев	6,9 (0,3)*, p<0,01	9,1 (1,5)*, p=0,03	6,1 (1,4)*, p<0,01	9,6 (1,8)*, p=0,02	0,04	0,04
Примечание: * статистически значимые различия по отношению к исходным данным до лечения						

Отмечающаяся на фоне терапии СПТО, КС вышеописанная динамика нейро-вегетативных, психо-эмоциональных, метаболических симптомов у пациенток обуславливала изменения во всех 8 шкалах физических и психологических составляющих качества жизни (Рисунок 26).

По суммарным (интегративным) шкалам физического и психологического компонентов здоровья качества жизни по опроснику SF-36 общая динамика изменения показателей была положительной как у пациенток с СПТО, так и КС (Таблица 37), однако у пациенток основной группы IA и основной группы IIA отмечались более высокие значения как через 6, так и через 12 месяцев терапии по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток групп сравнения IB и IIB [8, 72, 87].

При сравнительном анализе качества жизни по опроснику SF-36 спустя год терапии СПТО статистически значимое возрастание общего физического компонента здоровья относительно исходных значений у женщин восновной группе IA произошло на 25,8%, в группе сравнения IB на 12,9%, а повышение общего психологического компонента здоровья – на 37,8% и 17,7% соответственно (Таблица 37, Рисунок 26, $p<0,05$ во всех случаях).



Примечание: Диаграммы построены по медианам, полученных показателей качества жизни у женщин рассматриваемых групп

Рисунок 26 - Влияние терапии СПТО и КС на показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36

Спустя 12 месяцев лечения КС статистически значимое повышение общего физического компонента здоровья относительно исходных значений у женщин в

основной группе IIA произошло на 17,2%, в группе сравнения IIB на 7,4%, а повышение общего психологического компонента здоровья – на 34,7% и 17,9% соответственно (Таблица 37, Рисунок 26, $p<0,05$ во всех случаях). Таким образом, как видно из таблицы 37, Рисунок 26, у пациенток при лечении как СПТО, так и КС в случаях терапии препаратами МГТ с включением курсов ТкМТ стволовых структур низкоинтенсивным бегущим магнитным полем повышение качества жизни происходит более выраженно по шкалам, составляющим психологический компонент здоровья, чем физический.

Таблица 37 - Влияние терапии на параметры качества жизни по опроснику SF-36у пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом

Изучаемые параметры	основная группа IA (n=48)	группа сравнения IB (n=47)	основная группа IIA (n=68)	группа сравнения IIB (n=67)	p^{1-2}	p^{3-4}
	1	2	3	4		
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)		
общий физический компонент здоровья:						
исходно	55,2 (1,84)	55,2 (1,88)	68,6 (2,12)	68,6 (2,19)	0,99	0,98
через 6 месяцев	59,1 (1,28)* p=0,044	56,9 (1,21) p=0,635	71,5 (1,31) p=0,057	69,8 (1,32) p=0,499	0,06	0,01
через 12 месяцев	69,5 (1,16)* p<0,01	62,4 (1,14)* p=0,01	80,5 (1,14)* p<0,01	73,7 (1,15)* p=0,03	0,02	0,02
общий психологический компонент здоровья:						
исходно	53,9 (3,66)	53,9 (3,86)	64,1 (3,62)	64,1 (3,12)	0,99	0,99
через 6 месяцев	59,5 (1,3)* p=0,04	55,9 (1,6) p=0,07	68,2 (1,4) p=0,06	66 (1,5) p=0,06	0,04	0,06
через 12 месяцев	74,2 (1,4)* p<0,01	63,4 (1,2)* p=0,03	86,3 (1,3)* p<0,01	75,6 (1,1)* p=0,017	0,01	<0,01
Примечание: * статистически значимые различия по отношению к исходным данным до лечения						

Заслуживает внимание факт того, что проводимая в группах терапия способствовала уменьшению проявлений климактерических расстройств у всех женщин, однако у пациенток в случаях лечения препаратами МГТ в сочетании с ТкМТ стволовых структур низкоинтенсивным бегущим магнитным полем динамика параметров ММИ была более существенная как при СПТО, так и при КС (Рисунок 27).Так, через год терапии пациенток с СПТОувеличение числа случаев с слабой степенью ММИ в основной группе IA относительно исходных данных произошло в 6,5 раз, в группе сравнения IB в 3,3 раза; уменьшение

количества пациенток со умеренной степенью ММИ в основной группе IA отмечено в 3,6 раз, в группе сравнения IB в 1,6 раз; с тяжелой степенью ММИ – в 2,8 раз и в 1,9 раз соответственно (Рисунок 27, p<0,05). Лечение менопаузальных расстройств через год у пациенток с КС привело к возрастанию количества случаев с слабой степенью ММИ в основной группе IIA относительно исходных данных в 1,9 раз, в группе сравнения IIB в 3,4 раза; уменьшение количества пациенток со умеренной степенью ММИ в основной группе IIA отмечено в 3,1 раз, в группе сравнения IIB в 2,1 раза относительно исходных данных, а с тяжелой степенью ММИ – в 6 раз и 2,8 раз соответственно (Рисунок 27, p<0,05) [87].

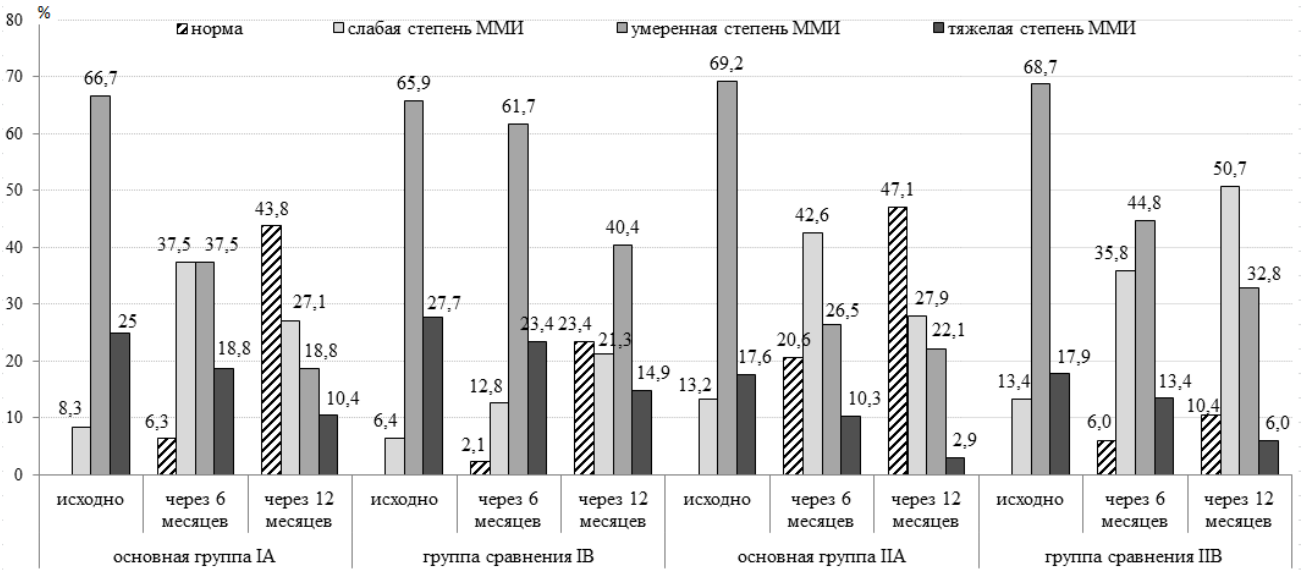


Рисунок 27 - Сравнительная характеристика динамики тяжести климактерических расстройств (в %) среди пациенток с СПТО и КС в ходе лечения

Для расчета вероятности становления исхода, а именно нормализации клинической картины до полного улучшения самочувствия через 1 год проводимой терапии СПТО нами был рассчитан показатель отношения шансов (Таблица 38, Рисунок 27). Согласно представленной таблице в ходе анализа случаев нормализации клинической картины спустя 12 месяцев терапии пациенток с СПТО были установлены существенные различия в зависимости от применяемой терапевтической схемы (p = 0,036) (Рисунок 28).

Таблица 38 - Анализ случаев нормализации клинической картины спустя 12 месяцев терапии пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии

Показатель	Категории	через 12 месяцев терапии		p
		наличие СПТО	отсутствие СПТО	
Лечение СПТО	стандартная схема группа сравнения IB (n=47)	36 (57,1%)	11 (34,4%)	0,036 *
	предложенная схема основная группа IA (n=48)	27 (42,9%)	21 (65,6%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p< 0,05)				

Для основной группы IA (n=48) и группы сравнения IB (n=47) при терапии СПТО спустя 12 месяцев параметр «отношение шансов» был равен 2,545, различияшансовбылистатистическизначимыми (95% ДИ: 1,052 – 6,160). Таким образом вероятность полного улучшения самочувствия у пациенток с СПТО на фоне проведения лечения препаратами МГТ с включением курсов ТкМТ стволовых структур низкоинтенсивным бегущим магнитным полем в 2,5 раза выше, чем у пациенток на фоне изолированного использования МГТ.

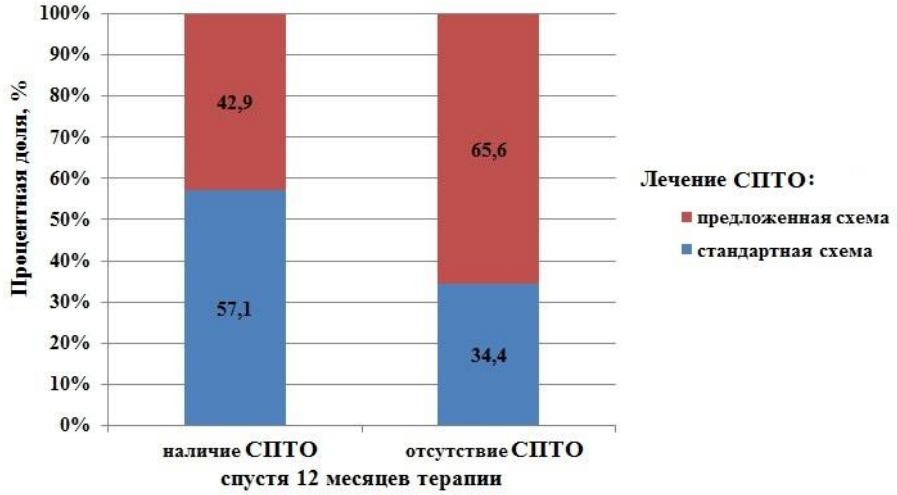


Рисунок 28 - Оценка исходов терапии синдрома после тотальной овариэктомии спустя 12 месяцев в зависимости от схемы

Для расчета вероятности становления исхода, а именно нормализации клинической картины до полного улучшения самочувствия через 1 год

проводимой терапии среди пациенток с КС был также рассчитан показатель отношения шансов (Таблица 39, Рисунок 29).

