



Рубрику веде

Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології і перинатології ФПО ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", Заслужений діяч науки і техніки України

Зінаїда Михайлівна Дубоссарська

ГЕНЕЗ ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫХ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПЕРИОДА ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ПОСТМЕНОПАУЗЫ

З.М. Дубоссарская,

Ю.А. Дубоссарская

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
ГУ "Днепропетровская
медицинская академия
МЗ Украины"*

Последние достижения в области нейроэндокринологии, объясняющие патологическое течение климактерия, связаны с возможным участием процессов апоптоза, открытием факторов роста различных классов, уменьшением синтеза ингибинов А и В, повышением активина и экспрессии фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) рецепторов в яичниках.

Отягощающим фактором развития иммунологических расстройств в пожилом возрасте является то, что они часто происходят на фоне возрастного гормонального дисбаланса — гипотиреоза, сахарного диабета 2 типа, нарушений функции гипофиза, надпочечников, поэтому обсуждение взаимодействия различных функциональных систем женского организма — весьма актуальная мультидисциплинарная проблема [2, 3].

Мозг — дирижер иммунно-эндокринных соотношений. Человеческий мозг справедливо называют самым сложным объектом во вселенной. Он содержит триллион клеток, из которых 700 миллиардов — нейроглиальные, а 100 миллиардов представляют сеть нейронов — субстрат интеллекта, эмоций, сознания и памяти. Интегративная активность всех отделов головного мозга порождает самый удивительный из всех нейробиологических феноменов — психику. Каждый нейрон должен непрерывно интегрировать до 1000 синаптических сигналов. Последние 20—30 лет изменили представление о роли мозга в индукции и регуляции нейроэндокринно-иммунных ответов как в репродуктивном возрасте, так и в менопаузе [9].

При сравнительном анализе нейроэндокринной и иммунной регулирующих систем необходимо подчеркнуть сходство в принципах их организации. Оно проявляется в том, что обе системы состоят из большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети. В пределах такой сети отдельные клетки взаимосвязаны и функционируют по принципу обратной связи, когда пусковым сигналом служит адекватный раздражитель, а конечный эффект направлен к обеспечению полезного результата. Различие заключается лишь в том, что в нервной сети клетки жестко фиксированы в пространстве, тогда как в иммунной системе они непрерывно перемещаются и лишь кратковременно взаимодействуют друг с другом [7, 10].

Наиболее ярко взаимосвязь нейроэндокринной и иммунной систем проявляется при изучении стресса, впервые описанного канадским ученым Гансом Селье (1960). Оказалось, что в ответ на действие самых разнообразных патогенных агентов (инфекционные агенты, болевые, холодовые воздействия, отрицательные эмоции) включается нейроэндокринная гормональная система КРФ-АКТГ (гипоталамический кортикотропный релизинг-фактор — глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников), которая мобилизует защитные силы организма. При этом иммунная система, как заметил Г. Селье, угнетается. Почему это происходит, выяснилось лишь в недавнее время, когда стали изучать механизмы взаимодействий

нейроэндокринной и иммунной систем. Пониженная барьерная активность в "окнах" головного мозга обусловлена особенностями организации и функционирования своеобразной эпендимной глии, выстилающей желудочки мозга. Попав в мозг, интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулирует секрецию КРФ в нейронных популяциях паравентрикулярных ядер гипоталамуса, причем этот процесс является зависимым от простагландина Е.

В свою очередь, КРФ стимулирует аденокортикотропный гормон (АКТГ) в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние способны тормозить секрецию ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ при его избыточности [9—11].

Таким образом, наблюдаются механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функцию исполнителя — нейропептид и гормоны эндокринной системы.

При обсуждении признаков сходства в организации и функционировании иммунной и нервной систем заслуживают упоминания поразительные открытия последнего десятилетия. Речь идет о способности макрофагов и нейронов мозга синтезировать и выделять окись азота, или монооксид азота (NO).

Выявлено модулирующее влияние NO на секрецию основных гипофизарных гормонов, таких как: лютропин, пролактин, гормон роста, вазопрессин, окситоцин, а также кортикотропного рилизинг-фактора. Это позволяет предположить важную роль NO в регуляции функций гипоталамо-гипофизарной системы организма. NO также выступает в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета, оказывая антимикробное и противоопухолевое действие [1, 4].

