

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПЕТРОВА АННА ВЛАДИМИРОВНА

ВЕГЕТАТИВНЫЕ, ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И
КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН С
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

научные руководители:
доктора медицинских наук,
профессор МУДРОВА О.А.
профессор СМИРНОВА Е.Н.

Пермь 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ.....

ГЛАВА 1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы).....

1.1. Понятие, диагностика и клинические проявления постменопаузального метаболического синдрома.....

1.2. Изменения нервной системы при постменопаузальном метаболическом синдроме.....

1.3. Коррекция метаболических и вегетативных нарушений при постменопаузальном метаболическом синдроме.....

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения о больных.....

2.2. Методы исследования.....

2.2.1. Исследование вегетативной нервной системы

2.2.2. Исследование психоэмоционального и когнитивного статуса.....

2.2.3. Исследование качества жизни

2.2.4. Лабораторная диагностика

2.3. Методики лечения.....

2.4. Статистическая обработка данных.....

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

3.1. Клиническая характеристика неврологических жалоб и вегетативных функций.....

3.2. Вегетативная регуляция по данным вариационной кардиоинтервалографии.....

3.3. Состояние когнитивных функций.

3.4. Психометрическое тестирование

ГЛАВА 4. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ и качество жизни ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....

4.1. Антропометрические и лабораторные показатели у женщин в постменопаузальном периоде.....

4.2. Оценка качества жизни женщин в постменопаузальном периоде

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- ВКИГ – вариационная кардиоинтервалография
- ВОД – вегетативное обеспечение деятельности
- ВР – вегетативная реактивность
- ИА – индекс атерогенности
- ИВТ – исходный вегетативный тонус
- ИМТ – индекс массы тела
- ИЛ – интерлейкин
- ЛТ – личностная тревожность
- МС – метаболический синдром
- ОБ – окружность бедер
- ОТ – окружность талии
- РТ – реактивная тревожность
- СД – сахарный диабет
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СНС – симпатическая нервная система
- ХС - холестерин
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ММИ – модифицированный менопаузальный индекс
- МП - менопауза
- ПМС - постменопаузальный метаболический синдром
- ТГ – триглицериды
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ЦНС – центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Общемировые статистические данные констатируют увеличение продолжительности жизни людей, и соответственно, рост числа женщин, находящихся в постменопаузе [53]. Следовательно, современная женщина примерно треть своей жизни продолжает трудовую деятельность, ведет активную социальную работу в условиях разнообразного проявления климактерических расстройств [61]. К их числу относится менопаузальный метаболический синдром (МС) [10, 12, 36, 62, 107, 193, 229]. Метаболический синдром является одним из ведущих факторов риска развития сердечно – сосудистых заболеваний, что приводит к снижению трудоспособности и качества жизни, ранней инвалидизации, преждевременной старости и смертности [17, 37, 55, 59, 71, 198, 223, 235].

Проявления данного симптомокомплекса наиболее распространены в женской популяции [235]. Частота развития метаболических нарушений с возрастом неуклонно растет, выявление компонентов метаболического синдрома в периоде постменопаузы составляет от 38 до 49 % [2, 95, 202, 211]. Патогенетической основой метаболического синдрома считаются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, и как следствие повышение активности симпатической нервной системы, что является важным патогенетическим фактором развития и усугубления инсулинорезистентности [9, 40, 93, 207]. В период перименопаузы особое значение приобретают проявления климактерического синдрома, включающего в себя нейровегетативную и психоэмоциональную симптоматику [93]. Вследствие гипоэстрогемии происходят дизрегуляторные вегетативные нарушения надсегментарного и сегментарного уровней, что усугубляет проявление метаболических нарушений [41, 97,]. Изучению вегетативного гомеостаза в перименопаузальном периоде посвящено немало работ, однако данные о направленности вегетативных реакций достаточно противоречивы, особенно в отношении женщин после гистерэктомии [14].

Все большее количество женщин подвергается оперативному лечению со стороны матки и яичников, и менопауза развивается ранее естественной. Постклимактерический синдром у них мало изучен, существуют противоречивые данные о влиянии метаболического синдрома на эмоционально - личностные характеристики у женщин в зависимости от этиологии менопаузы [49, 58, 102,136,].

Известно, что когнитивные отклонения напрямую связаны с возрастом, сосудистыми заболеваниями, однако не уточнена зависимость их прогрессирования от факта наступления менопаузы [219, 241] .

Качество жизни важно для человека, чтобы чувствовать себя независимым и активным членом общества. Различные патологические состояния неизбежно влияют на физическую или психологическую составляющую качества жизни и активно изучаются [82]. В последние годы было проведено немало исследований, посвященных качеству жизни женщин в перименопаузальном периоде, особенно это касалось более возрастных пациенток [84, 128, 213, 225]. Наступление менопаузы обостряет и психологические нарушения, имеющиеся при ожирении, сексуальные проблемы, снижает и без того низкую самооценку, снижая качество жизни[19,50, 192, 242].

Большая часть этих женщин, по различным причинам, не получает адекватной гормональной заместительной терапии, что существенно увеличивает риск развития метаболических нарушений с одной стороны и неблагоприятно сказывается на вегетативном и психоэмоциональном статусе, ухудшая качество жизни[28, 31, 57, 106, 107].

Таким образом, актуальность нашей темы определяется большим количеством трудоспособных женщин, находящихся в постменопаузальном периоде и имеющих метаболические и психовегетативные нарушения. Эстрогенная недостаточность, в большинстве случаев, не может быть скорректирована гормонозаместительной терапией, связи с чем, возникает

вопрос о современном адекватном комплексе негормонального лечения. Раннее назначение комплекса нейротропной и метаболической терапии сможет улучшить качество жизни и работоспособность у этих женщин.

Цель исследования.

Выявить особенности состояния здоровья, качества жизни, психовегетативных и когнитивных расстройств у женщин с различным по этиологии постменопаузальным метаболическим синдромом и оценить эффективность комплекса негормональной медикаментозной терапии.

Задачи исследования.

1 Охарактеризовать психовегетативный синдром на основе комплексного анализа вегетативных и нейрофизиологических показателей у женщин с метаболическим синдромом в зависимости этиологии менопаузы.

2 Исследовать когнитивные и психоэмоциональные особенности у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом.