Таблица 39 - Анализ случаев нормализации клинической картины спустя 12 месяцев терапии пациенток с климактерическим синдромом

Показатель	Категории	через 12 месяцев терапии		p
		наличие КС	отсутствие КС	
Лечение КС	стандартная схема группа сравнения IIB (n=67)	60 (62,5%)	7 (17,9%)	< 0,001*
	предложенная схема основная группа IIA (n=68)	36 (37,5%)	32 (82,1%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p< 0,05)				

В ходе анализа случаев нормализации клинической картины спустя 12 месяцев терапии пациенток с КС нами, согласно представленной таблице, были выявлены статистически значимые различия (p <0,001) (Рисунок 29).

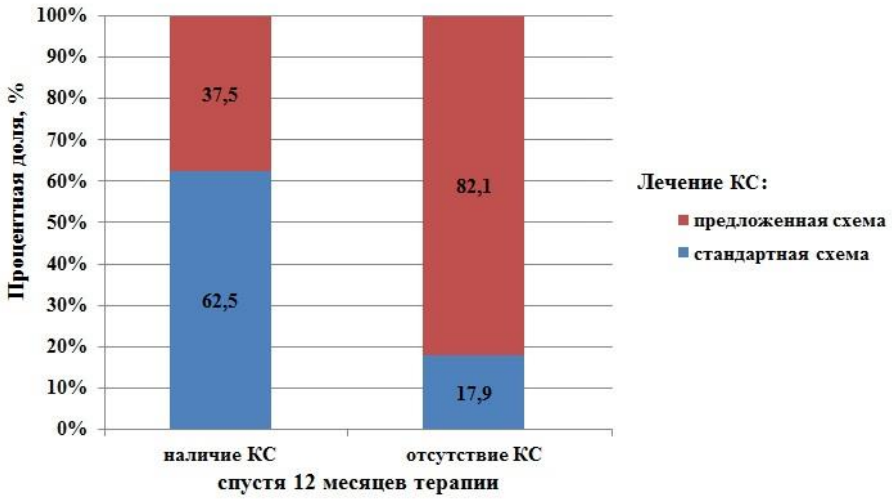


Рисунок 29 - Оценка исходов терапии климактерического синдрома спустя 12 месяцев в зависимости от схемы

Параметр «отношение шансов» был равен 7,619, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,048 – 19,047).Таким образом, при лечении КС нормализация клинической картины до полного улучшения самочувствия через 1 год упациентокосновнойгруппы IIA (n=68) наблюдалась, соответственно, в 7,6 раз чаще, чемвгруппесравнения IIB (n=67) [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечающееся в современном мире общее увеличение продолжительности жизни закономерно приводит к возрастанию длительности пребывания женщин в периоде климактерия [91, 94], что обуславливает необходимость сохранения и поддержания у них на должном уровне физического благополучия, а также деловой, творческой и социальной активности [218]. Широкая вариативность клинической симптоматики и степени тяжести климактерических расстройств при СПТО и КС у женщин, находящихся, как правило, на пике своей профессиональной деятельности и социального функционирования, значительно ухудшает их качество жизни, угрожая снижением и утратой трудоспособности, повышением заболеваемости. В российских и международных клинических рекомендациях по менопаузе отмечено, что наиболее эффективным патогенетическим методом лечения климактерических расстройств является менопаузальная гормональная терапия и в числе главных принципов при использовании МГТ значатся оптимизация качества жизни и обеспечение долгосрочного благополучия этой категории женщин [60, 132, 213].

Рассматривая проблему оказания медицинской помощи женщинам с патологическим климактерием, в частности с СПТО и с КС, мы, обобщая накопленные представления, сформулировали и акцентируем внимание на двух следующих аспектах:

Во-первых, из всего симптомокомлпекса климактерических расстройств традиционно внимание как исследователей, так и врачей акцентируется на приливах, однако, согласно накопленным сведениям, этот «классический признак» чаще встречается не изолированно и нередко другие симптомы способны оказывать жещине больше дискомфорта [119].

Во-вторых, несмотря на имеющиеся сведения об отрицательном влиянии патологического климактерия на качество жизни женщин, проведение пациенткам патогенетически оправданной менопаузальной гормонотерапии не

позволяет во всех случаях достигнуть положительного эффекта. Так, результаты работ D. U. Ołnierczuk-Kieliszek (2006) [195], U. Marcinkowska et al. (2009) [178], N. E. Avis et al. (2009) [142], G. Menrykowska et al. (2018) [182] не предоставили однозначных доказательств положительного влияния МГТ на качество жизни женщин.

Известно, что эффективность лечения с позиции больных — это улучшение самочувствия, уменьшение клинических симптомов заболевания и повышение качества жизни [56, 97, 120, 205, 216, 221, 223, 225]. Отсутствие достижения вышеупомянутых параметров влечет за собой снижение "комплаентности" пациенток к проводимому лечению. Данный вопрос приобретает особую актуальность, так как кратковременный прием МГТ не позволяет полностью использовать все положительные возможности гормонов и особенно достичь отдаленных профилактических эффектов.

Исходя из вышесказанного мы считаем, что общепринятый подход к терапии патологического климактерия требует более глубокого изучения и рассмотрения для выработки патогенетически обоснованного алгоритма врачебных действий при лечении климактерических расстройств как у женщин с СПТО, так и с КС.

В настоящее время появляются работы, разрабатывающие концепцию сочетания отдельных менопаузальных симптомов («кластеров»), однако эти работы единичны [120, 212, 146, 172]. В этой связи мы сформулировали гипотезу, согласно которой поиск и изучение наиболее часто встречающихся симптомов и/или сочетаний симптомов, ассоциированных со снижением качества жизни женщин с СПТО либо с КС позволят сформулировать новые подходы к ведению женщин с рассматриваемыми патологиями [4]. Таким образом, проведение дополнительных научных изысканий в этой области позволит патогенетически обоснованно подойти к выбору тактики лечения климактерических расстройств, ассоциированных у женщин со снижением качества жизни при патологическом течении хирургической либо естественной менопаузы.

Возможным объяснением многовариантности климактерических расстройств, исходя из обобщенных научных сведений, может являться синдром дезинтеграции, то есть дизрегуляции аналитикосинтетической деятельности КГМ и слаженного взаимодействия вегетативных, моторных, сенсорных, нейроэндокринных систем [74, 72, 147], сформировавшийся в ответ на снижение уровня половых гормонов вследствие инволюционного дефицита либо овариэктомии.

Концепция формирования климактерических расстройств с позиции синдрома дезинтеграции (дизрегуляции аналитикосинтетической деятельности коры головного мозга и слаженного взаимодействия вегетативных, моторных, сенсорных, нейроэндокринных систем), сформировавшегося в ответ на снижение уровня половых гормонов вследствие овариэктоми либо инволюционного дефицита обосновывает сочетание гормональных, вазомоторных, психических, соматических, метаболических, эмоционально-аффективных нарушений в клинических проявлениях патологического климактерия. Многокомпонентный этиопатогенез СПТО и КС обуславливает комплексность воздействия при оказании лечебных технологий.

Восприятие описанного подхода активизирует поиск других альтернативных методов терапии и обращает внимание в сторону нейрофизиологических эффектов транскраниальных методик физиотерапии. В частности, исходя из накопленных на сегодня научных сведений, воздействие транскраниальной магнитотерапии (бегущего импульсного магнитного поля) может быть перспективным в комплексном лечении климактерических расстройств, обусловленных дисфункцией гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, что и было впервые в сочетании с МГТ в сравнительном аспекте у пациенток с КС и СПТО предпринято в настоящей работе [4].

Целью нашей работы явилось повышение эффективности лечения климактерических расстройств за счет оптимизации качества жизни путем разработки алгоритмов клинико-патогенетически обоснованной терапии синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома.

В работу было включено 300 женщин, занятых преимущественно интеллектуальным трудом [15, 27, 34, 49, 51, 55, 104]. Нами целенаправленно был выбран именно этот характер профессиональной занятости, так как в связи с динамичным изменением пенсионной системы в России закономерно возрастает доля занятых женщин, а также отмечается удлинение периода занятости и повышение пенсионного возраста, наряду с чем возникает необходимость сохранения работоспособности, физического благополучия, полноценного использования в практической деятельности накопленного опыта, компетенций.

На I этапе нашей работы выполнялось проспективное сравнительное исследование с целью изучения особенностей клинических, психофизиологических проявлений эстрогенного дефицита при СПТО и КС. Во время которого был проведен комплексный сравнительный анализ клинических, гормональных, психоэмоциональных изменений, изучение параметров вегетативной регуляции сердечной деятельности, когнитивной функции, расстройства сна и качества жизни у пациенток с СПТО (n=95) и КС в стадии STRAW+10:+1b,+1c (n=135), а также у женщин с естественной менопаузой без КС в стадии STRAW+10:+1b,+1c (n=40) и у практически здоровых женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода в стадии STRAW+10:-1, 2 (n=30).

На II этапе научной работы мы разрабатывали принципы патогенетически обоснованного подхода к коррекции климактерических расстройств, формулировали алгоритм лечения; выполняли сравнительный анализ эффективности терапии климактерических расстройств у пациенток с СПТО и КС. На данном этапе нами были сформированы следующие группы: основная группа (n=116), группа сравнения (n=114) и группа контроля (n=70). Пациентки основных групп (группа IA, включающая 48 женщин с СПТО и группа IIA, состоящая из 68 женщин с КС) получали лечение в соответствии с разработанным, сформулированным нами патогенетически-обоснованным алгоритмом комплексного лечения климактерических расстройств; пациентки группы сравнения (группа IB (женщины с СПТО, n = 47 человек) и группа IIB

(пациентки с КС, n = 67 человек)) – стандартное лечение.

Средний возраст пациенток с СПТО составил 47,9±2,2 лет (возраст от 44 до 50 лет), с КС - 53,6±1,7 года (возраст от 49 до 56 лет) (p=0,04); в среднем хирургическая менопауза наступила в 46,2±1,1 лет, естественная – в 51,8±1,5 год (p=0,01); длительность эстрогенодефицита у женщин с СПТО и КС составила 2,8±0,9 года (p>0,05). Этот аспект повышает практическую значимость работы и представляется нам особо актуальным в связи с тем, что именно в раннюю постменопаузу достигают пика вазомоторные симптомы [120], превалируют значимо влияющие на снижение качества жизни нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы [60, 91 94], а также формируются доклинические нарушения со стороны разных органов и систем женского организма, ранняя коррекция которых наиболее эффективна для профилактики возможных заболеваний [88, 91, 94].

В ходе исследования нами установлено, что у женщин в случаях СПТО преобладали умеренная степень климактерических расстройств (в 66,3% случаев) со средними значениями ММИ 51,2 (3,3) балл, тяжелые степени встречались у 27 (28,4%) женщин с ММИ 67,7 (2,9) баллов, значительно реже наблюдались слабые – в 5,3% случаев с ММИ 29,6 (2,7) баллов.

При КС у женщин также преобладали умеренные степени климактерических расстройств (в 68,1% случаев) однако значение ММИ было достоверно ниже по сравнению с СПТО и составило 41,3 (3,5) балл (p=0,04). По сравнению с пациентками с СПТО у женщин с КС достоверно реже (p=0,04) отмечались тяжелые варианты течения климактерических расстройств (у 23 (17%) женщин с ММИ 60,1 (2,4) баллов) и чаще (p=0,02) встречались слабые степени – в 14,8% случаев со средним ММИ 21,2(3,1) баллов.