В конце 60-х годов прошлого века канадский ученый Н.Г.Е. Pears опубликовал серию работ, в которых была сформулирована новая физиолого-патоморфологическая теория — APUD-теория. Ее созданию предшествовали многолетние морфологические, в том числе иммуногистохимические и ультраструктурные исследования, на основании которых был сделан вывод, что в организме человека наряду с нервной и эндокринной системами имеется дополнительная система регуляции. Она состоит из особых клеток, располагающихся практически повсеместно и

обладающих специфическими ультраструктурными и цитохимическими свойствами. В научных кругах APUD-концепция сначала была встречена критически, что объяснялось, в сущности, одним бесспорно ошибочным положением этой теории. Ошибка состояла в предположении, что все клетки APUD-системы имеют якобы единую нейроэктодермальную природу, точнее происходят из гребешка эмбриональной нервной трубки.

В 70—80-е годы прошлого века усилиями многих исследователей, в том числе R. Guillemin, который был удостоен Нобелевской премии за открытие секреции пептидов и явления нейроэндокринной регуляции в центральной нервной системе (ЦНС), APUD-теория была преобразована в диффузную пептидергическую нейроэндокринную систему (ДПНЭС). Дальнейшей эволюции теперь уже ДПНЭС-теории способствовали открытия в области иммунологии, а именно, идентификация многочисленных гуморальных эффекторов иммунной системы — цитокинов, хемокинов, интегринов и других [5, 9].

В результате появилась современная версия этой теории, в наиболее полном виде сформулированная И. Кветным и др. (2000—2002). Суть ее состоит в том, что в организме имеется широко развитая полипотентная, точнее мультимедийная диффузная нейроиммунно-эндокринная система (ДНИЭС), объединяющая три основные регуляторные системы — нервную, эндокринную и иммунную — в единый регуляторный комплекс с взаимодополняемыми и отчасти взаимозаменяемыми структурами и функциями (табл.).

Вполне закономерно, что на основе этой современной и очень убедительной теории возникла новая биомедицинская дисциплина — нейроиммуноэндокринология, объясняющая многие инволютивные процессы, включая старение организма и наступление менопаузы.

Исследованиями последних лет доказано, что в перименопаузе отмечаются изменения в нейроэндокринной системе, которые проявляются в нарушении ритма, длительности и уровня выделения стероидных гормонов, их связывания и переноса транспортными системами крови, взаимодействия с рецепторами и пострецепторными системами. При этом нарушается выделение рилизинг-гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса, которые действуют через тропные гормоны гипофиза на железы-мишени, выделяющие периферические гормоны, нарушается также петля обратной связи на гипоталамус со стороны периферических гормонов [6, 7].

По словам американского иммунолога Т. Мейкинодана, "с годами в организме повреждается полицейская функция иммунной системы", что связано с возрастной инволюцией вилочковой железы, начинающейся с 15—20 лет и выражающейся в уменьшении ее массы, ослаблении функции и синтеза регуляторных факторов, что приводит к закономерному прогрессивному подавлению тимусзависимого звена иммунитета.

При этом в перименопаузе нарушается выработка вторичных посредников в печени — инсулиноподобных факторов роста I и II (ИПФР I, II), в клетках иммунной системы — цитокинов, при одновре-

Таблица. Морфофункциональные характеристики диффузнопептидергической нейроиммунноэндокринной системы (по Сепиашвили Р.И., 2003)

Локализация	Тип клеток	Наиболее часто секретируемые субстанции
ЦНС	Апудоциты	Нейрогормоны гипоталамуса, тропные гормоны гипофиза, все системные пептидные гормоны, другие амины, энкефалины
Автономная нервная система	Хромаффинные и нехромаффинные апудоциты	Катехоламины, энкефалины, серотонин, мелатонин, КТ и КТ-связывающий пептид, пептид-V, цитокины
Сердечно-сосудистая система	Апудоциты	Натрийуретические пептиды
Почки и уrogenитальный тракт	Клетки: E, C, L, P, C, D, M	АКТГ, глюкагон, амины, бомбезин, цитокины
Периферические эндокринные железы (надпочечники, щитовидная железа и околощитовидные железы)	Апудоциты С-клетки В-клетки (онкоциты)	Пептидные гормоны, пептид-V, катехоламины, энкефалины, серотонин, мелатонин, нейротензин, цитокины
Иммунная система	Апудоциты тимуса, лимфоидных структур, иммунокомпетентных клеток крови	Серотонин, мелатонин, катехоламины, инсулиноподобный фактор роста, интерлейкины, цитокины, КТ-связанные пептиды
Молочные железы, плацента	Апудоциты	Пролактин, КТ-связанный пептид, амины, цитокины