3 Сравнить качество жизни, соматический статус и риск развития сердечно - сосудистых осложнений у женщин с физиологическим и хирургическим постменопаузальным метаболическим синдромом.

4 Разработать современный и безопасный комплекс нейротропной терапии, направленный на коррекцию психоэмоциональных и вегетативных нарушений и изучить его эффективность.

Научная новизна.

Впервые у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом в зависимости от генеза менопаузы детализированы клинико – функциональные нарушения и выявлены изменения адаптивных возможностей в вегетативном, эмоциональном и когнитивном статусе. Впервые проведено сравнение состояния здоровья женщин с

физиологической и хирургической менопаузой с метаболическими нарушениями и без них, а также с обменными изменениями, возникшими как до, так и после менопаузы. Более 30% этих женщин имеют высокий риск развития сердечно - сосудистых осложнений по шкале PROCAM.

Напряжение функционального состояния организма, сопровождается избыточным обеспечением умственной и эмоциональной деятельности, когнитивными и эмоциональными расстройствами.

На основании комплексного исследования уточнено влияние постменопаузального метаболического синдрома на выраженность психовегетативных, эмоциональных и познавательных нарушений. Выявлены более грубые обменные и клинико - функциональные расстройства у женщин с хирургической менопаузой.

Установлена взаимосвязь и снижение качества жизни женщин после менопаузы с выраженностью обменных и клинико-неврологических характеристик.

Впервые на основании полученных результатов предложен комплекс медикаментозной реабилитации с включением современных, безопасных и эффективных препаратов для коррекции выявленных нарушений здоровья у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями.

На основании анализа динамики клинических, психометрических, вегетативных показателей оценена эффективность комплекса нейротропной терапии, включающей препараты мельдоний и кортексин, у женщин с различными вариантами менопаузы.

Практическая значимость.

Впервые представлен подробный клинико – неврологический модуль, характеризующий женщин, находящихся в физиологическом или хирургическом постменопаузальном периоде, что позволяет проводить раннее выявление его на амбулаторном этапе.

В комплекс диагностических мероприятий у больных с постменопаузальным метаболическим синдромом рекомендовано включать психометрические методики, помимо традиционного клиничко-неврологического анализа. Это позволит своевременно выявить и мониторировать характеристики психовегетативного синдрома, который является облигатным, усугубляет течение и значительно снижает качество жизни женщин.

Обосновано включение в комплексное лечение пациентов с постменопаузальным метаболическим синдромом препаратов мельдония и кортексина. Примененный комплекс негормональной медикаментозной терапии показал ряд существенных преимуществ: эффективен, доступен, прост, безопасен.

Эффект лечения проявился уменьшением степени напряжения адаптационно – компенсаторных механизмов, улучшением реагирования на раздражители, когнитивных и эмоциональных показателей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выраженность адаптационно – компенсаторных, эмоционально – личностных и когнитивных нарушений у пациенток с постменопаузальным метаболическим синдромом зависит от этиологии менопаузы.
2. Качество жизни женщин с постменопаузальным синдромом обусловлено метаболическими нарушениями и этиологией менопаузы.
3. Комплекс нейротропной терапии, включающий кортексин и милдронат, улучшает клиничко - функциональные и эмоциональные – познавательные характеристики женщин с постменопаузальными расстройствами.

Личный вклад автора в исследование. Обследование и лечение больных проводилось лично в условиях консультативно – диагностического отделения ГБУЗ НСО «Городская поликлиника №29» г.Новосибирска, равно как и анализ полученных данных, включая статистическую обработку.

Реализация результатов исследования. Работа выполнена на кафедре неврологии ДПО с курсом нейрореабилитологии и кафедре эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава РФ и в консультативно – диагностическом отделении ГБУЗ НСО «Городская поликлиника №29» г.Новосибирска. Основные результаты работы внедрены в практику врачей консультативно – диагностического отделения ГБУЗ НСО «Городская поликлиника №29» г.Новосибирска, а также включены в процесс обучения врачей неврологов и эндокринологов на кафедрах неврологии ДПО с курсом нейрореабилитологии и эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава РФ.

Апробация работы проведена на межкафедральном совещании кафедр неврологии лечебного факультета им. проф. В.П.Первушина, неврологии ДПО с курсом нейрореабилитологии и эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава РФ. Основные положения работы доложены на краевых конференциях эндокринологов Пермского края в 2014 и 2015 годах.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом _____ машинописных страниц и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и

списка литературы, содержащего 245 наименований работ, из которых 136 отечественных и 104 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 31 рисунками и двумя клиническими наблюдениями.

ГЛАВА 1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

1.1. Понятие, диагностика и клинические проявления постменопаузального метаболического синдрома.

В последние годы распространенность МС варьирует от 20,6% у лиц в возрасте 30 лет до 43 % у пожилых и приобрела характер «пандемии» [19, 37, 60, 72, 129, 208] . Проблема МС остается одной из наиболее актуальных в мировой медицинской науке и практике. При сочетании нескольких компонентов МС суммарный индивидуальный сердечно - сосудистый риск увеличивается в геометрической прогрессии, что обуславливает высокую медико - социальную значимость данной проблемы [1, 10, 78, 80, 198].

Общеизвестно, что наличие МС повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа и артериальной гипертензии (АГ) в 2-3 раза [17, 19, 130, 131, 219]. В исследовании PROCAM показано, что уровень общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, развитие ИБС и ОНМК значительно выше у пациентов, имеющих СД, чем у лиц без метаболических нарушений [142, 188].

Представления о МС на протяжении времени претерпели значительные изменения, трансформируя наполняемость этого состояния - «трисиндром», «полиметаболический синдром», «синдромом избытия», «метаболический синдром X», «смертельный квартет», «цивилизационный синдром», синдром «хорошей жизни» [27, 28, 29, 31, 32, 55, 63, 91]. В 1988 году Gerald M. Reaven выдвинул гипотезу о первичной инсулинорезистентности, как ключевом факторе развития МС, и предложил термин «метаболический синдром», который получил широкое распространение [4].

Клинические и диагностические критерии метаболического синдрома неоднократно обсуждались и менялись [70, 80, 134]. Наиболее широкую трактовку имеет дефиниция ВОЗ (1998), включающая абдоминальный тип ожирения, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, АГ, дислипидемию, нарушения гемостаза, гиперурикемию, микроальбуминурию [140].