Анализ полного симптомокомплекса климактерических расстройств по данным ММИ продемонстрировал преобладание психоэмоционального синдрома тяжелой степени (среднее значение у женщин при СПТО составило – 20,2(1,9) баллов, при КС – 15,1(1,1) балл (p=0,02), отсутствие тяжелыхстепеней обменно-эндокринных нарушений (среднее значение анализируемого показателя у женщин

при СПТО составило – 6,8(0,7) баллов, при КС – 5,1(0,4) балла (p=0,04)), наличие тяжелой степени нейровегетативного синдрома у пациенток при СПТО (среднее значение анализируемого показателя составило – 33,1(2,1) балл) и умеренной степени тяжести нейровегетативного синдрома у женщин при КС (среднее значение анализируемого показателя составило – 27,2(1,9) баллов, p=0,04). Таким образом, женщины и при СПТО и при КС испытывают различные физические, психологические и социальные симптомы, которые способны оказать на качество жизни женщины негативное влияние [9, 94, 120].

При изучении проблем менопаузы для оценки качества жизни - QoL (quality of life) и качества жизни, связанного со здоровьем – HRQOL (Health-Related Quality of Life) применяются различные валидизированные инструменты [5, 9, 40, 56, 89, 101, 142, 134, 140, 150, 165, 169, 205, 221, 223, 225]. Из всего арсенала имеющихся средств наше внимание было сосредоточено на опроснике SF-36 (Short Form-36), который характеризуется высокой чувствительностью и является кратким, что делает его применение удобным и популярным в клинической практике в разных странах мира и при разных патологиях и состояниях [56, 89]. Более того опросник SF-36 широко используется и доказал свою надежность и достоверность и у женщин в менопаузе [5, 9, 40, 44, 140, 150]. Однако, для осуществления задач настоящего исследования в целях оценки приемлемости использования опросника SF-36 не только у женщин, находящихся в естественной менопаузе (группа контроля II), и у женщин с КС, но и у пациенток с СПТО возникает необходимость оценки его конструктивной валидности, что и было выполнено нами в настоящем исследовании. В ходе анализа получены данные, позволяющие говорить о конструктивной валидности опросника SF-36 для женщин и с СПТО и КС. Наши сведения подтверждают результаты Е.Б. Рудаковой, И.В. Бесман (2008) о наличии конструктивной валидности опросника SF-36 для женщин с КС [89], наряду с этим впервые демонстрируют наличие конструктивной валидности опросника SF-36 для женщин с СПТО. В связи с чем, безусловно, предполагается хорошая чувствительность опросника к колебаниям различных климактерических симптомов у женщин с КС и СПТО, поэтому

опросник SF-36 был выбран нами в качестве инструмента для оценки качества жизни, определяющего как самочувствие женщин при СПТО и КС, так и эффективность проводимой терапии климактерических расстройств.

Показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 при патологическом течении периода ранней постменопаузы вне зависимости от ее типа (естественная, хирургическая) значительно ниже по сравнению с группой контроля II ($p<0,05$). У женщин с климактерическими расстройствами отмечалось снижение общих показателей качества жизни: как суммарного физического компонента здоровья (при СПТО до 55,2 [27,6; 67,7] при КС – до 68,6 (49,3; 83,5)), так суммарного психологического компонента здоровья (при СПТО до 53,9 (42,9; 76,7), при КС – до 64,1 (47,3; 84,5)).

Снижение суммарных значений физического компонента здоровья (шкала PHs) относительно контрольных групп составило при СПТО 39,3%, при КС – 22,2%, а суммарных значений психологического компонента здоровья (шкала MHs) – 40,2% и 26,7% соответственно. Суммарные значения физического компонента здоровья у пациенток при СПТО были статистически значимо ниже аналогичного показателя у женщин при КС ($p=0,04$), в то время как суммарные значения психологического компонента здоровья не характеризовались значимыми различиями среди пациенток с СПТО и КС ($p=0,65$).

Менопаузальные симптомы, ассоциированных женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни, мы постарались сгруппировать в соответствии с классической трехфакторной моделью климактерических расстройств на три симптомокомплекса: психо-эмоциональный, вазомоторный, соматический. Трехфакторная модель климактерических расстройств является общепринятой, описана в научных работах В.П. Сметник [94], В.Е. Балан [93], Е.М. Вихляевой [91], в ряде «ключевых» по рассматриваемой теме пособиях, руководствах [90, 94, 112, 120]. Однако, при полученной статистической надежности моделей обращает на себя внимание невысокие значения коэффициентов детерминации (R^2) для всех трех моделей факторов (трех симптомокомплексов: психо-эмоциональный,

вазомоторный, соматический.) как в случаях СПТО, так и в случаях КС (Таблица 14), что сподвигло нас к последующему анализу, направленному на построение новой модели из всех возможных комбинаций, сделанных пациентками жалоб (входных признаков) с последующим отбором той модели, которая обладала бы наилучшей описательной способностью в плане ассоциации имеющихся у женщины климактерических расстройств со снижением у них качества жизни. Полученная в ходе статистической обработки новая модель факторов, климактерических расстройств, наиболее ассоциированных женщинами со снижением качества жизни [4], включала в себя набор отдельных менопаузальных симптомов и отличалась от классической трехфакторной модели климактерических расстройств [90, 94, 112, 120].

Впервые нами показано, что структура климактерических расстройств, ассоциированных женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни, при длительности менопаузы 2,8±0,9 лет, является схожей у женщин, как при СПТО, так и при КС и была представлена следующим паттерном: «приливы», «снижение памяти, внимания» и «тревога, беспокойство», «проблемы со сном» [4]. Наиболее значимыми предикторами снижения качества жизни у женщин при СПТО ($F(4,412)=130,8$, $p<0,0001$, $R2adj=0,167$) являются: «приливы» ($\beta=-0,283$, $p=0,001$), «снижение памяти, внимания» ($\beta=-0,256$, $p=0,011$), «тревога, беспокойство» ($\beta=-0,223$, $p=0,022$), «проблемы со сном» ($\beta=-0,267$, $p=0,012$), а при КС ($F(4,773)=133,1$, $p<0,0001$, $R2adj=0,177$): «приливы» ($\beta=-0,294$, $p=0,004$), «снижение памяти, внимания» ($\beta=-0,267$, $p=0,009$), «тревога, беспокойство» ($\beta=-0,215$, $p=0,038$) и «проблемы со сном» ($\beta=-0,273$, $p=0,011$) [4].

Таким образом, результаты проведенного логистического регрессионного анализа впервые позволяют говорить об универсальности выявленных достоверных данных в сформулированных кластерах менопаузальных симптомов, ассоциированных со снижением качества жизни в ранней постменопаузе как при СПТО, так и при КС, причем двухсторонней направленности [4].

Результаты факторного анализа позволили впервые определить главные компоненты и особенности факторных нагрузок, которые выполнили роль

мишеней при разработке лечебно-профилактических мероприятий у женщин как с СПТО, так и с КС [4].

Последовательное выполнение сформулированного нами алгоритма врачебных действий, представленного на схеме 1 (глава 4.2.2.), обуславливает формирование среди пациенток с СПТО либо КС групп женщин для назначения схем изолированного приема МГТ (при СПТО в случаях «отсутствия матки» – монотерапия эстрогенами -эстрадиол гемигидрат ежедневно в лекарственной форме трансдермального геля»; при СПТО в случаях «наличия матки» либо при КС - эстрадиол гемигидрат трансдермально и микронизированный прогестерон 100 мг внутрь в непрерывном режиме), или в комбинации с курсами ТкМТ бегущим импульсным магнитным полем (к вышеописанным схемам МГТ добавляется 2 курса ТкМТ, с интервалом 6 месяцев, курс включает 12 процедур, проводимых через день).

Применение предложенного нами патогенетического подхода к лечению патологического течения хирургической и естественной менопаузы в отличии от стандартной терапии способствовало более значимому улучшению качества жизни (возрастание общего физического компонента здоровья при СПТО произошло на 25,8% (vs 12,9%), при КС – на 17,2% (vs 7,4%), а психологического компонента здоровья при СПТО – на 37,8% (vs 17,7%), при КС – на 34,7% (vs 17,9)), что обуславливало повышение приверженности к МГТ [72, 87]. Так все пациентки основных групп спустя 12 месяцев исследования продолжили принимать МГТ и были нацелены на длительный прием гормонов, в то время как 9 (19,1%) женщин из группы сравнения IB и 29 (43,3%) женщин из группы сравнения IIB отказались от дальнейшего назначения гормональных препаратов.

Касательно коррекции гормонального фона заслуживающим внимания на наш взгляд явилось два момента.

Во-первых, динамика повышения уровней эстрадиола и снижения гонадотропных гормонов на фоне МГТ была менее значимой у женщин с КС, чем у пациенток с СПТО (Таблица 26). Возможно, это обусловлено возрастным снижением чувствительности рецепторов к эстрогенам и возраст-

ассоциированной недостаточной реакцией отрицательной обратной связи между гипофизом, гипоталамическими центрами и периферическим уровнем эстрогенов [74, 91, 94].

Во-вторых, наиболее выраженные динамические изменения гормонов аденогипофиза, эстрадиола у женщин и при СПТО и при КС были выявлены в основных группах, получавших комплексное лечение: МГТ и ТкМТ (Таблица 26). Два лечебных фактора: «компенсирующая/заместительная» МГТ, восполняющая эстрогенодефицит и ТкМТ стволовых структур низкоинтенсивным бегущим магнитным полем, обуславливающая возможность адаптации гипоталамо-гипофизарной системы к условиям нового функционирования, обеспечивают у пациенток основных групп как при СПТО, так и при КС (Таблица 26) выраженные динамические изменения гормонального фона.

Положительная динамика изменений психоэмоционального статуса, улучшение когнитивной функции и качества сна отмечались у всех женщин на фоне проводимой терапии СПТО либо КС, при этом наиболее выраженные положительные сдвиги отмечались в основных группах на фоне восполняющей эстрогенодефицит гормональной терапии и оказывающей нейротропное действие транскраниальной магнитотерапии.

Патогенетической основой эффективности ТкМТ при комплексной терапии СПТО и КС служит воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, структуры лимбико-ретикулярного комплекса, а также нервно-гуморальные звенья регуляции ССС [2, 12, 20, 32, 47, 50, 61, 65, 85, 102, 103].

Полученные новые научные сведения и их практическая реализация свидетельствуют о возможности применения с целью коррекции климактерических расстройств и улучшения качества жизни пациенток при СПТО и КС комплексной терапии препаратами МГТ с включением курсов рТМТ, что обосновывается суммированием эффектов воздействия двух видов: фармакологического (посредством менопаузальной гормональной терапии в монорежиме при СПТО в случаях «отсутствия матки», в комбинированном - при КС и при СПТО в случаях «наличия матки») и немедикаментозного (посредством

транскраниального (битемпорального) действия бегущего импульсного магнитного поля).

В процессе терапии, проводимой женщинам с СПТО и КС в соответствии с разработанным алгоритмом, не отмечалось осложнений, серьезных нежелательных и побочных реакций, а также отрицательного действия на органы-мишени (эндометрий (кроме групп IA, IB) и молочные железы).