менном снижении эстрадиола и усилении спонтанной фоновой и индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, туморнекротического фактора — ТНФ- α) клетками фагоцитарного ряда. Увеличивается продукция цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ- α), что обуславливает особую склонность к возникновению в старом организме вялотекущих, хронических воспалительных заболеваний, имеющих неожиданные последствия в виде поражения сосудов, клеток головного мозга, нарушения ремоделирования кости, развития воспалительных заболеваний суставов. Происходят изменения функции шишковидной железы (эпифиза) — атрофия, кальциноз, искажение периодичности выделения мелатонина, что сопровождается десинхронизацией работы многих органов и систем организма в течение суток (циркадные ритмы), а также при смене сезонов года (цирканные ритмы). Наблюдается снижение количества половых гормонов, гормонов щитовидной железы, гормона роста, гормона вилочковой железы, что сопровождается не только увеличением уровня АКТГ, ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), глюкокортикоидов, но и нарушением последовательности и периодичности выброса соматотропного гормона, рилизинг-гормонов гипоталамуса [8].

Вышеуказанное объясняет тот факт, что возрастные изменения не только ведут к возникновению патологии, ухудшению качества жизни, но требуют применения "золотого стандарта" лечения — заместительной гормональной терапии (ЗГТ), поскольку пожилые люди в 4—5 раз чаще болеют туберкулезом, в 6—7 раз чаще умирают от пневмонии, 90% умерших от гриппа — люди старше 65 лет, каждый второй рак возникает после 60 лет.

Считаем целесообразным рассмотреть возрастные изменения как предпосылку патофизиологической стратегии необходимости применения ЗГТ по Г.М. Бутенко (2002). Возраст-ассоциированная полиморбидность включает:

- болезни сердца и головного мозга (инфаркт, инсульт);
- злокачественные новообразования;
- заболевания опорно-двигательного аппарата (остеопороз, остеоартроз);
- заболевания центральной нервной системы (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера);
- диабет 2 типа;
- инфекции с хроническим течением;

• дегенеративные заболевания внутренних органов.

Особое место в процессе старения должно быть уделено сердечно-сосудистым заболеваниям у женщин: ишемической болезни сердца (ИБС), тромбоэмболии глубоких вен и инсульту, которые называют "тихой эпидемией". Хотя ИБС считается "мужской" болезнью, она является наиболее широко распространенной причиной заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и женщин. В молодом возрасте мужчины имеют более высокий риск развития ИБС, однако с увеличением возраста этот показатель у женщин приближается к таковому у мужчин.

В работах последних лет выявлены многие патогенетические аспекты климакса (КС). Показано, что его наиболее яркими и постоянными компонентами являются вегетативно-сосудистые и психоэмоциональные расстройства, предопределяющие патофизиологические механизмы основного симптома климакса — "прилива" жара [6]. В то же время, функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) не подвергалось систематическому изучению.

Нейрофизиологи развили идею о системной организации функций, построенной по вертикальному принципу; создано учение о неспецифических системах мозга, осуществляющих интегративную деятельность; реальному изучению подвергается функциональная межполушарная асимметрия. Все это изменило картину современной вегетологии, изменило уровень нашего понимания механизмов ее функционирования [8].