В 2009 году группа экспертов Всероссийского научного общества кардиологов предложила «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома». За основополагающий признак МС принят центральный (абдоминальный) тип ожирения при окружности талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. К нему следуют дополнительные критерии в виде артериальной гипертензии (АД \geq 130/85 мм рт. ст.); повышения уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л); снижения уровня ХС ЛПВП ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин); повышения уровня ХС ЛПНП $>$ 3,0 ммоль/л; гипергликемии натощак (глюкоза в плазме крови натощак \geq 6,1 ммоль/л); нарушения толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах \geq 7,8 и \leq 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для подтверждения у него наличия метаболического синдрома [111, 127, 132, 137].

В ряде работ отражены гендерные особенности МС [35, 42, 58]. В женской популяции нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) встречается чаще, чем у мужчин; у женщин с диабетом и ожирением более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности; более высокий риск ишемического инсульта по сравнению с мужчинами [7, 38, 39, 57, 64, 123, 133].

По данным исследований Шальной С. А., Деева А. Д. распространенность абдоминального типа ожирения и избыточной массы тела среди женщин во всех возрастных группах выше по сравнению с мужчинами [44, 63, 103].

Улучшение социально-демографических показателей, увеличение средней продолжительности жизни приводит к увеличению количества женщин, находящихся в менопаузе [20, 48, 71, 225, 239]. По данным статистического ежегодника США в настоящее время 95% женщин достигают возраста менопаузы.

Частота развития возрастным неуклонно растет, выявление МС в постменопаузальном периоде составляет от 38 до 49 % [45]. Как известно, МС чаще всего встречается у женщин в возрасте старше 55 лет. В ряде работ показано, что период менопаузы является независимым предиктором развития МС, так как дефицит эстрогенов способствует перераспределению жировой ткани и формированию абдоминального типа ожирения, увеличению инсулинорезистентности [38, 39, 70].

По данным Подзолкова В. И., Брагиной А. Е. формирование АГ и ее дебют тесно связаны с изменениями репродуктивного статуса женщины и сопровождаются значительными гормональными изменениями [96, 99, 100]. В начале менопаузы, вследствие гипоестрогении и компенсаторной адрогении, происходит перераспределение жировой ткани, увеличение массы тела и развитие абдоминального типа ожирения [47, 61, 77, 95, 124, 156, 182, 216, 237.]. Результаты Healthy Women's Study свидетельствуют, что в первые три года после менопаузы женщины увеличивают массу тела в среднем на 2,3 кг, а через 8 лет уже на 5,5 кг [162].

Как известно, нарушения липидного обмена также являются фактором риска развития сердечно - сосудистых заболеваний [73, 81, 104, 118]. Hwang L. C., et al. отмечает нарушение липидного обмена у лиц обоего пола как раннее проявление МС [195]. Вследствие дефицита эстрогенов в постменопаузальном периоде повышается уровень ТГ и ЛПНП, снижается ЛПВП, что способствует развитию ССЗ, в частности увеличивая риск развития ИБС [40, 52, 220, 232].

За счет положительного кардиопротективного действия эстрогенов риск развития ССЗ у женщин до 40 лет является незначительным по

сравнению с мужчинами аналогичного возраста [141, 171]. С развитием менопаузы вследствие гиперинсулинемии и формирующейся инсулинорезистентности липидный профиль приобретает более атерогенный характер по сравнению с пременопаузальным [112, 151, 228].

По данным исследования PROCAM, сочетание нескольких факторов риска ССЗ приводит к увеличению частоты острого коронарного синдрома (в абсолютных цифрах 200 случаев внезапной сердечной смерти среди 1000 больных в течение 8 лет) [59]. Риск развития острого коронарного синдрома у женщин в постменопаузе в 12 раз выше по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [106, 110, 117, 138].

В ряде работ показано, риск развития ишемической болезни сердца в 2 раза выше при хирургической менопаузе по сравнению с ранней естественной менопаузой [56, 109, 240].

В литературе понятие «менопаузальный метаболический синдром» ввел Spencer C. P. с соав. в 1997 году [225]. Сметник В. П. выделяет менопаузальный метаболический синдром как комплекс метаболических нарушений вследствие дефицита эстрогенов и последующего возрастного «выключения» функции яичников [112, 113]. Снижение, а в последующем полное угасание функции яичников с катастрофическим снижением биосинтеза эстрадиола и прогестерона, в позднем репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах сопровождается гормональной перестройкой в организме женщины [90, 108, 119, 146, 238].

Формирование метаболического синдрома генетически детерминировано, известны 90 генов-кандидатов, ассоциированных с ожирением [29]. В настоящее время среди этиологических факторов развития метаболического синдрома выделяют генетическую предрасположенность и экзогенные факторы, в частности, особенности образа жизни, гиподинамию, переизбыток [148, 155, 157, 173]. Во многих работах, как зарубежных, так и отечественных авторов, описано около пятидесяти мутаций гена инсулинового рецептора, который локализуется на 19-й хромосоме [144, 145,

236]. Обнаружены мутации генов лептина и его рецепторов, проопиомеланокортина, рецептора 4R-меланокортина, конвертазы-1-прогормона [139, 158, 166].

Гиподинамия, избыточное потребление пищи, богатой жирами и углеводами, курение, стресс являются факторами, стимулирующими появление и прогрессирование инсулинорезистентности [122, 143, 160, 229].

Общеизвестно, что в основе развития СД 2 типа и МС лежит инсулинорезистентность периферических тканей и последующая гиперинсулинемия, которые являются связующими звеньями всех метаболических расстройств [168, 170, 184]. Инсулинорезистентность вызывает «додиабетическую» гипергликемию, которая подключает патогенетические механизмы формирования остальных компонентов метаболического синдрома [175].

Некоторые исследователи считают, что пусковым фактором, запускающим каскад патохимических и патофизиологических реакций в развитии МС, является абдоминально-висцеральная жировая ткань, в частности, андройдное ожирение [32, 180, 237]. По данным Я. В. Благосклонной с соавт. у 88 % больных с андройдным ожирением имеет место инсулинорезистентность, тогда как при гиноидном ожирении, она выявляется лишь у 32 % больных, и только при высоких степенях ожирения [17].