Вцелом внедрение алгоритма клинико-патогенетически обоснованной терапии климактерических расстройств у пациенток при СПТО либо КС обеспечивает вероятность полного купирования клинической симптоматики СПТО в 2,5 раза чаще ($\chi2=19,2$, $p<0.001$; ОШ 2.545 95%ДИ: 1,052 – 6,160), а КС – в 7,6 раз ($\chi2=21,6$, $p<0.001$; ОШ 7.619 95%ДИ: 3,048 – 19,047) соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Синдром после тотальной овариэктомии и климактерический синдром при длительности менопаузы 2,8±0,9 лет у женщин, занятых преимущественно интеллектуальным трудом, характеризуются преобладанием нейровегетативных (при СПТО – тяжелой степени (61,1%), при КС – умеренной (67,4%)) и психоэмоциональных (при СПТО – тяжелой степени (64,2%), при КС – умеренной (68,9%)) расстройств, а также отсутствием тяжелых степеней обменно-эндокринных нарушений.

2. Качество жизни у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии характеризуется снижением относительно контрольных групп суммарного физического компонента на 39,3%, психологического - на 40,2%, а при климактерическом синдроме - на 22,2% и 26,7% соответственно. Величина суммарного физического компонента при синдроме после тотальной овариэктомии в 1,3 раза ниже аналогичного показателя у женщин при климактерическом синдроме ($p=0,04$), в то время как суммарные значения психологического компонента не имеют значимых различий ($p=0,65$).

3. Структура климактерических расстройств, ассоциированная женщинами преимущественно с отрицательным влиянием на их качество жизни, при длительности менопаузы 2,8±0,9 лет, является схожей как при синдроме после тотальной овариэктомии, так и при климактерическом синдроме. Наиболее значимыми предикторами снижения качества жизни у женщин при синдроме после тотальной овариэктомии ($F(4,412)=130,8$, $p<0,0001$, $R2adj=0,167$) являются: «приливы» ($\beta=-0,283$, $p=0,001$), «снижение памяти, внимания» ($\beta=-0,256$, $p=0,011$), «тревога, беспокойство» ($\beta=-0,223$, $p=0,022$), «проблемы со сном» ($\beta=-0,267$, $p=0,012$), а при климактерическом синдроме ($F(4,773)=133,1$, $p<0,0001$, $R2adj=0,177$): «приливы» ($\beta=-0,294$, $p=0,004$), «снижение памяти, внимания» ($\beta=-0,267$, $p=0,009$), «тревога, беспокойство» ($\beta=-0,215$, $p=0,038$) и «проблемы со сном» ($\beta=-0,273$, $p=0,011$).

4. Дифференцированный подход к комплексному лечению синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома препаратами МГТ с включением курсов транскраниальной магнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем в отличие от стандартной терапии обуславливает более выраженную положительную динамику симптомов, исходно ассоциированных со снижением качества жизни, а именно: уменьшение тревожности ситуативной (при СПТО на 29,5% (vs 17%), при КС – на 31,7% (vs 20,6%)) и личностной (приСПТО на 12,6% (vs 3,4%), при КС – на 12,4% (vs 7,3%)), снижение уровня депрессии (при СПТО на 35,1% (vs 24,6%), при КС – на 52,4% (vs 44,8%)); повышение качества сна (снижение средних значений индекса качества сна по PSQI при СПТО на 57% (vs 35%), при КС – на 70% (vs 50%)) и возрастание числа случаев отсутствия проблем со сном (при СПТО на 65% (vs 25%), при КС – на 83,9% (vs 48,4%)); повышение когнитивной функции (увеличение числа прохождения теста Мини-Ког без ошибок при СПТО на 15% (vs 5,1%), при КС – на 11,8% (vs 3,9%); возрастание значений по Монреальской шкале оценки при СПТО на 5,3% (vs 1,9%), при КС – на 3,1% (vs 1,5%)).

5. Терапия синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома препаратами МГТ с включением курсов транскраниальной магнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем в отличие от стандартного лечения приводит к более существенному снижению индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF (при СПТО на 56,4% (vs 23,6%), при КС – на 54,8% (vs 21,6%)) и параметров суточного профиля АД (среднесуточных САД (при СПТО на 11,9% (vs 9%), приКС – на 7,9% (vs 4,5%)) и ДАД (при СПТО на 9,9% (vs 6,2%), при КС – на 6% (vs 0,8%)); вариабельности САД (при СПТО на 29,6% (vs 23,6%), при КС – на 15% (vs 6%)) и ДАД (при СПТО на 22,2% (vs 13,3%); скорости утреннего подъема САД (при СПТО на 29,8% (vs 19,8%), при КС – на 23,3% (vs 6,2%)); величины утреннего подъема САД (при СПТО на 12,9% (vs 9%), при КС – на 9,2% (vs 0,7%)) и ДАД (при СПТО на 18% (vs 8,2%), при КС – на 13,7% (vs 4,3%)).

6. Комплексная гормональная терапия синдрома после тотальной овариэктомии и климактерического синдрома с включением курсов транскраниальной магнитотерапии бегущим импульсным магнитным полем в отличие от стандартного лечения способствует более значимому улучшению качества жизни: возрастание общего физического компонента здоровья при СПТО произошло на 25,8% (vs 12,9%), при КС – на 17,2% (vs 7,4%), а психологического компонента здоровья при СПТО – на 37,8% (vs 17,7%), при КС – на 34,7% (vs 17,9)), что обуславливало повышение приверженности к менопаузальной гормональной терапии.

7. Внедрение алгоритма клинико-патогенетически обоснованной терапии климактерических расстройств обеспечивает вероятность полного купирования клинической симптоматики синдрома после тотальной овариэктомии в 2,5 раза чаще ($\chi2=19,2$, $p<0.001$; ОШ 2.545 95%ДИ: 1,052 – 6,160), а климактерического синдрома – в 7,6 раз ($\chi2=21,6$, $p<0.001$; ОШ 7.619 95%ДИ: 3,048 – 19,047) соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс диагностических мероприятий пациенток при синдроме после тотальной овариэктомии либо климактерическом синдроме рекомендуется включать оценку качества жизни в целях определения самочувствия женщин, а также оценки эффективности проводимой терапии климактерических расстройств. Краткий опросник SF-36 демонстрирует наличие конструктивной валидности для женщин с синдромом после тотальной овариэктомии и климактерическим синдромом, обладает хорошей чувствительностью к колебаниям различных климактерических симптомов.

2. Для повышения эффективности лечения пациенток с синдромом после тотальной овариэктомии либо климактерическим синдромом, имеющими помимо приливов жалобы на нарушения сна, когнитивных функций, психоэмоциональные нарушения, целесообразно наряду с менопаузальной гормональной терапией (при синдроме после тотальной овариэктомии в случаях «отсутствия матки» – монотерапия эстрогенами -эстрадиол гемигидрат ежедневно в лекарственной форме трансдермального геля»; при синдроме после тотальной овариэктомии в случаях «наличия матки» либо при климактерическом синдроме - эстрадиол гемигидрат трансдермально и микронизированный прогестерон 100 мг внутрь в непрерывном режиме) применять апробированную нами методику курсового применения транскраниальной магнитотерапии низкоинтенсивным бегущим импульсным магнитным полемсогласно разработанному алгоритму терапии климактерических расстройств (схема1).

3. Транскраниальная магнитотерапия низкоинтенсивным бегущим импульсным магнитным полем проводится с помощью аппарата «Амо-Атос-Э» (ООО «Трима», Саратов; рег.уд.ФСР 2009/04781 от 06.05.2009) и излучателя типа «Оголовье», выполненного в виде шлема с двумя полуцилиндрами, располагаемыми в височных областях головы пациентки. Воздействие осуществляется по битемпоральной методике. Терапию проводят в положении сидя при напряженности поля 45 мТл, начиная с частоты 1 Гц при

продолжительности процедуры 7 мин. Затем постепенно увеличивают частоту и продолжительность процедуры до 10 Гц («частотное окно» для синхронизации альфа-ритма) и 10-12 мин соответственно, с целью предотвращения адаптации к данному физическому фактору и исключения индивидуальной непереносимости. Указанная величина магнитной индукции позволяет обеспечить достаточную глубину проникновения магнитного поля при воздействии на глубинно расположенные диэнцефальные структуры мозга. С 5 процедуры транскраниальная магнитотерапия проводится с использованием стохастического режима. Курс магнитотерапии включает 12 процедур, проводимых через день; проводится 2 курса с интервалом 6 месяцев.

4. Противопоказаниями к включению в комплексную терапию синдрома после тотальной овариэктомии либо климактерического синдрома транскраниальной магнитотерапии низкоинтенсивным бегущим импульсным магнитным полем является наличие у пациенток индивидуальной непереносимости, острых инфекций; инфекционных кожных болезней; злокачественных опухолей; тяжелых заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации; электронных имплантируемых устройств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВНС - вегетативная нервная система

ВСР - вариабельность сердечного ритма

ВУП – время утреннего подъема

ДАД – диастолическое артериальное давление

Е2 – эстрадиол

ИА - индекс атерогенности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

КР - климактерические расстройства

КС – климактерический синдром

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛРК - лимбико-ретикулярный комплекс

ЛТ - личностная тревожность

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

ММИ - модифицированный менопаузальный индекс

ОБ – объем бедер

ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление

ОТ – объем талии

ОХС - общий холестерин

П – прогестерон

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

СПТО – синдром после тотальной овариэктомии

РКИ - рандомизированные клинические исследования

САД – систолическое артериальное давление

св.Т4- свободного тироксин

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

СНС – симпатическая нервная система

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССР - сердечно-сосудистый риск

ССС - сердечно-сосудистая система

СТ - ситуативная (реактивная) тревожность

СУП – скорость утреннего подъема

ТГ – триглицериды

ТкМТ - транскраниальная магнитотерапия

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФЭ - фитоэстрогены

ХС ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

HbA1C – гликолизированный гемоглобин

HF, High Frequency - высокочастотная составляющая

LF, Low Frequency - низкочастотная составляющая

Mini-Cog - модифицированная методика Мини-Ког

MoCA, Montreal cognitive assessment - Монреальская шкала оценки когнитивных функций

PSQI, PittsburgSleepQualityIndex - Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна

QoL, quality of life - качествожизни

RMSSD - среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR

RRNN - среднее значение продолжительности R-R интервала

SDNN - стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR

VLF, Very Low Frequency - очень низкочастотная составляющая

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. – Т. 7 - № 1. – С. 46–52.

2. Александров, В. В. Основы восстановительной медицины и физиотерапии / В. В. Александров. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 208 с. – Текст : непосредственный.

3. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, А. П. Гаврилушкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.

4. Анализ кластеров менопаузальных расстройств, ассоциированных со снижением качества жизни при постоварэктомическом и климактерических синдромах / И. В. Нейфельд, И. В. Бобылева, А. И. Жирняков, М. В. Кузнецова, И. Е. Рогожина // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. - Т. 22. - №12. - С. 39-43.