Вегетативной нервной системе принадлежит важная роль в жизнедеятельности организма. Механизмы, поддерживающие гомеостаз, совершенно отработаны эволюцией и позволяют человеку хорошо адаптироваться ко всем изменениям внешней среды. Среди показателей внутренней среды существуют и крайне жесткие константы, малейшие изменения которых приводят к грозным нарушениям (рН крови, концентрация Н-ионов и др.), и менее жесткие, колеблющиеся в определенных пределах (артериальное давление, температура тела, уровень глюкозы в крови и др.). Нарушение гомеостаза не только проявляется множеством разнообразных вегетативных расстройств, но и существенно меняет поведение человека. Высказывание Claude Bernard о том, что поддержание постоянства внутренней среды организма являет-

ся неперенным условием полноценного функционирования личности, афористично отражает значение гомеостатических механизмов [5].

Целью настоящего исследования являлось изучение генеза вегетативно-сосудистых расстройств, динамики психоэмоционального состояния и "внутренней картины болезни" у пациенток с патологическим течением периода перименопаузального, менопаузы и постменопаузы с учетом влияния ноофена в составе комплексной патогенетической терапии, включающей ЗГТ.

Материалы и методы

Проведено отдельное сравнительное плацебоконтролируемое исследование. Под наблюдением находились 40 пациенток, обратившихся на специализированный прием кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ "ДМА МЗ Украины". Возраст включенных в исследование женщин колебался от 47 до 59 лет, средний возраст составил $46,2 \pm 1,9$ года, длительность менопаузы $4,7 \pm 0,5$ года.

8 (20%) пациенток из 40 находились в постменопаузе и имели интактную матку; у 5 (12,5%) выявлена бессимптомная лейомиома матки; 15 (37,5%) пациенток находились в состоянии хирургической менопаузы с различной степенью проявлений КС; 5 (12,5%) женщин жаловались на очень выраженные "приливы" — до 20 раз в сутки; у 20 (50%) женщин наблюдались выраженные "приливы" — до 10 раз в сутки. У 15 (37,5%) женщин была легкая степень КС — "приливы" менее 10 раз в сутки.

Пациентки находились под наблюдением в течение 6 мес. Визиты к врачу осуществлялись непосредственно перед началом лечения, через 12 нед., через 6 мес. после начала лечения. Все изменения состояния за время наблюдения фиксировались в дневниках и медицинских документах, все неблагоприятные явления расценивались как побочные эффекты и также отмечались в дневнике. Контроль осуществлялся путем телефонных контактов и во время заключительного визита после окончания лечения.

В период набора материала с целью определения соответствия статуса пациенток критериям включения/исключения все женщины прошли обследование, которое включало тщательный сбор анамнеза для оценки общего состояния здоровья и перенесенных заболеваний, общий осмотр, измерение артериального давления и пульса, гинекологическое, цитологичес-

кое, гормональное, клиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и маммографию.

Нами была использована шкала самооценки по Ч. Спилбергеру в модификации Ю.Л. Ханина для выявления уровня тревожности в данный момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности как устойчивой характеристики человека. При анализе руководствовались положением, что реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью, а личностная — характеризует устойчивую склонность воспринимать значительное число ситуаций как угрожающие и соответственно реагировать на такие ситуации состоянием тревоги.

Из специальных методов при необходимости после обследования невропатологом применялись реоэнцефалография (РЭГ); ультразвуковая (УЗ) доплерография сосудов головного мозга; электроэнцефалография (ЭЭГ).

Всех женщин беспокоили: плохой сон, усталость, повышенная потливость, утомляемость, плохое настроение, нервозность, периодические боли в области сердца, головная боль.

В исследование были включены пациентки, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст 47 лет и старше;
- более 10 "приливов" в день и наличие признаков КС при отсутствии серьезной соматической патологии;
- получившие полную информацию о целях исследования и используемых препаратах;
- длительность менопаузы более 12 мес.;
- наличие нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС;
- наличие лейомиомы матки, не требующей оперативного лечения;
- отсутствие признаков злокачественных новообразований молочных желез;
- наличие результатов маммографии, выполненной не более чем за 3 мес. перед началом исследования;
- отсутствие атипии клеток в мазке с поверхности шейки матки и цервикального канала.

Критерии исключения из исследования:

- прием в течение предыдущих 6 мес. гормональных препаратов, нейролептиков и антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина;
- лечение у психиатра по любому поводу;

• наличие эндокринных (гипо- или гипертиреоз, опухоль гипофиза) или тяжелых хронических заболеваний;

• любое лечение КС в период набора материала, индивидуальная непереносимость препарата;

• гинекологическая патология, требующая оперативного лечения;

• наличие гиперпластических процессов эндометрия;

• онкологическая патология;

• наличие мультигенных тромбофилий в анамнезе.