Абдоминальный жир является источником свободных жирных кислот (СЖК) и секретирует большое количество цитокинов, особенно ФНО- α и лептина. При избытке свободных жирных кислот в гепатоцитах формируется избыток ацил-КоА и его производных типа церамидов, активируется N-концевая киназа белка предранней реакции протоонкогена c-jun. Это нарушает работу протеинкиназы С и пострецепторное фосфорилирование тирозина в субстратах инсулинового рецептора IRS-I и IRS-II [172]. Вместе с тем, инсулиночувствительность разных пострецепторных метаболических путей в одной и той же клетке оказывается различной. Белок SREBP-1c

(белок, связывающий стеролчувствительный элемент) сохраняет чувствительность к стимулирующему действию инсулина и свободных жирных кислот и липогенез в печени возрастает [92, 102, 149, 235]. Этому могут способствовать мутации SREBP [185].

Избыток СЖК обогащают другие липопротеиды триглицеридами и снижается уровень ЛПВП [3, 150, 199, 226]. Сокращение фракции холестерина в составе ЛПВП и изменение субфракционного состава самих ЛПВП в пользу более плотных подфракций служит главным прогностически опасным критерием при определении риска развития атеросклероза.

При избытке свободных жирных кислот захват глюкозы в мышцах снижается. Все это вызывает компенсаторные гиперинсулинемию и гиперлептинемию, которые стимулируют работу симпатической нервной системы [159, 147, 152, 170, 186, 232, 235]. Помимо того, что СЖК снижают чувствительность к инсулину на рецепторном и пострецепторном уровне, они оказывают токсическое действие на β - клетки поджелудочной железы, а их усиленное поступление в гепатоциты сопровождается ростом синтеза, высвобождения глюкозы и развитием гипергликемии [4].

Лептин является одним из главных иммунонейроэндокринных регуляторов, дающий основной сигнал для гипоталамуса о насыщении и стимулятор динамического действия пищи. Кроме того, сложным образом взаимодействует с гипоталамо – гипофизарной надпочечниковой системой и увеличивает симпатический тонус [167, 169, 193, 201]. При ожирении в большинстве случаев имеется селективная центральная резистентность к лептину, а его периферическое действие сохраняется и ввиду гиперлептинемии может даже усиливаться [98, 114, 153, 182, 183, 189, 196].

В настоящее время кахексин (фактор некроза опухоли- α) рассматривается в качестве одного из медиаторов инсулинорезистентности, он влияет на тирозин-протеинкиназную активность рецептора инсулина и меняет экспрессию глюкозного переносчика GLUT-4 в мышцах и самих липоцитах [113, 192, 194]. Липоциты при повреждении и перегрузке жиром

секретируют кахексин и провоспалительные липокины -ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1, что приводит к увеличению уровня С-реактивного белка,¹ [190, 191, 192, 193]. Кахексин способствует секреции лептина и гиперлептинемии [205, 206].

При метаболическом синдроме усиливается продукция адипоцитами ангиотензиногена и ангиотензина II, что прямо коррелирует с артериальной гипертензией [161, 164, 197, 200, 203]. К тому же свойственная МС гиперинсулинемия нарушает трансмембранные ионообменные механизмы, приводит к стимуляции Na^+/H^+ противотранспорта, что повышает чувствительность к ангиотензину и сопровождается ростом артериального давления [209, 211, 223, 234].

При метаболических нарушениях повышена концентрация резистина - пептида, индуцируемого при дифференцировке липоцитов из фибробластов. Резистин вызывает инсулинорезистентность гепатоцитов, также он был показан как промотор созревания жировых клеток [203, 204]. В жировой ткани резистин выступает как аутокринный регулятор образования продиабетических факторов [207, 213, 224].

Адипофилин - белок-маркер накопления адипоцитов разной локализации, его уровень в крови повышен при инсулинорезистентности [207, 210].

При метаболическом синдроме снижена концентрация противовоспалительного агента адипонектина. Он является ключевым аутокринным регулятором секреторной функции адипоцитов, основная роль которого заключается в снижении высвобождения ИЛ-6, ИЛ-8, регуляторов роста, MCP-1 и тканевых ингибиторов металлопротеиназ – TIMP-1 и TIMP-2 [214]. Снижая уровень TIMP-1 и TIMP -2, адипонектин предотвращает гипертрофию адипоцитов и аккумуляцию жира. Адипонектин снижает плазменную концентрацию липопротеинов очень низкой плотности, аполипопротеина В и повышает уровень их катаболизма. Поэтому низкий плазменный уровень адипонектина при ожирении связан с высоким уровнем

ТГ, низким уровнем липопротеинов высокой плотности, преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц липопротеинов низкой плотности, накоплением липидов в печени, инсулинорезистентностью [218, 222].

В самое последнее время внимание исследователей [227] привлечено к перилипину, который играет ключевую роль в липолизе, контролируя активность гормон-чувствительной липазы. Степень фосфорилирования этого цитокина в жировой ткани связана с регуляцией скорости липолиза в адипоцитах, которая нарушается у лиц с метаболическим синдромом [155, 163, 178, 216, 231].

Известно мнение, что факторы риска атеросклероза являются следствием комплекса эндокринно-метаболических нарушений, основным звеном которого является снижение чувствительности тканей к инсулину. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, типичные для андроидного ожирения, являются факторами риска развития СД 2-го типа [141, 168, 181]. Важную роль в этом играют пониженная чувствительность инсулиновых рецепторов на тканевом уровне и снижение ответной продукции инсулина на гипергликемию [127, 190, 234]. Гиперинсулинемия приводит к падению содержания глюкозы в инсулиннезависимых клетках, прежде всего в нейронах. Этим объясняются приступы волчьего аппетита, тяга к сладкому и поведенческие особенности у лиц с подобным функциональным гиперинсулинизмом. Наблюдения пациентов с ожирением показывают, что приступы голода у них нарастают во второй половине суток, то есть к ночи. Это не удивительно, так как давно установлено, что продукция инсулина находится под влиянием блуждающего нерва, «царство» которого достигает максимума в ночные часы. Именно таких лиц в вечернее и в ночное время суток посещают приступы гипогликемии с булимией, тахикардией, проливными потами, раздражительностью и с повышением артериального давления. [29]. С этой точки зрения представляется, что АГ - следствие патофизиологического ответа организма на гипогликемию, которая сама по себе является сильнейшим стрессором [108, 146]. Весь процесс

сопровождается повышением продукции контринсулярных гормонов: адреналовых, глюкокортикоидов, глюкагона. Таким образом, инсулинрезистентность является фактором который, непосредственно или через активность симпатической нервной системы и концентрацию катехоламинов в крови, приводит к повышению артериального давления. Кроме того, гиперинсулинемия усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток резистивных сосудов, суживает их просвет, повышая общее периферическое сопротивление. При МС возникает постоянный повод к манифестации и стабилизации артериальной гипертензии. Однако вопрос о ведущих механизмах развития АГ при МС остается открытым и требует дальнейших исследований [7, 183, 221].