5. Андреева, М. В. Климактерический синдром: возможности негормональной терапии / М. В. Андреева, Н. А. Гладкова, В. А. Андреев. Текст : непосредственный // Мать и дитя: материалы VII Российского форума. – Москва, 2005. – С. 320–321.

6. Арутюнян, А. В. Возрастные нарушения гипоталамической регуляции репродуктивных циклов и их коррекция / А. В. Арутюнян, А. В. Кореневский // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 2. – С. 275–283.

7. Архиреева, Т. В. Психодиагностика : учебник / Т. В. Архиреева. – Москва : Кнорус, 2022. – 406 с. – Текст : непосредственный.

8. Бобылева, И.В. Обоснование тактики комплексного лечения климактерического синдрома / И. В. Бобылева, А. И. Жирняков. – Текст : непосредственный // материалы VI Всероссийской недели науки с

международным участием, посвященной Всемирному дню здоровья. Бюллетень медицинских интернет-конференций. - Саратов, 2018. - Т. 8. - №5. - С. 171-173.

9. Брюхина, Е. В. Качество жизни женщины в зависимости от проявлений климактерического синдрома / Е. В. Брюхина, Е. Н. Усольцева, О. В. Иванова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 52–58.

10. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение : руководство для врачей / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.]; под ред. В.Л. Голубева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. – 640 с. – ISBN 978-5-8948-1808-5. - Текст : непосредственный.

11. Влияние магнитотерапии на когнитивные функции и эмоциональный фон у пациентов пожилого и старческого возраста / И. Б. Зуева, Д. С. Медведев, С. Б. Мальцев [и др.] // Врач. – 2022. – Т. 33. - № 4. – С. 68–72.

12. Возможности комплексного применения транскраниальной магнитотерапии и фитоэстрогенов в коррекции менопаузального метаболического синдрома / С. Н. Нагорнев, В. К. Фролков, О. С. Самсонова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 21–28.

13. Гинекология: национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов [и др.]; под ред. Г. М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1008 с. – ISBN 978-5-9704-6796-1. - Текст : непосредственный.

14. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума / В. И. Подзолков, Т. И. Никитина, А. Е. Брагина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 73–79.

15. Голубева, Т. Б. Основы профессиональной деятельности: культура интеллектуального труда / Т. Б. Голубева, Н. Б. Серова, Л. К. Тропина. – Екатеринбург, 2019. – 95 с. – Текст : непосредственный.

16. Гржибовский, А. М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7–23.

17. Для кого тиболон? / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, Е. И. Манухина, В. В. Казенашев // Лечащий врач. – 2016. – № 9. – С. 78.

18. Доброхотова, Ю. Э. Комбинация фитоэстрогенов и β-аланина в альтернативной негормональной терапии климактерического синдрома / Ю. Э. Доброхотова, В. В. Романовская // Opinion Leader. – 2020. – № 2 (31). – С. 80–88.

19. Доброхотова, Ю. Э. Синдром постгистерэктомии: диагностика и лечение / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 207 с.

20. Долбилкин, А. Ю. Центральная гемодинамика и вегетативное обеспечение больных артериальной гипертонией при санаторно-курортном лечении с использованием общей и транскраниальной магнитотерапии / А. Ю. Долбилкин, С. Г. Абрамович. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, клиническое питание, традиционные аспекты : материалы XII научно-практической конференции – 2017. – С. 29–33.

21. Дорохов, В. Б. Нейротехнологии нефармакологической терапии нарушений сна / В. Б. Дорохов, А. Н. Пучкова // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2022. – Т. 72. - № 1. – С. 55–76.

22. Женская сексология и сексопатология / Б. М. Ворник, С. Ю. Калинченко, М. И. Коган [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 432 с. – Текст : непосредственный.

23. Жирняков, А.И. Оптимизация подхода к ведению женщин группы риска по развитию гиперплазии эндометрия в перименопаузе / А. И. Жирняков, И. В. Бобылева. – Текст : непосредственный // Молодые ученые - развитию Ивановской области: материалы Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, XIV Областной фестиваль. - Иваново, 2018. - С. 268-270.

24. Жирняков, А.И. Пути снижения риска развития гиперплазии эндометрия в перименопаузе / А. И. Жирняков, И. В. Бобылева, И. В. Нейфельд. – Текст : непосредственный // Молодые ученые - развитию Ивановской области: материалы Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых

с международным участием, XIV Областной фестиваль. – Иваново, 2018. - С. 275-277.

25. Замятин, М. Н. Нервная система и нервная регуляция как объекты биомедицины / М. Н. Замятин, Л. П. Чурилов, А. Е. Коровин // Клиническая патофизиология. – 2016. – Т. 22. - № 1. – С. 3–6.

26. Зароченцева, Н. В. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. - № 3. – С. 92–97.

27. Збышко, Б. Г. Поиск новых подходов нормирования интеллектуального труда / Б. Г. Збышко, А. Ф. Степусь // Экономика: вчера, сегодня, завтра. – 2022. – Т. 12. - № 2А. – С. 240–258. – DOI: 10.34670/AR.2022.67.79.002.

28. Здоровье женщины в климактерии : руководство / И. Б. Манухин, В. Г. Тактаров, С. В. Шмелева [и др.]; под ред. И. Б. Манухина. – Москва : Литтерра, 2010. – 256 с. – Текст : непосредственный.

29. Калаева, Е. А. Теоретические основы и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании : учебник / Е. А. Калаева, В. Г. Артюхов, В. Н. Калаев. – Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2016. – 284 с. – Текст : непосредственный.

30. Калинкина, О. Б. Коррекция нарушений, ассоциированных с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Природные ресурсы Земли и охрана окружающей среды. – 2021. – Т. 2. - № 2. – С. 38–43.

31. Карахалис, Л. Ю. Коррекция менопаузальных расстройств: новые возможности менопаузальной гормональной терапии / Л. Ю. Карахалис // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 112–116.

32. Касян, В. Н. Вазомоторные симптомы климактерия: только ли приливы жара? Альтернативные (негормональные) методы коррекции с

доказанной эффективностью (обзор литературы) / В. Н. Касян, Л. В. Адамян // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 192–198.

33. Касян, В. Н. Патофизиология приливов жара: фокус на нейрогормональную регуляцию (обзор литературы) / В. Н. Касян, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 115–121.

34. Клевно, В. А. Определение степени тяжести вреда здоровью. Применение Правил и медицинских критериев: ответы на вопросы / В. А. Клевно, И. Н. Богомолова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с. – Текст : непосредственный.

35. Климактерический синдром у пациенток в ранней постменопаузе в зависимости от массы тела / И. В. Нейфельд, М. В. Кузнецова, А. И. Жирняков, И. В. Бобылева. Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной науки и практики : материалы II Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2020. - С. 113-117.

36. Климактерический синдром: клинико-эпидемиологический анализ / М. И. Мазитова, Р. Р. Мардиева, И. Р. Талипова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 66–72.

37. Клиническая патология : руководство для врачей / В. С. Пауков, И. В. Баринова, А. В. Берестова [и др.]; под ред. В. С. Паукова. – Москва : Литтерра, 2018. – 768 с. – Текст : непосредственный.

38. Когнитивные расстройства и деменция у женщин в постменопаузе / И. Р. Талипова, С. М. Гарафиева, М. И. Мазитова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 58–65.

39. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: Федеральные клинические рекомендации / Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Российское общество психиатров, Всероссийское общество неврологов. – Москва, 2020. – 322 с. – Текст : непосредственный.

40. Колбасова, Е. А. Сравнительная клинико-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, И. М. Арестова //

Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 78–86.

41. Королевская, Л. И. Программы восстановительной медицины в коррекции проявлений климактерического синдрома и профилактики остеопороза / Л. И. Королевская, Е. А. Турова, Е. А. Теняева // Вестник восстановительной медицины. – 2009. – № 2 (30). – С. 88–90.

42. Краткий обзор современного состояния исследований биологического действия слабых магнитных полей / И. А. Шаев, В. В. Новиков, Е. В. Яблокова [и др.] // Биофизика. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 319–326.

43. Кузнецова, И. В. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе / И. В. Кузнецова // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 2-1. – С. 43–47.

44. Кузнецова, И. В. Применение фитоэстрогенов для улучшения качества жизни и сохранения здоровья женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы / И. В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 10. – С. 182–188.

45. Кулишова, Т. В. Новые немедикаментозные методы терапии женщин с климактерическим синдромом / Т. В. Кулишова, Д. Г. Маслов, Л. В. Аккер // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 1 (13). – С. 78–81.

46. Курбатова, К. А. Многомерные статистические методы в исследованиях качества жизни в медицине / К. А. Курбатова, Т. И. Ионова, А. В. Киштович // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2014. – № 23–24. – С. 97–102.

47. Куташов, В. А. Транскраниальная магнитотерапия в неврологической клинике / В. А. Куташов, А. С. Шульга // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1, № 12 (12). – С. 9–11.

48. Лапочкина, Н. П. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в реабилитации психовегетативных нарушений у женщин с климактерическим синдромом / Н. П. Лапочкина, А. В. Маташева, Е. А. Крупенина // Научный поиск. – 2015. – № 2.3. – С. 8–11.

49. Ларионов, И. К. Интеллектуальный труд в многомерной экономике / И. К. Ларионов. – Москва, 2020. – 341 с. – Текст : непосредственный.

50. Лебедев, В. П. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии / В. П. Лебедев, В. Н. Кустаров, С. В. Трусов. – Санкт-Петербург : СПбМАПО, 2003. – 39 с. – Текст : непосредственный.

51. Лебединцева, Л. А. Интеллектуализация труда и особенности воспроизводства интеллектуальных работников в России / Л. А. Лебединцева // Социология науки и технологий. – 2013. – Т. 4, № 2. – С. 64–76.

52. Магнитная симпатокоррекция при мягкой артериальной гипертонии / Ю. М. Райгородский, Н. В. Болотова, В. Ф. Лукьянов [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 30–35.

53. Мазитова, М. И. Фитоэстрогены в лечении климактерического синдрома как альтернатива гормональной терапии / М. И. Мазитова, И. Р. Талипова, Р. Р. Мардиева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 6. – С. 685–693.

54. Малыгина, Е. Н. Менопаузальные системные нарушения, их коррекция и качество жизни женщин с хирургической менопаузой : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Малыгина Елена Николаевна : Ижевская государственная медицинская академия. – Ижевск, 2004. – 23 с.

55. Мандель, Б. Р. Основы интеллектуального труда / Б. Р. Мандель. – Москва, 2020. – 394 с. – Текст : непосредственный.

56. Манухин, И. Б. Качество жизни и климактерий / И. Б. Манухин, В. Г. Тактаров, С. В. Шмелева. – Москва : Литтерра, 2015. – 320 с.

57. Маслов, Д. Г. Применение общей магнитотерапии в комплексном лечении женщин с климактерическим синдромом / Д. Г. Маслов // Физиотерапевт. – 2009. – № 6. – С. 99–100.

58. Маслюков, П. М. Гипоталамические механизмы регуляции старения / П. М. Маслюков, А. Д. Ноздрачев // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 224–239.

59. Мелехин, А. И. Когнитивно-поведенческая психотерапия расстройств сна / А. И. Мелехин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 496 с.

60. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: Федеральные клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – 2021. – 80 с. – Текст : непосредственный.

61. Механизм реализации гипотензивного действия транскраниальной магнитотерапии в комплексном лечении больных артериальной гипертонией / С. Н. Нагорнев, В. К. Фролков, А. В. Кулиш [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 1. – С. 5–11.

62. Милюков, В. Е. Регуляция жизнедеятельности клеток, тканей и органов в организме человека и механизмы её реализации (обзор) / В. Е. Милюков, Х. М. Шарифова, К. К. Нгуен // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 1 (81). – С. 5–11.

63. Молочная железа и половые гормоны / А. А. Сметник, В. В. Родионов, В. В. Кометова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 12. – С. 58–66.

64. Неврология : национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова [и др.]; под ред. Е. И. Гусева– 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – Т. 1. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-6672-8. - Текст : непосредственный.

65. Нейротропная магнитотерапия в лечении больных с климактерическим синдромом / Л. С. Алисултанова, А. С. Бобкова, А. В. Кочетков [и др.] // АГ-Инфо. – 2008. – № 4. – С. 34–37.

66. Общая врачебная практика : национальное руководство / О. Ю. Кузнецова, О. М. Лесняк, Е. В. Фролова [и др.]; под ред. О. Ю. Кузнецовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т.2. – 992 с.– ISBN 978-5-9704-5521-0 - Текст : непосредственный.

67. Общероссийский классификатор занятий ОК 010–2014 (МСКЗ–08) : в ред. изм. 1/2021 ОКЗ, утв. приказом Росстандарта от 18.02.2021 г. № 83-ст. – Текст : непосредственный.

68. Озерина, А. А. Особенности диагностики психологического здоровья личности / А. А. Озерина, П. А. Сапун // Гуманитарные и экономические науки. – 2022. – № 2 (25). – С. 141–144.

69. Ольховская, М. А. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов / М. А. Ольховская, А. А. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 31–35.

70. Орлов, Р. С. Нормальная физиология : учебник / Р. С. Орлов, А. Д. Ноздрачев. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 832 с. – Текст : непосредственный.

71. Особенности андрогенного профиля у женщин с естественной и хирургической менопаузой / И. В. Нейфельд, И. В. Бобылева, А. И. Жирняков, М. В. Кузнецова. Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной науки и практики : материалы III Международной научно-практической конференции. – 2020. - С. 229-232.

72. Оценка качества жизни при применении различных схем терапии климактерического и постоварэктомического синдромов / И.В. Нейфельд, И.В. Бобылева, А. И. Жирняков, И.Е. Рогожина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки. – 2021. - Т.8. - С. 194-198.

73. Оценка тяжести вагинальной атрофии в зависимости от длительности постменопаузы / И. В. Нейфельд, М. В. Кузнецова, А. И. Жирняков, И. В. Бобылева. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной науки и практики : материалы II Международной научно-практической конференции.- Уфа, 2020. - С. 334-338.

74. Патофизиология. Основные понятия : учеб.пособие / под ред. А. В. Ефремова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с. – Текст : непосредственный.

75. Перехов, А. Я. Депрессия и сексуальные расстройства у женщин в естественной и хирургической менопаузе / А. Я. Перехов // Оржин. – 2009. – № 4. – С. 6–10.

76. Петунина, Н. А. Эндокринная система – определяющая, регулирующая, одна из главных интегрирующих систем наряду с нервной / Н. А. Петунина // Доктор.Ру. – 2016. – № 3 (120). – С. 52–54.

77. Подгорнова, Н. А. Влияние общей магнитотерапии на клиническую картину и показатели перекисного окисления липидов у больных с климактерическим синдромом / Н. А. Подгорнова, Г. О. Гречканев // Медицинский альманах. – 2009. – № 4 (9). – С. 159–162.

78. Подзолкова, Н. М. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе : руководство для врачей / Н. М. Подзолкова, И. В. Кузнецова, В. В. Коренная. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 112 с. – Текст : непосредственный.

79. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? / В. И. Подзолков, Т. И. Никитина, А. Е. Брагина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 294–299.

80. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии: учеб.пособие по ТЭС / В. Н. Кустаров, В. П. Лебедев [и др.]. – Санкт-Петербург, 2003. – 39 с. – Текст : непосредственный.

81. Программа оценки вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы при климактерическом синдроме. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2015611934. Дата регистрации: 20.03.2015 / И. В. Нейфельд, А. Р. Киселев, А. С. Караваев, И. Е. Рогожина, В. Ф. Киричук, Е. И. Боровкова, И. В. Бобылева, А. И. Жирняков. – URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2015611934&TypeFile=html – Текст : электронный.

82. Психодиагностика. Практикум по психодиагностике / Д. А. Донцов, Л. В. Сенкевич, А. И. Рыбакова [и др.]. – 2-е изд., перераб. – Москва, 2017. – 176 с. – Текст : непосредственный.

83. Радзинский, В. Е. Лечение климактерических расстройств в менопаузе / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 5-1. – С. 37–40.

84. 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 (50). – С. 21–27.

85. Реабилитация в гинекологии с помощью аппаратной физиотерапии : руководство для врачей / И. А. Аполихина, Н. В. Болотова, Ю. М. Райгородский [и др.]; под ред. И. А. Аполихиной. – Москва, 2019. – 208 с. – Текст : непосредственный.

86. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин, у женщин в постменопаузе / С. В. Юренева, Т. Ю. Иванец, Е. И. Ермакова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 86–94.

87. Ритмическая транскраниальная терапия низкоинтенсивным бегущим магнитным полем в комплексном лечении климактерического и постоварэктомического синдромов / И. В. Нейфельд, И. В. Бобылева, И. Е. Рогожина // Саратовский Медицинский журнал. – 2021. - Т. 17. - №3. - С.428-433.

88. Роль эстрогенов в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в менопаузе / И. В. Нейфельд, М. В. Кузнецова, А. И. Жирняков, И. В. Бобылева, И. Е. Рогожина // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. - Т. 23. - №6. - С.167-173.

89. Рудакова, Е. Б. Качество жизни как критерий эффективности лечения климактерического синдрома / Е. Б. Рудакова, И. В. Бесман // Омский научный вестник. – 2008. – № 1 (65). – С. 81–84.

90. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с. – Текст : непосредственный.

91. Руководство по эндокринной гинекологии: руководство для врачей / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, М. Н. Кузнецова [и др.]; под ред. Е. М. Вихляевой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. – 784 с. – ISBN 5-89481-395-6. - Текст : непосредственный.

92. Серкова, В. В. Гиппокамп как организатор оперативного внимания / В. В. Серкова, К. А. Никольская, Л. В. Еремина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 6. – С. 678–688.

93. Сложные вопросы терапии менопаузальных нарушений / В. Е. Балан, Я. З. Зайдиева, В. А. Петрухин [и др.]; под ред. В.Е. Балан. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 344 с. – Текст : непосредственный.

94. Сметник, В. П. Медицина климактерия / В. П. Сметник. – Москва : Литтерра, 2009. – 847 с. – Текст : непосредственный.

95. Сметник, В. П. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе / В. П. Сметник, Л. М. Ильина // Климактерий. – 2009. – № 1. – С. 8–13.

96. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине / А. Б. Смулевич ; – Москва : МИА, 2007. – 256 с. – Текст : непосредственный.

97. Современные возможности диагностики, лечения и профилактики возрастзависимых заболеваний у женщин. Менопаузальная гормональная терапия / Н. М. Подзолкова, В. И. Подзолков, А. Е. Брагина [и др.]; под ред. Н.М. Подзолковой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 200 с. – Текст : непосредственный.

98. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов / Л. С. Полянских, М. А. Петросян, С. Н. Морозкина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 6. – С. 99–106.

99. Солопова, А. Г. Медицинская реабилитация больных с индуцированной менопаузой: оценка качества жизни и клинической эффективности / А. Г. Солопова, Л. Э. Идрисова, Е. М. Чуканова // Психиатрия. – 2017. – № 4 (76). – С. 61–68.

100. Старческая астения. Возрастная группа: 60 лет и старше: Федеральные клинические рекомендации / Российская ассоциация геронтологов и гериатров. – Москва, 2018. – 106 с. – Текст : непосредственный.

101. Таболина, А. А. Сравнительное исследование психоэмоционального статуса и качества жизни женщин с естественной и хирургической менопаузой / А. А. Таболина, И. А. Байкова // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2015. – № 4 (22). – С. 87–97.

102. Транскраниальная магнитотерапия непсихотических тревожных расстройств в психиатрической практике / О. Ю. Ширяев, М. А. Рогозина, А. М. Дилина [и др.]. - Текст: непосредственный // Транскраниальная физиотерапия (магнитотерапия и её сочетание с электростимуляцией): материалы научно-практической конференции. – Саратов, 2013. – С. 398–402.

103. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования : Сборник статей, в 3 т. / под редакцией В. П. Лебедева. – Санкт-Петербург, 2009. – 392 с. – ISBN 978-5-86153-222-8. - Текст : непосредственный.

104. Труд и здоровье / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л. В. Прокопенко [и др.]. – Москва : Литтерра, 2014. – 416 с. – Текст : непосредственный.

105. Физическая реабилитационная медицина: национальное руководство / Г. Н. Пономаренко, А. Н. Разумов, Н. Б. Корчажкина [и др.]; под ред. Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 512с. - ISBN 978-5-9704-6998-9. - Текст : непосредственный.

106. Хавинсон, В. Х. Пептидная регуляция старения / В. Х. Хавинсон. – 3-е изд., испр. – Санкт-Петербург : Наука, 2015. – 50 с. – Текст : непосредственный.

107. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению Шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. – Ленинград : ЛНИИТЭК, 1976. – Текст : непосредственный.

108. Характеристика взаимосвязи вазомоторных симптомов с индексом массы тела / И. В. Нейфельд, А. И. Жирняков, М. В. Кузнецова, И. В. Бобылева,

И. Е. Рогожина // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. - Т. 23. - №5. - С.223-228.

109. Чернявская, М. А. Биологические эффекты фитоэстрогенов: клиническая эффективность и перспективы применения в терапии проявлений климактерического синдрома / М. А. Чернявская, И. А. Наркевич // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т. 13, № 2. – С. 164–169.

110. Чуданов, С. В. Клинико-патогенетический подход к негормональной терапии нейровегетативных и психосоматических нарушений в пери- и постменопаузе : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чуданов Сергей Владимирович: Военно- медицинская академия. – Санкт-Петербург, 2003. – 27 с.

111. Шаев, И. А. Возможные варианты рефлексотерапии посткастрационного и климактерического синдромов, протекающих с симпатоадреналовыми кризами / И. А. Шаев, Г. В. Шаткина, Е. Е. Мейзеров // Традиционная медицина. – 2008. – № 3 (14). – С. 22–27.

112. Эндокринология : национальное руководство / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е Н. Андреева [и др.]; под ред. И. И. Дедова – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 1112 с. – ISBN 978-5-9704-8147-9. - Текст : непосредственный.