Эффективность лечения определялась по изменению частоты "приливов" и улучшению самочувствия больных, положительному влиянию на когнитивные функции. Для определения тяжести КС суммировалась балльная оценка симптомов, указанных в дневнике за время лечения, показатели 4, 8 и 12-й недели лечения. Средний суммарный показатель, рассчитанный в динамике проводимой терапии, был взят для сравнения и оценки результатов лечения. Кроме того, проводился анализ субъективной оценки эффективности лечебного алгоритма, приемлемости препаратов и их безопасности.

Основная группа пациенток, состоящая из 40 женщин, была разделена на 4 подгруппы: 1-я подгруппа (n=10) принимала ЗГТ и плацебо, 2-я подгруппа (n=10) принимала гормональную терапию (ЗГТ) и ноофен (500 мг по 1 порошку 2 раза в день), 3-я подгруппа (n=10) принимала только ЗГТ, 4-я подгруппа (n=10) принимала только ноофен (в эту группу вошли пациентки со средней и легкой степенью КС).

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении данных анамнеза выявлено, что более чем у 1/3 больных у одного из родителей отмечалась гипертоническая болезнь. В 30% случаев течение климактерического периода у ближайших родственниц осложнилось КС. В детском и пубертатном возрасте отмечались различные заболевания: корь (56,6%), хронический тонзиллит (43,3%), частый грипп (33,3%), инфекционный паротит и скарлатина (20%). У значительного числа женщин (66,7%) в анамнезе наблюдались перманентные вегетативные расстройства (изменение окраски кожи, повышение влажности и сухости кожи, тенденция к понижению или повышению артериального давления, разнообразные аллергические проявления). На этом фоне у 26,7% женщин возникли, в основном в пе-

реходном возрасте, вегетативные нарушения пароксизмального характера (симпатоадреналовые кризы, приступы пароксизмальной тахикардии, вестибулопатии, психовегетативные расстройства). У 13 больных КС развился на фоне тяжелых экстрагенитальных заболеваний — гепатохолецистита и желчекаменной болезни (26,6%), артериальной гипертензии (33,3%), язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки (16,6%). У 13,3% женщин были оперативные вмешательства (аппендицит, тонзилэктомия) и черепно-мозговые травмы, а у 40% больных психотравмирующие ситуации явились провоцирующим моментом возникновения КС.

Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с КС еще до переходного периода имелись нарушения центральных механизмов регуляции вегетативных функций. Влияние разного рода неблагоприятных факторов в переходном периоде, когда легко возникает состояние вегетативной неустойчивости в связи с возрастной перестройкой комплексной вегетативно-гуморально-гормональной системы, являлось усугубляющим фактором, осложняющим пери- и постменопаузу.

При анализе жалоб наиболее частыми проявлениями КС были вазомоторные ("приливы", потливость, головная боль и др.) и эмоционально-вегетативные (раздражительность, повышенная утомляемость, снижение работоспособности). Эти проявления КС наблюдались у всех 40 женщин, обменно-эндокринные нарушения (повышение массы тела) выявлены у 16 (40%) женщин, при этом индекс массы тела (ИМТ) составил $27,3 \pm 2,7$ кг/м².

Головные боли — преимущественно лобно-височной локализации, иногда — затылочной, коррелируемые со статическими физическими нагрузками, ноющего, тупого характера, приступообразно усиливающиеся, иногда с тошнотой, рвотой, головокружением наблюдались у 23 (57,5%) больных, половина из них систематически принимала анальгетики с временным эффектом. Головокружение несистемного характера отмечалось у 9 (22,5%) женщин, причем у 3 (7%) — эпизоды выраженного системного головокружения с тошнотой, повторной рвотой, иногда вегетативным компонентом. Зрительные нарушения в виде тумана перед глазами беспокоили 2 женщин, шум в ушах — 3 женщин. Периодическая шаткость при ходьбе возникала у 3 пациен-

ток. Синкопальные пароксизмы отмечались у 6 (20%) женщин.