Таким образом, постменопаузальный метаболический синдром состояние со всеми проявлениями инсулинрезистентности, сформированное на фоне гипоэстрогемии, возможно генетически обусловленное, в настоящее время очень распространенное.

1.2. Вегетативная регуляция при постменопаузальном метаболическом синдроме.

В настоящее время состояние вегетативной нервной системы, в частности симпатической нервной системы, при метаболической синдроме изучена недостаточно [22, 202] [15]. В ряде работ показано, что для метаболического синдрома характерно повышение активности симпатической нервной системы (СНС), что является важным патогенетическим фактором развития и усугубления проявлений инсулинорезистентности [93, 125, 230].

В 1986 г. Landsberg L. была выдвинута гипотеза: при переизбытке происходит активации СНС с целью удержать энергетический баланс, результатом чего являются все негативные последствия гиперсимпатикотонии, в том числе и артериальная гипертензия.

Установлено, что активация СНС является ведущей патогенетической составляющей гиперпродукции СЖК, а в дальнейшем, периферической инсулинорезистентности. С другой стороны, гиперинсулинемия становится важным актом дальнейшей активации СНС, замыкая порочный круг развития метаболического синдрома [22, 213]. Оказалось, что высокий уровень СЖК также приводит к активации СНС. Они могут оказывать как непосредственное стимулирующее влияние на симпатические центры мозга, так и опосредованное, через афферентные импульсы, поступающие из печени [229].

Гиперсимпатикотония способствует ухудшению периферического кровотока и ухудшению доставки энергетических субстратов. Гиперактивность симпатической нервной системы стимулирует систему ренин – ангиотензин – альдостерон, что вызывает задержку Na и воды, пролиферацию кардиомиоцитов, изменение синтеза эндотелина в стенке эндотелия [130]. Причем сами висцеральные адипоциты способны секретировать ангиотензиноген. Это приводит к системной артериальной и венозной вазоконстрикции [130]. Высокая активность РААС, в свою очередь, приводит к увеличению массы жировой ткани. Так, у трансгенных мышей, чрезмерно экспрессирующих ангиотензиноген только в жировых клетках, обнаружили повышение уровня ангиотензиногена в крови, развития гипертонии и ожирения [11]. Известно, что длительное существование инсулинорезистентности и гиперинсулинемии вызывает прогрессирование артериальной гипертонии [190, 234]. Данные фундаментальных исследований свидетельствуют о том, что одним из механизмов повышения артериального давления и соответствующей гиперактивности СНС является активация симпатических почечных нервов [236]. Исследования на животных показали, что предварительная почечная симпатическая денервация замедляет темп формирования и уменьшает выраженность артериальной гипертонии [238]. В более поздних исследованиях выявили, что у собак, содержащихся на диете с повышенным

содержанием жиров, параллельно увеличивается масса тела и АД, но если, животным выполнена двусторонняя почечная симпатическая денервация, артериальная гипертензия не развивается [238]. Тонус почечных симпатических нервов в определенной степени детерминирует кинетику вазоконстрикторного ответа почечных артериол на компоненты РААС. Установлено, что при продолжительной стимуляции почечных симпатических нервов восприимчивость почечной сосудистой сети к стимуляции катехоламинами увеличивается, медиа почечных артериол гипертрофируется, а артериальное давление стойко повышается [209].

В ряде работ показано, что более выраженное повышение тонуса симпатической нервной системы характерно для центрального ожирения, что не было связано с полом и с изменением барорефлекторных механизмов регуляции, что ассоциировалось с более выраженной инсулинорезистентностью [123, 162]. При снижении веса активность симпатической нервной системы уменьшается [162]. Известно, что гормон лептин, секретируемый адипоцитами, оказывает просинаптический и прогипертензивный эффект. Также он принимает участие в регуляции массы тела и аппетита, подавляет процессы термогенеза путем снижения продукции нейропептида-У в аркуатном ядре гипоталамуса [172].

Повышенный уровень лептина при ожирении приводит к гиперсимпатикотонии, и как следствие, к развитию артериальной гипертензии [7, 133, 211]. Рецепторы к лептину находятся в гипоталамусе, гипофизе, легких, почках, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, яичниках, гемопоэтических клетках и скелетных мышцах, плаценте [201]. Уровень лептина коррелирует с количеством жировой массы: снижение массы тела на 10% приводит к 53% снижению концентрации лептина, а увеличение веса на 10% приводит к росту лептина в 3 раза [205]. Особую роль в прогрессировании нарушений рецепции лептина в ЦНС и гипоталамо-гипофизарной области в настоящее время отводят гиперактивности

симпатической нервной системы [208]. Экспериментально доказано, что внутривенное введение лептина животным вызывает повышение активности симпатических почечных нервов и кожно-мышечных нервов, при этом частота сердечных сокращений (ЧСС) остается неизменной, что может говорить об отсутствии активации симпатической импульсации к сердцу [166].

Системное или локальное введение лептина в желудочки мозга приводит к усилению симпатической импульсации к бурой жировой ткани. При введении лептина животным, у которых отсутствовал ген рецептора к инсулину, активность симпатической нервной системы не изменяется, что свидетельствует о реализации эффектов продукции лептина путем его проникновения через гематоэнцефалический барьер [166]. Лептин обладает многими эндокринными и нейроэндокринными функциями, модулируя активность тиреотропной, соматотропной, кортикотропной и гонадотропной осей, изменяя чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и печени [4]. Регуляцию пищевого поведения осуществляет сложная нейрогуморальная система путем взаимодействия нейротрансмиттеров и нейромедиаторов (нейропептид Y (NPY), агути-связанный пептид (AGRP), α – меланоцитстимулирующий гормон (α – МСГ) [2].