113. Юдин, С. А. Применение транскраниальной стимуляции в профилактике послеоперационных осложнений после хирургического лечения миомы матки / С. А. Юдин, М. В. Андреева. - Текст: непосредственный // Восстановительная медицина и традиционные методы профилактики и лечения в акушерстве и гинекологии : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Волгоград, 2004. – С. 195–196.

114. Юренева, С. В. Альтернативные методы лечения вазомоторных симптомов в свете доказательной медицины / С. В. Юренева, Л. М. Ильина, З. Х. Эбзиева // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 32–38.

115. Юренева, С. В. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии / С. В. Юренева, В. Г. Аверкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 5. – С. 43–48.

116. Юренева, С. В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе / С. В. Юренева, Л. М. Ильина, О. В. Якушевская // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 24–29.

117. Юренева, С. В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах / С. В. Юренева, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 69–74.

118. Юренева, С. В. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе / С. В. Юренева, Е. И. Ермакова // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 21–26.

119. Юренева, С. В. Роль гипоталамических нейропептидов в генезе приливов жара: перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов / С. В. Юренева, З. Х. Эбзиева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 115–120.

120. Юренева, С. В. Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств / С. В. Юренева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 80 с. – Текст : непосредственный.

121. Юсупов, Ф. А. Нейропластичность и возможности современной нейрореабилитации / Ф. А. Юсупов, А. А. Юлдашев // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 251–273.

122. Якушевская, О. В. Возможности применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома / О. В. Якушевская // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 99–104.

123. Ярмолинская, М. И. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом / М. И. Ярмолинская, Н. А.

Татарова, В. Н. Касян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – № 21 (2). – С. 91–101.

124. A heartfelt message, estrogen replacement therapy: use it or lose it / R. C. Speth, M. D. Ambra, H. Ji [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2018. – Vol. 315 (6). – P. H1765–H1778.

125. A revised Markov model evaluating oophorectomy at the time of hysterectomy for benign indication: age 65 years revisited / S. K. Rush, X. Ma, M. A. Newton [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 139 (5). – P. 735–744.

126. Aceves-Serrano, L. Insight into the effects of clinical repetitive transcranial magnetic stimulation on the brain from positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies: a narrative review / L. Aceves-Serrano, J. L. Neva, D. J. Doudet // Front. Neurosci. – 2022. – Vol. 16. – P. 787403.

127. Agarwal, S. Hormone replacement therapy: would it be possible to replicate a functional ovary? / S. Agarwal, F. Alzahrani, A. Ahmed // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 3160.

128. Aninye, I. O. Menopause preparedness: perspectives for patient, provider, and policymaker consideration / I. O. Aninye, M. H. Laitner, S. Chinnappan // Menopause. – 2021. – Vol. 28 (10). – P. 1186–1191.

129. Associations between polygenic risk scores for age at menarche and menopause, reproductive timing, and serum hormone levels in multiple race/ethnic groups / W. Zhao, J. A. Smith, L. F. Bielak [et al.] // Menopause. – 2021. – Vol. 28 (7). – P. 819–828.

130. Autonomic control of cardiovascular system in pre- and postmenopausal women: a cross-sectional study / I. W. Neufeld, A. R. Kiselev, A. S. Karavaev [et al.] // J. Turk. Geriontol. Gynecol. Assoc. – 2015. – Vol. 16. – P. 11–20.

131. Avis, N. E. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women / N. E. Avis, S. L. Crawford, R. Green // Obstet. Gynecol. Clin. North. – 2018. – Vol. 45 (4). – P. 629–640.

132. Baber, R. J. IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton // Climacteric. – 2016. – Vol. 19 (2). – P. 109–150.

133. Baker, F. C. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges / F. C. Baker, M. de Zambotti, I. M. Colrain // Nat. Sci. Sleep. – 2018. – Vol. 10. – P. 73–95.

134. Bal, M. D. The effects of personality traits on quality of life / M. D. Bal, N. H. Sahin // Menopause. – 2011. – Vol. 18. – P. 1309–1316.

135. Balthazart, J. Steroid and the brain: 50 years of research, conceptual shifts and the ascent of non-classical and membrane-initiated actions / J. Balthazart, E. Choleris, L. Remage-Healey // Horm. Behav. – 2018. – Vol. 99. – P. 1–8.

136. Banks, W. A. Brain meets body: the blood-brain barrier as an endocrine interface / W. A. Banks // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153. – P. 4111–4119.

137. Bansal, S. Construction of time-response curve for neuronal and vascular endothelial dysfunction in ovariectomized rats / S. Bansal, K. Chopra // Indian J. Pharmacol. – 2021. – Vol. 53 (1). – P. 31–38.

138. Benyhe, S. Biochemistry of opioid (morphine) receptors: binding, structure and molecular modeling / S. Benyhe, F. Zádor, F. Ötvös // Acta Biol. Szeged. – 2015. – Vol. 59 (Suppl. 1). – P. 17–37.

139. Braun, K. The prefrontal-limbic system: development, neuroanatomy, function, and implications for socioemotional development / K. Braun // Clin. Perinatol. – 2011. – Vol. 38. – P. 685–702.

140. Calvo-Pérez, A. Quality of life of menopausal women in the island of Majorca: a population-based study / A. Calvo-Pérez, C. Campillo-Artero // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 29. – P. 556–558.

141. Cardiometabolic risk factors and endogenous sex hormones in postmenopausal women: a cross-sectional study / K. Ottarsdottir, Å. Tivesten, Y. Li [et al.] // J. Endocr. Soc. – 2022. – Vol. 7 (1). – P. 177.

142. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: study of women's health across the nation /

N. E. Avis, A. Colvin, J. T. Bromberger [et al.] // Menopause. – 2009. – Vol. 16. – P. 860–869.

143. Change in metabolic parameters and reproductive hormones from baseline to 6-month hormone therapy / T. Qi, X. Wang, Y. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101 (1). – P. e28361.

144. Clarkson, T. B. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future / T. B. Clarkson, G. C. Melendez, S. E. Appt // Menopause. – 2013. – Vol. 20 (3). – P. 342–353.

145. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy / G. Gava, I. Orsili, S. Alvisi [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55 (10). – P. 668.

146. Cray, L. A. Identifying symptom clusters during the menopausal transition: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / L. A. Cray, N. F. Woods, E. S. Mitchell // Climacteric. – 2013. – Vol. 16 (5). – P. 539–549.

147. Csilla, S. M. Morphological evidence for enhanced kisspeptin and neurokinin B signaling in the infundibular nucleus of the aging man / S. M. Csilla, V. Barbara, T. S. Máté // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153 (11). – P. 5428–5439.

148. Cumming, P. A survey of molecular imaging of opioid receptors / P. Cumming, J. Marton, O. Lilius // Molecules. – 2019. – Vol. 24 (22). – P. 4190.

149. Daniel, J. M. Estrogens, estrogen receptors, and female cognitive aging: the impact of timing / J. M. Daniel // Horm. Behav. – 2013. – Vol. 63 (2). – P. 231–237.

150. Do diabetes and depressed mood affect associations between obesity and quality of life in postmenopause? Results of the KORA-F3 Augsburg population study / D. A. Heidelberg, R. Holle, M. E. Lacruz [et al.] // Health Qual. Life Outcomes. – 2011. – Vol. 4.

151. Edwards, H. The many menopauses: searching the cognitive research literature for menopause types / H. Edwards, A. Duchesne, A. S. Au // Menopause. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 45–65.

152. Effects of pharmacologic and non-pharmacologic interventions on menopause-related quality of life: a pooled analysis of individual participant data from

four MsFLASH trials / S. J. Diem, A. Z. LaCroix, S. D. Reed [et al.] // Menopause. – 2020. – Vol. 27 (10). – P. 1126–1136.

153. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women / D. R. Walega, L. H. Rubin, S. Banuvar [et al.] // Menopause. – 2014. – Vol. 21. – P. 807–814.

154. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. C. Su, Y. H. Guo, P. C. Hsieh [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10 (20). – P. 4669.

155. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause / G. D. Mishra, H.-F. Chung, A. Cano [et al.] // Maturitas. – 2019. – Vol. 123. – P. 82–88.

156. Endogenous and exogenous estrogen exposures: how women's reproductive health can drive brain aging and inform Alzheimer's prevention / S. Jett, N. Malviya, E. Schelbaum [et al.] // Front. Aging Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – P. 831807. doi:10.3389/fnagi.2022.831807

157. Evidence of neuroplastic changes after transcranial magnetic, electric, and deep brain stimulation / J. Kricheldorff, K. Göke, M. Kiebs [et al.] // Brain Sci. – 2022. – Vol. 12 (7). – P. 929.

158. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S. D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19. – P. 387–395.

159. Faye, C. Neurobiological mechanisms of stress resilience and implications for the aged population / C. Faye, J. McGowan, C. Denny // Curr. Neuropharmacol. – 2018. – Vol. 16 (3). – P. 234–270.

160. Five decades of research on opioid peptides: current knowledge and unanswered questions / L. D. Fricker, E. B. Margolis, I. Gomes [et al.] // Mol. Pharmacol. – 2020. – Vol. 98 (2). – P. 96–108.

161. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing / J. Campisi, P. Kapahi, G. Lithgow [et al.] // Nature. – 2019. – Vol. 571 (7764). – P. 183–192.

162. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden / R. E. Nappi, R. Kroll, E. Siddiqui [et al.] // Menopause. – 2021. – Vol. 28 (8). – P. 875–882.

163. Glutamatergic transmission to hypothalamic kisspeptin neurons is differentially regulated by estradiol through estrogen receptor α in adult female mice / L. Wang, L. Burger, M. Greenwald-Yarnell [et al.] // J. Neurosci. – 2018. – Vol. 38 (5). – P. 1061–1072.

164. Guennoun, R. Progesterone in the brain: hormone, neurosteroid and neuroprotectant / R. Guennoun // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21 (15). – P. 5271.

165. Health-related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized placebo-controlled trial with hormone therapy / H. Savolainen-Peltonen, H. Hautamaki, P. Tuomikoski [et al.] // Menopause. – 2014. – Vol. 21. – P. 732–739.

166. Hippocampal volume and functional connectivity changes during the female menstrual cycle / N. Lisofsky, J. Martensson, A. Eckert [et al.] // NeuroImage. – 2015. – Vol. 118. – P. 154–162.

167. Hodis, H. N. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis / H. N. Hodis, W. J. Mack // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2014. – P. 68-75.

168. Hormonal and metabolic changes of aging and the influence of lifestyle modifications / M. W. Pataky, W. F. Young, K. S. Nair [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2021. – Vol. 96 (3). – P. 788–814.

169. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality of life: a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study) / J. Sanfélix-Genovés, I. Hurtado, G. Sanfélix-Gimeno [et al.] // Health Qual. Life Outcomes. – 2011. – Vol. 6. – P.9-20.

170. Impact of sex steroids and reproductive stage on sleep-dependent memory consolidation in women / F. C. Baker, N. Sattari, M. de Zambotti [et al.] // Neurobiol. Learn. Mem. – 2019. – Vol. 160. – P. 118–131.

171. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus orchestrate circadian rhythms and metabolism / S. L. Padilla, J. G. Perez, M. Ben-Hamo [et al.] // Curr. Biol. – 2019. – Vol. 29 (4). – P. 592–604.