На расстройства функции кишечника (запоры) и дизурические явления жаловались 7 (17,5%) пациенток.

Вегетативные расстройства в виде похолодания конечностей, ощущения ползания мурашек, дистального гипергидроза были выявлены — у 8 (20%) человек, перепады артериального давления — у 9 (22%). 21 (22,5%) пациентка жаловалась на быструю утомляемость, вспыльчивость, раздражительность, пониженный фон настроения, нарушение сна, снижение трудоспособности, памяти. Абсолютно всех женщин беспокоили боли в шейном отделе позвоночника, иногда — с иррадиацией в надплечья; 15 (37,5%) больных жаловались на боль по ходу грудного отдела позвоночника, 17 (42,5%) — на боль в поясничной области, у 2 из которых — с иррадиацией боли в обе ноги. Болевые ощущения усиливались в связи со статическими и динамическими нагрузками.

При превалировании симпатического отдела вегетативной нервной системы кожные покровы были бледные, сухие, холодные. Дыхательные нарушения проявлялись в виде ощущения нехватки воздуха, затрудненности вдоха, одышки, шумных вздохов. При ваготонии (33,3%) наблюдался углубленный вдох с неполным выдохом или редкий вдох с длительным шумным выдохом, глубокие навязчивые вдохи во время обычного дыхания. Для симпатической направленности (66,7%) была характерна внезапная одышка во время умеренной физической нагрузки, приступа пароксизмального кашля при невротических реакциях (в 16,6% случаев).

Наиболее широкий спектр нарушений был связан с сердечно-сосудистой дисфункцией. В зависимости от превалирования симптомов возможна дисрегуляция по кардиальному или васкулярному типу. При преобладании парасимпатического отдела наблюдалась экстрасистолия (у 23,3%), при ваготонии — пароксизмальная тахикардия (36,7%). Вегетативные артериальные дистонии также распространены в перименопаузальном возрасте. Возможны разнообразные кризовые состояния в виде панических атак, синкопальных пароксизмов.

У 9 (22%) больных отмечалось транзиторное изменение артериального давления. Из них гипотония наблюдалась в 3 случаях, склонность к гипертензии — в

6 случаях, перепады артериального давления — в 3 случаях. 7 (17,5%) женщин жаловались на чувство нехватки воздуха, одышку, 6 (15%) — на боли в области сердца, 2 — на тошноту.

Подавляющее большинство обследуемых (80%) жаловались на раздражительность, вспыльчивость, тоскливость, плохое настроение, плаксивость, эмоциональную неустойчивость или усиление вышеуказанных симптомов в связи с приходом перименопаузы.

Углубленное тестирование по Спилбергеру выявило довольно высокую степень тревожных и депрессивных расстройств (70,6%), склонность к ипохондрии. Пациентки жаловались на частые депрессивные мысли, высказывали идеи бесперспективности и безнадежности. Большая часть из них требовала повышенного внимания к себе, особенно со стороны близких. Любое уменьшение внимания вызывало обиду, раздражение со всеми вытекающими последствиями.

У некоторых женщин (10%) на фоне сниженного настроения (угрюмо-раздражительного или тревожно-тоскливого) доминировали ипохондрические проявления.

Определение корреляционной зависимости между уровнем нейротизма и вегето-сосудистыми расстройствами у тематических пациенток выявило существование сильной положительной корреляционной связи, причем индекс корреляции (r) составил 0,89.

По данным обследования на всех пациенток была составлена синдромальная характеристика выявленных психосоматических расстройств совместно с невропатологом, психотерапевтом. Результаты обследования свидетельствуют о заметном превалировании симптомов астенизации. У 11 больных выявлен астенический синдром, у 5 — астеноневротический, у 8 — астеновегетативный, у 3 — астено-депрессивный, у 3 — неврастено-ипохондрический синдром.

Характер выявленных расстройств следует интерпретировать как соматизированные психологические расстройства, вызванные сочетанием вегетативно-сосудистых проявлений и "соматической ослабленности", связанной с патологическим течением климактерия.

Попытка корреляционного анализа показателей менопаузального индекса по шкалам нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений с результатами тестирования

по методике Спилбергера выявила достоверные корреляционные связи нейропсихических нарушений с выраженностью клинических проявлений возрастной инволюции женского организма ($r = +0,39$).