Механизм повышения активности СНС, связанные с действием лептина, можно представить в виде цепи событий: \uparrow лептина - \uparrow нейропептида Y, \uparrow кортикотропин релизинг-фактора, \uparrow альфа-меланоцит-стимулирующего гормона - \uparrow симпатической импульсации к бурой жировой ткани, \uparrow симпатической импульсации к почке. Все эти пептиды стимулируются высокими концентрациями лептина, что приводит к увеличению активности СНС. На сегодняшний день известно, что локальное введение инсулина в белую жировую ткань приводит к афферентной импульсации и последующей активации симпатической импульсации к бурой жировой ткани, которая стимулирует термогенез и снижение массы тела, а также к надпочечникам, почке и другим органам [210].

Кроме того, лептин увеличивает периферический вазоконстрикторный ответ на норадреналин [206]. Известно, что у лиц с ожирением и дефицитом лептина, что встречается очень редко, имеются низкие уровни артериального давления, что также свидетельствует о прогипертензивном эффекте лептина [206].

При ожирении наблюдается относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что приводит к гиперлептинемии [92]. Однако, действие лептина на периферические ткани сохраняется, что предполагает наличие селективной лепторезистентности [206]. Резистентность к лептину может быть обусловлена как нарушением суточного ритма его секреции, так и изменением механизма транспорта лептина в ЦНС, повреждение сигнального механизма в нейронах, чувствительных к лептину [226]. В исследованиях на человеке также отмечается прямая корреляция между уровнем лептина и активностью мышечных симпатических нервов [199]. Таким образом, гиперлептинемия в сочетании с селективной резистентностью вносит свой вклад в формирование артериальной гипертензии, что реализуется посредством гиперактивности СНС [226].

В ряде работ показано, что некоторые адипоцитокينات принимают участие в развитии сердечно - сосудистых заболеваний при ожирении. Так, у пациентов с артериальной гипертензией снижен в плазме крови уровень адипонектина и грелина [56, 168]. Грелин уменьшает симпатическую иннервацию в почке [207]. При гипoadипонектинемии нарушена эндотелийзависимая вазореактивность. Также у пациентов с ишемической болезнью сердца концентрация адипонектина снижена по сравнению с таковой у пациентов в контрольной группе [220]. В настоящее время лептин и адипонектин рассматриваются как основные факторы, приводящие к ремоделированию сердца [208]. Таким образом, все компоненты метаболического синдрома так или иначе ассоциированы с гиперактивностью СНС [23, 24, 25, 97, 202]. Причем, симпатическая

активность повышена у больных с метаболическим синдромом и нормальным АД, а наличие АГ у таких пациентов сопровождается еще более выраженной активацией СНС [230].

Несмотря на широкое распространение постменопаузального метаболического синдрома, остаются малоизученными или спорными вопросы состояния вегетативных механизмов, эмоционально– личностных особенностей и когнитивных функций у этих пациенток. Хотя, психовегетативный синдром, который присущ метаболическим нарушениям, может определять возможности адаптации и степень повседневной дезадаптации.

1.3. Коррекция метаболических и вегетативных нарушений при постменопаузальном метаболическом синдроме.

Основой для разработки реабилитационных мероприятий явилось изучение использования препаратов нейротропного ряда, обладающих антигипоксическим, вазоактивным, нейропротективным, метаболическим, адаптогенным и вегетомодулирующим действием [26, 31, 33, 62, 67].

В исследованиях Стаценко М.Е. и соавт., [2011] выявлена эффективность применения препарата милдронат при коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. Милдронат (мельдоний) является известным цитопротективным средством. Экспериментально подтверждено, что милдронат эффективно снижает концентрацию карнитина в организме за счет ингибирования его биосинтеза и подавления реабсорбции карнитина из мочи.

Милдронат относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот. Карнитин в организме человека обеспечивает транспорт длинноцепочных жирных кислот через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный

механизм, что способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных продуктов.

Логина И.П., Калвыньш И.Я. [2012] выделяют 2 основных пути влияния милдроната на нервную систему:

1. Системное метаболическое и антиишемическое действие, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается влияние факторов риска.

2. Непосредственное действие на нервную систему:

А. Влияние на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию АТФ, окисление липидов и захват глюкозы;

Б. Нейропротективное действие путем подавления образования свободных радикалов, как продуктов перекисного окисления липидов;

В. Нормализация экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления, апоптоза;

Г. Потенцирование действия инсулина как гормонального нейропротектора;

Д. Укрепление гемато – энцефалического барьера, противоотечных и противовоспалительных механизмов, особенно в случае реперфузии мозга

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что милдронат вызывает активацию ЦНС, увеличивает физическую работоспособность, способствует регрессу неврологической симптоматики, улучшает мозговой кровоток, перераспределяет кровоток в пользу олигемической зоны, нормализует биоэлектрическую активность мозга, оказывает выраженное антиоксидантное действие [68].

Показана гипополипидемическая активность милдроната в суточной дозе 1 г в течение 6 недель со снижением индекса атерогенности, ЛПНП и триглицеридов, увеличением ЛПВП [105].

Проводились исследования применения милдроната при хронической ишемии мозга, ишемическом инсульте, черепно – мозговой травме,

артериальной гипертонии, когнитивных нарушениях, диабетической ретинопатии [26, 68, 105, 116, 135]. Публикаций по применению милдроната у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом мы не встретили.

Достойное место среди церебропротекторов занимает отечественный препарат кортексин. Кортексин – сбалансированный комплекс нейропептидов, аминокислот, витаминов и микроэлементов. Нейропептиды состоят из фракций низкомолекулярных субстанций, обеспечивающих высокую степень проникновения через гемато – энцефалический барьер.

Препарат кортексин создан на основе современных технологий получения тканеспецифических нуклеопротективных комплексов, обеспечивающих их сохранность, в которых содержатся эндогенные белки – регуляторы. Кортексин способен восстанавливать баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, обладает антиоксидантным и адаптогенным действием [126].