172. Kritz-Silverstein, D. Prevalence and clustering of menopausal symptoms in older women by hysterectomy and oophorectomy status / D. Kritz-Silverstein, D. Goldani Von Muhlen, E. Barrett-Connor // J. Womens Health Gender Based Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 747–755.

173. Kupcewicz, E. Relationship between frequency and intensity of menopausal symptoms and quality of life among Polish nurses / E. Kupcewicz, M. Dręż ek–Skrzeszewska, W. Roszuk // Risk Manag. Healthc. Policy. – 2021. – Vol. 14. – P. 97–107.

174. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy / J. E. Rossouw, J. E. Manson, A. M. Kaunitz [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121. – P. 172–176.

175. Longitudinal association of vasomotor symptoms and psychosocial outcomes among postmenopausal women in the United States: a population-based study / K. B. Van Dole, R. E. Williams, R. S. Brown [et al.] // Menopause. – 2010. – Vol. 17. – P. 917–923.

176. Maki, P. M. Hormone therapy and cognitive function: is there a critical period for benefit? / P. M. Maki // Neuroscience. – 2006. – Vol. 138. – P. 1027–1030.

177. Maki, P. M. Verbal memory and menopause / P. M. Maki // Maturitas. – 2015. – Vol. 82 (3). – P. 288–289.

178. Marcinkowska, U. Ogólnopolskie badania jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym i psychicznym kobiet w wieku 45–60 lat. Cz. 8. Badania kobiet z województwa śląskiego / U. Marcinkowska, J. Kasperczyk, J. Jaśko // Probl. Hig. Epidemiol. – 2009. – Vol. 90. – P. 536–541.

179. McCarrey, A. C. Postmenopausal hormone therapy and cognition / A. C. McCarrey, S. M. Resnick // Horm. Behav. – 2015. – Vol. 74. – P. 167–172.

180. Measuring behavioral and physiological responses to pain mitigation for ovariectomy in Bos taurus yearling beef heifers / J. K. Lauder, S. Marti, K. S.

Schwartzkopf-Genswein [et al.] // J. Anim. Sci. – 2020. – Vol. 98 (1). – P. 386. doi:10.1093/jas/skz386

181. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? / D. F. Archer, D. W. Sturdee, R. Baber [et al.] // Climacteric. – 2011. – Vol. 14. – P. 515–552.

182. Menrykowska, G. Wpływ stosowania hormonalnej terapii zastępczej na samoocenę stanu zdrowia fizycznego i psychicznego wśród kobiet łódzkich / G. Menrykowska, M. Dziedziczak-Buczyńska, J. Śmigielski // Probl. Hig. Epidemiol. – 2018. – Vol. 90. – P. 556–560.

183. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain / C. H. Tu, D. Niddam, T. Yeh [et al.] // Pain. – 2013. – Vol. 154. – P. 1718–1724.

184. Mitchell, E. S. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause / E. S. Mitchell, N. F. Woods // Climacteric. – 2011. – Vol. 14. – P. 252–261.

185. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years / P. Gartoulla, R. Worsley, R. J. Bell [et al.] // Menopause. – 2015. – Vol. 22 (7). – P. 694–701.

186. Morphofunctional and signaling molecules overlap of the pineal gland and thymus: role and significance in aging / M. A. Paltsev, V. O. Polyakova, I. M. Kvetnoy [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7 (11). – P. 11972–11983.

187. Nakata, H. Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus / H. Nakata, K. Sakamoto, R. Kakigi // Front. Psychol. – 2014. – Vol. 5. – P. 1489.

188. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older / M. L. Gass, P. M. Maki, J. L. Shifren [et al.] // Menopause. – 2015. – Vol. 22 (7). – P. 685–686.

189. Norton, S. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects / S. Norton, J. Chilcot, M. S. Hunter // Menopause. – 2014. – Vol. 21. – P. 574–578.

190. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms / L. L.

Drogos, L. H. Rubin, S. E. Geller [et al.] // Menopause. – 2013. – Vol. 20. – P. 1236–1242.

191. Oestrogen replacement fails to fully revert ovariectomy-induced changes in adipose tissue monoglycerides, diglycerides and cholesteryl esters of rats fed a lard-enriched diet / V. T. Boldarine, E. Joyce, A. P. Pedroso [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 3841. doi:10.1038/s41598-021-82837-6.

192. Ogólnopolskie badania jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym i psychicznym kobiet w wieku 45–60 lat. Cz. 4. Badania kobiet z województwa podlaskiego / J. Karczewski, J. Ustynowicz-Farbiszewska, J. Fiłon // Probl. Hig. Epidemiol. – 2009. – Vol. 90. – P. 511–516.

193. Ogólnopolskie badania jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym i psychicznym kobiet w wieku 45–60 lat z Katowic i Krakowa / M. Kowalska, E. Kolarzyk, M. Kaizer [et al.] // Probl. Hig. Epidemiol. – 2009. – Vol. 90. – P. 553–555.

194. Ogólnopolskie badania jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym i psychicznym kobiet w wieku 45–60 lat. Cz. 7. Badania kobiet z województwa łódzkiego / E. Trafalska, M. Figwer, E. Nowacka [et al.] // Probl. Hig. Epidemiol. – 2009. – Vol. 90. – P. 530–535.

195. Ołnierczuk-Kieliszek, D. U. Społeczno-zdrowotne uwarunkowania decyzji kobiet o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej / D. U. Ołnierczuk-Kieliszek, T. B. Kulik, A. B. Pacian // Wiad. Lek. – 2006. – Vol. 59. – P. 664–668.

196. Ovariectomy induces microglial cell activation and inflammatory response in rat prefrontal cortices to accelerate the chronic unpredictable stress-mediated anxiety and depression / F. Ge, H. Yang, W. Lu [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2020. – Article ID 3609758. doi:10.1155/2020/3609758

197. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial / J. S. Carpenter, D. S. Burns, J. Wu [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2013. – Vol. 28. – P. 193–200.

198. Plant, T. M. The neurobiological mechanism underlying hypothalamic GnRH pulse generation: the role of kisspeptin neurons in the arcuate nucleus / T. M.

Plant // F1000 Res. – 2019. – Vol. 8 : F1000 Faculty Rev-982. doi:10.12688/f1000research.18356.2

199. Postmenopausal hypertension: role of the renin angiotensin system / L. L. Yanes, D. G. Romero, R. Iliescu [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 359–363.

200. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women / J. Moilanen, A. M. Aalto, E. Hemminki [et al.] // Maturitas. – 2010. – Vol. 67. – P. 368–374.

201. Rance, N. E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature / N. E. Rance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109 (48). – P. 19846–19851.

202. Regestein, Q. R. Hot flashes, sleep, and mood / Q. R. Regestein // Menopause. – 2010. – Vol. 17. – P. 16–18.

203. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence / C. Castelo-Branco, M. Gambacciani, A. Cano [et al.] // Climacteric. – 2021. – Vol. 24, № 2. – P. 109–119.

204. Risk of hyperlipidemia in women with hysterectomy – a retrospective cohort study in Taiwan / P. Li, I. Tsai, C. Hsu [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 12956. doi:10.1038/s41598-018-31347-z

205. Schneider, H. P. G. Quality of life in climacteric women / H. P. G. Schneider, M. Birkhäuser // Climacteric. – 2017. – Vol. 20 (3). – P. 187–194.

206. Selective serotonin reuptake inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors for anxiety, obsessive-compulsive, and stress disorders: a 3-level network meta-analysis / N. P. Gosmann, M. A. Costa, M. B. Jaeger [et al.] // PLoS Med. – 2021. – Vol. 18 (6). – P. e1003664. doi:10.1371/journal.pmed.1003664

207. Sex and age influence gonadal steroid hormone receptor distributions relative to estrogen receptor β-containing neurons in the mouse hypothalamic paraventricular nucleus / N. H. Contoreggi, S. Mazid, L. Goldstein [et al.] // J. Comp. Neurol. – 2021. – Vol. 529 (9). – P. 2283–2310.

208. Simon, J. A. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone / J. A. Simon // Climacteric. – 2012. – Vol. 15 (1). – P. 3–10.

209. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents / J. M. Schoenaker, C. A. Jackson [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 43 (5). – P. 1542–1562.

210. Srivastava, D. P. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens / D. P. Srivastava, K. M. Woolfrey, P. Penzes // Pharmacol. Rev. – 2013. – Vol. 65. – P. 1318–1350.

211. Subgrouping of Japanese middle-aged women attending a menopause clinic using physical and psychological symptom profiles: a cross-sectional study / M. Terauchi, A. Hirose, M. Akiyoshi [et al.] // BMC Women's Health. – 2014. – P. 141–148.

212. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / L. A. Cray, N. F. Woods, J. R. Herting [et al.] // Menopause. – 2012. – Vol. 19. – P. 864–869.

213. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. – 2018. – Vol. 25 (11). – P. 1362–1387.

214. The angiotensin type 1 receptor antagonist Losartan prevents ovariectomy-induced cognitive dysfunction and anxiety-like behavior in Long Evans rats / G. V. Campos, A. M. de Souza, H. Ji [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2020. – Vol. 40 (3). – P. 407–420.

215. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction / Q. Xie, Y. Kang, C. Zhang [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 925206.

216. Timur, S. Effects of sleep disturbance on the quality of life of Turkish menopausal women: a population-based study / S. Timur, N. H. Sahin // Maturitas. – 2009. – Vol. 64. – P. 177–181.

217. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the NICE guideline on

menopause / G. Sarri, H. Pedder, S. Dias [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124 (10). – P. 1514–1523.

218. Verdonk, P. Menopause and work: a narrative literature review about menopause, work and health / P. Verdonk, E. Bendien, Y. Appelman // Work. – 2022. – Vol. 72 (2). – P. 483–496.

219. Weber, M. T. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis / M. T. Weber, P. M. Maki, M. P. McDermott // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 142. – P. 90–98.

220. Weber, M. T. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage / M. T. Weber, L. H. Rubin, P. M. Maki // Menopause. – 2013. – Vol. 20 (5). – P. 511–517.

221. Williams, R. E. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life / R. E. Williams, K. B. Levine, L. Kalilani // Maturitas. – 2009. – Vol. 62. – P. 153–159.

222. Women's brain aging: effects of sex-hormone exposure, pregnancies, and genetic risk for Alzheimer's disease / A. Lange, C. Barth, T. Kaufmann [et al.] // Hum. Brain Mapp. – 2020. – Vol. 41 (18). – P. 5141–5150.

223. Woods, N. F. Assessing menopause-specific quality of life in studies of the menopausal transition and early postmenopause / N. F. Woods // Menopause. – 2014. – Vol. 21 (8). – P. 792–793.

224. Yang, H. J. Susceptibility of women to cardiovascular disease and the prevention potential of mind–body intervention by changes in neural circuits and cardiovascular physiology / H. J. Yang, E. Koh, Y. Kang // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11 (5). – P. 708.

225. Zack, M. M. Health-related quality of life – United States, 2006 and 2010 / M. M. Zack // MMWR Surveill. Summ. – 2013. – Vol. 62 (3). – P. 105–111.