РЭГ и УЗ доплерография сосудов головного мозга установила нарушение церебрального кровотока у всех пациенток. Повышение тонуса артериол в бассейнах общих сонных и позвоночных артерий — в 70% случаев; межполушарную асимметрию пульсового кровенаполнения — в 30% случаев, в том числе со снижением средней скорости кровотока по правой позвоночной артерии — в 20% случаев, по левой позвоночной артерии — в 10% случаев, причем изменения кровотока носили и количественный, и качественный характер. Снижение кровенаполнения в бассейне общих сонных артерий отмечено в 30% случаев. Нарушение венозного оттока в виде его неустойчивости и затрудненности наблюдалось у 40% больных.

ЭЭГ выявила умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с признаками дисфункции стволовых структур у 15 больных, значимую межполушарную асимметрию в затылочной области — у 6 женщин, в теменно-затылочной области — у 3. Снижение порога судорожной готовности отмечалось у 9 женщин.

Исследование гормонального профиля в периферической крови выявило следующие закономерности: у всех пациенток был снижен уровень эстрадиола до $0,15 \pm 0,03$ нмоль/л, у 9 — повышен уровень кортизола ($643,52 \pm 13,73$ нмоль/л), у всех женщин — повышен уровень ФСГ ($52,4 \pm 3,8$ мМЕ/л) и ЛГ ($32,9 \pm 4,1$ мМЕ/л), у 3 — понижен уровень пролактина ($104,6 \pm 12,7$ мМЕ/л).

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: исчезновению или значительному уменьшению интенсивности симптомов КС, улучшению самочувствия на основе субъективной оценки пациенток. Безопасность оценивалась по наличию неблагоприятных и побочных эффектов. Для анализа использовалось определение в динамике степени выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств.

Перед началом лечения у 8 (20%) женщин "приливы" возникали более 15 раз в сутки, у 11 (27,5%) — 10—15 раз в сутки, у 21 (52,5%) — 7—10 раз в сутки.

Суммированный средний уровень реактивной и личностной тревожности в группе обследованных составил 70,3 балла.

Анализируя эффективность использования предложенных схем лечения в 4 подгруппах, страдающих КС, необходимо подчеркнуть их высокое статистически значимое влияние на нормализацию психо-вегетативных, эндокринно-обменных, эмоциональных и мотивационных клинических симптомов заболевания во 2-й подгруппе (применение ЗГТ и ноофена). Уже через 3 месяца приема констатировано снижение степени тяжести КС по данным ММИ, снижение уровня ФСГ, повышение уровня эстрадиола в крови. Более того, через 6 месяцев наблюдения за больными перечисленные положительные тенденции нарастали, были купированы симптомы астении, нормализовалась картина реактивной и личностной тревожности. При оценке качества жизни позитивный эффект отметили в 1-й подгруппе 33% женщин, во 2-й подгруппе — 85%, в 3-й подгруппе — 72% женщин и в 4-й подгруппе — 44% женщин.

Уже в конце первого месяца лечения наблюдалось уменьшение головной боли у подавляющего числа больных, головокружения прекратились через 3 недели у 40% больных. Нейропсихические симптомы значительно регрессировали (нормализовался сон, повысился фон настроения, эмоциональные реакции стали более адекватными, снизилась или исчезла тревожность, плаксивость, улучшились концентрация внимания, память). Наибольший регресс наблюдался в группе вегетативных реакций (уменьшение приливов) и нейропсихических симптомов (дистальный гипергидроз, похолодание конечностей, тошнота, раздражительность, эмоциональная лабильность, плаксивость, обид-

чивость, мнительность, тревога). Сравнительный анализ результатов реоэнцефалографии и ультразвуковой доплерометрии сосудов головного мозга показал положительную динамику у 73,3% больных в виде уменьшения межполушарной асимметрии пульсового кровенаполнения, нормализации тонуса артерий и артериол, уменьшения выраженности церебральной ангиодистонии.

Анализ теста Спилбергера-Ханина показал уменьшение уровня нейротизма, астенических, депрессивных, ипохондрических проявлений у 63,3% больных через 3 месяца проведения комплексного лечения, что явилось основанием для их диспансерного наблюдения вместе с невропатологом, психологом и необходимости разработки индивидуальной стратегии ЗГТ.