Кортексин улучшает микроциркуляцию, межнейронную и межполушарную передачу, ускоряет обмен и восполнение дефицита нейромедиаторов. Кортексин – нейропротектор, мембранопротектор, предупреждающий гибель нейронов, поддерживает биоэнергетические процессы в мозге, сохраняет структурную целостность гемато – энцефалического барьера [67, 76, 88].

Публикаций по применению кортексина у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом мы также не встретили.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общие сведения о больных

Проведено открытое проспективное исследование женщин в менопаузальном периоде (с физиологической и хирургической менопаузой) и с метаболическим синдромом. Набор и наблюдение за пациентками осуществлялись в консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 29» г. Новосибирска (главный врач – Мохонь Н. А.), в отделении Центра здоровья (зав. отделением Мазурина О. М), женской консультации при ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 29» (зав. отделением Махмутова Р. Г.).

Критериями включения в исследование были: женщины до 65 лет, менопауза (МП) физиологическая или хирургическая (ФСГ более 25 мЕд/л, наличие метаболического синдрома (ВНОК, 2009 г.) [38], подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, перенесенные за последние 6 месяцев, наличие сопутствующих заболеваний ЦНС, тяжелые черепно-мозговые травмы, нейроинфекции в анамнезе; психическая патология, деменция, некомпенсированная соматическая патология; применение менопаузальной гормональной заместительной терапии, наличие противопоказаний к назначению мельдония и кортексина.

Согласно критериям включения и исключения было отобрано 62 женщины, возрасте от 45 до 65 лет, из них полностью закончили исследование – 60 человек. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

1 группу составили 20 женщин с физиологическим постменопаузальным синдромом (ФПМС) и наличием МС.

2 группа представлена 20 пациентками с хирургической менопаузой в результате гистерэктомии и наличием МС.

3 группа состояла из 20 больных после физиологической менопаузы с нормальной массой тела - группа сравнения без МС.

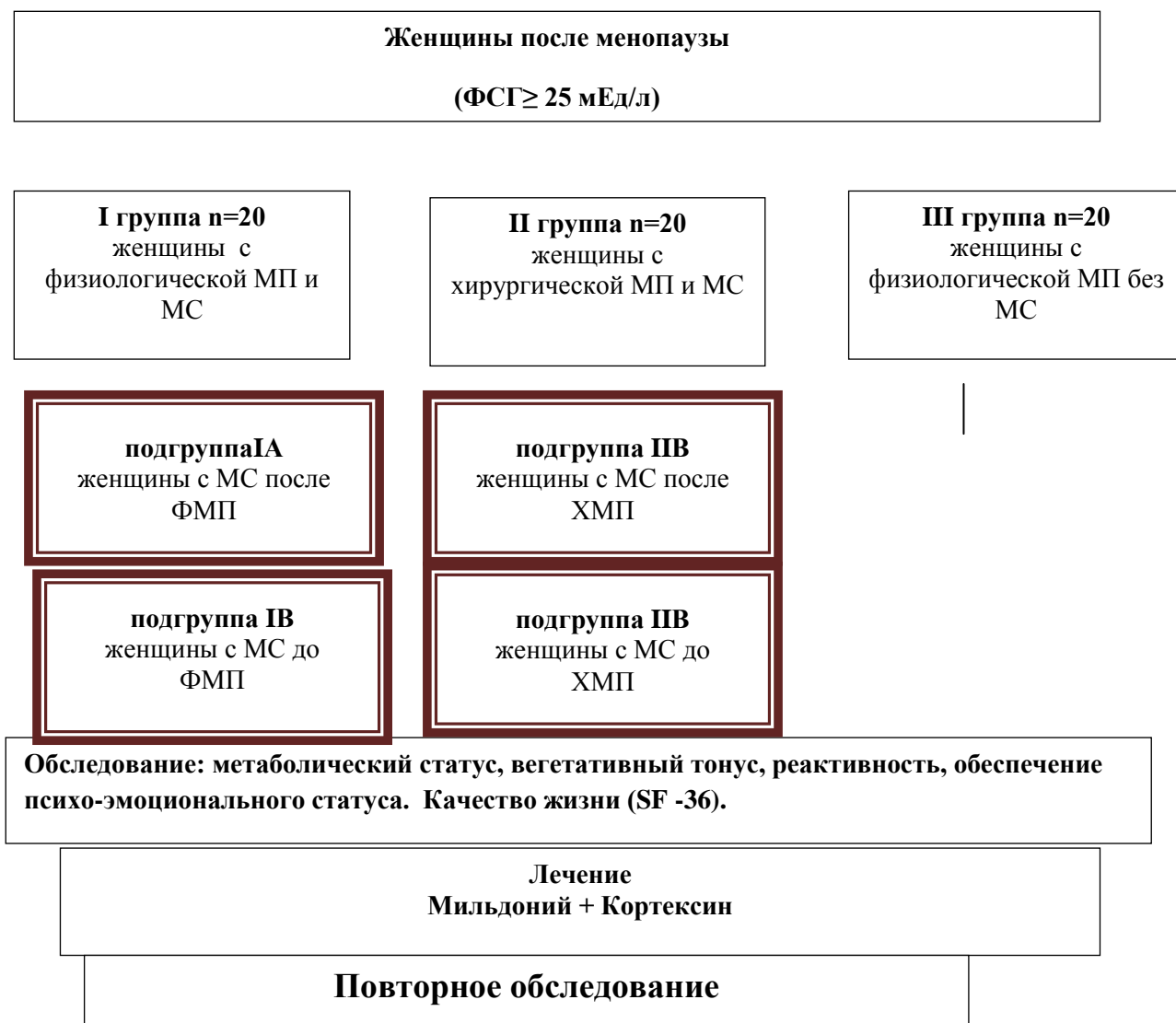


Рисунок 2. 1. Дизайн исследования

Специальное обследование проводилось исходно и после лечения.

Длительность постменопаузального периода у женщин продолжалась от 1 года до 15 лет и разделилась примерно в одинаковой пропорции до 5 лет и более (рис.2. 2).