По результатам трансвагинальной эхографии, проведенной до начала курса лечения, все группы женщин достоверно между собой не различались. Повторное исследование, выполненное после завершения лечения, также не выявило каких-либо значимых изменений, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния предложенного лечения на пролиферативные процессы в эндометрии.

Важно подчеркнуть, что в течение всего периода исследования у женщин не было зарегистрировано неблагоприятных симптомов лечения, терапия хорошо переносилась больными, что позволяет говорить о хорошей комплаентности сочетанного применения ЗГТ и ноофена.

Анализ результатов исследования свидетельствует о необходимости расшире-

ния диагностического алгоритма у больных патологическим течением климактерия для уточнения генеза вегетативно-сосудистых и нейроэндокринных расстройств согласно стрессиндуцированной концепции патогенеза КС. Это проявлялось симптомами вегетативной дисфункции и требовало оптимизации лечебной тактики для профилактики системных нарушений в перименопаузе — применения ЗГТ в комплексе с ноофеном.

Выводы

Препарат ноофен усиливает действие ЗГТ, купирует нейровегетативные, метаболические и психоэмоциональные проявления КС, улучшает качество жизни женщин.

При использовании сочетанного применения ЗГТ и ноофена в течение 3—6 месяцев не было выявлено побочных и аллергических реакций, которые потребовали бы определить противопоказания, возрастные ограничения по применению этого комплекса терапии.

Результаты проведенного исследования свидетельствовали о достоверной эффективности сочетанного применения ЗГТ и ноофена при КС легкой и средней степени тяжести. Таким образом, при наличии противопоказаний к ЗГТ, а также при нежелании пациенток применять гормональные препараты, терапия препаратом ноофен является альтернативным методом лечения женщин, имеющих климактерические расстройства.

Для лечения климактерических симптомов следует руководствоваться не только сиюминутными целями улучшения самочувствия, но и долгосрочными перспективами сохранения здоровья.

Литература

- Балан В. Е. Новое в лечении климактерического синдрома / В. Е. Балан, Л. А. Ковалева // Женское здоровье. — 2012. — Т. 14, № 6. — С. 70—72.
- Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия (β-аланина). Новая клинко-фармакологическая концепция / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова [и др.] // Гинекология. — 2010. — № 2. — С. 29—36.
- Дубоссарская Ю. А. Патофизиология климактерия и менопаузы у женщин с нарушениями системы репродукции в анамнезе, стратегия заместительной гормональной терапии : Дис. док. мед. наук : 14.01.01 / Национ. госуд. мед. ун.-т. — Киев, 2006. — 373 с.
- Лащина А. В. Биоактивные компоненты растений и лечение климактерического синдрома / А. В. Лащина, В. Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 7. — С. 101—108.
- Медицина климактерия : Под ред. В. П. Сметник. — Москва : 000 "Изд. Литера". — 2006. — 848 с.
- Постменопаузальный остеопороз, контрацепция и заместительная гормонотерапия / В. И. Прилепская, А. В. Лащина, О. И. Малышева [и др.] // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 6, № 2. — С. 257—260.
- Руководство по эндокринной гинекологии : Под ред. Е. М. Вихляевой. — Москва : МИА, 1998 — 385 с.
- Руководство по климактерию : Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — Москва : МИА, 2001 — 685 с.
- Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. — Москва : Медицина-Здоровье, 2003. — 182 с.
- Сметник В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — Санкт-Петербург : СОТИС, 1995. — 543 с.
- Гормономодулирующая терапия психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств климактерического синдрома / Н. А. Татарова, Н. П. Гаврилова, М. С. Айрапетян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 3. — С. 36—38.
- Торшин И. Ю. "Быстрый эффект" клималанина (β-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействия бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, О. А. Лиманова // Гинекология. — 2012. — № 2. — С. 25—29.
- Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors / D. L. Barton, C. L. Oprinzi, S. K. Quella, [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 495—500.
- Bourre J. M. Dietary omega-3 fatty acids for women / J. M. Bourre // Biomed. Pharmacother. — 2007. — Vol. 61, N 2—3. — P. 105—112.