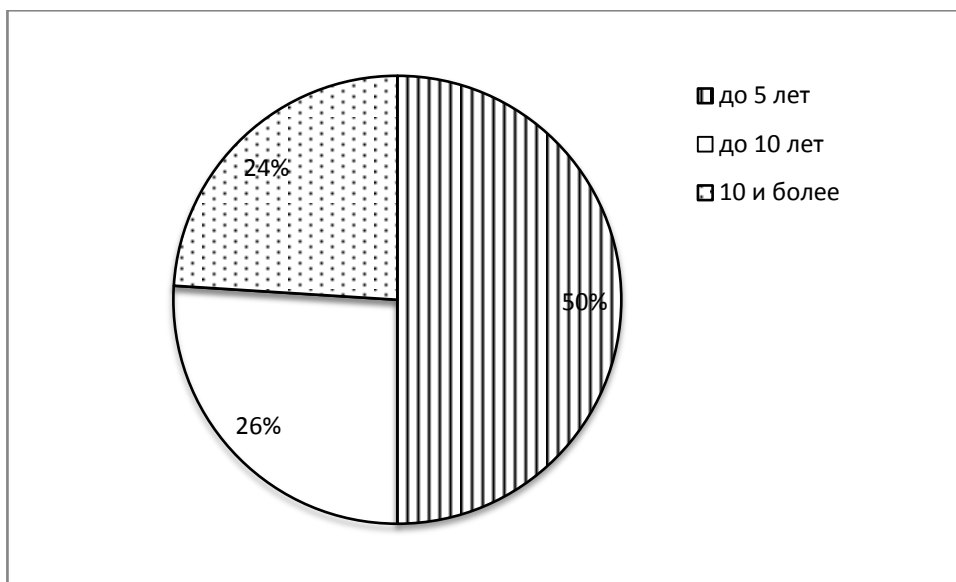


Рисунок 2. 2. Распределение женщин по длительности менопаузального периода

Таблица 2. 1

Общая характеристика групп (Min – Max)

Признак	Группа 1 физиологическая МП + МС	Группа 2 хирургическая МП + МС	Группа 3 физиологическая МП без МС
Возраст лет	50 - 65	47-65	45-65
ИМТ кг/м ²	26,18 – 35,64	25,9- 40,01	22,21- 26,79
Возраст МП лет	48 - 55	45-52	45-56
ФСГ мЕд/л	41,0 -89,2	45-89,1	41-89,5
АГ %	18 / 90%	19 / 95%	2 / 10%
Гипергликемии %	13 / 65%	14 / 70%	0
Дислипидемия %	16 / 80%	18 / 90%	4 / 20%

Очевидно, что основные группы были сравнимы по возрасту, уровню ФСГ, возрасту наступления МП (табл.2.1.). Ожидаемо женщины группы

сравнения имели меньший ИМТ, единичные случаи АГ и дислипотеидемии. По представительству факторов МС группы 1 и 2 не различались.

2.2. Методы исследования.

Клиническое исследование пациенток включало осмотр, обследование женщин согласно МЭС. Кроме того проводился анализ амбулаторных карт и анамнестических данных, а также анализ жалоб, отражающих особенности неврологических нарушений. Проводилось изучение состояния здоровья родственников для выявления признаков МС, уточнения факторов, предрасполагающих к развитию МС, сердечно-сосудистых осложнений, ранней сердечно-сосудистой смерти. Подробно изучался гинекологический анамнез (семейное положение, начало менархе, количество беременностей, родов, выкидышей, аборт, начало менопаузы, применение ГЗТ).

Для оценки степени выраженности психовегетативных и метаболических проявлений климактерического синдрома использовали модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), включающий в себя три субшкалы: нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения (табл. 2.2) (приложение 1).

Таблица 2. 2

Шкала оценки ММИ

Симптомы, баллы	Степень выраженности		
	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Нейровегетативные	> 10-20	21-30	> 30
Метаболические	1-7	8-14	> 14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	> 14
ММИ	12-34	35-58	>= 58

Пациентки заполняли опросники самостоятельно, без обсуждения вариантов ответа, с оговоренным лимитом времени. После окончания тестирования полученные результаты для последующего анализа фиксировались на бумажном носителе и вносились в электронную базу данных. Тяжесть вегетативных проявлений постменопаузального синдрома (ПМС) у женщин оценивали по числу “приливов” жара. Для легкой степени характерно до 10 “приливов” в сутки и при этом общее состояние существенно не менялось; при средней степени возникало 10-20 “приливов” в сутки и появлялись умеренные психовегетативные проявления ПМС, при тяжелой - “приливы” возникают до 10-15 в час [12,19,31, 61,107].

Риск развития сердечно -сосудистых осложнений определяли по шкале PROCAM, разработанной на основании результатов проспективного исследования PROCAM (Мюнстер, Германия) [70,136,222]. Низким считается риск менее 20%, высоким – более 20%. Для расчета суммарного риска используется 3 немодифицируемых фактора риска (возраст, инфаркт в анамнезе, наследственная отягощенность по ССЗ) и 6 модифицируемых факторов (статус курения, систолическое АД, общий ХС, триглицериды, ХСЛВП, наличие СД). Количественно оценивался каждый показатель, затем суммировались все баллы и по оценочной таблице вычислялся суммарный 10-летний риск ишемических событий у женщин в постменопаузе.

2.2.1. Исследование вегетативной нервной системы

При исследовании исходного вегетативного тонуса (ИВТ) применяли клинико-anamнестический подход с использованием специальной комбинированной таблицы симпатических и парасимпатических реакций, разработанной А. М. Вейном и соав. [22,23,24,25]. При анализе использовали определенную и неизменную совокупность симптомов, наиболее полно отражающих ИВТ обследуемых. Для определения соотношения активности

симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы мы оценивали 50 стандартных общепринятых показателей.

Для выявления признаков вегетативных изменений использовались анкеты двух вариантов, разработанные в Республиканском центре вегетативной патологии: баллированные «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» и «Схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» [Вейн А. М., 1998]. «Вопросник ...» заполняется обследуемым и характеризует субъективную оценку вегетативного статуса, «Схема ...» является объективным методом и заполняется врачом. Наличие синдрома вегетативной дистонии определяется при получении суммы 15 баллов и более по «Вопроснику ...» (субъективная оценка), 25 и более баллов – по «Схеме » (объективная оценка).

Для количественной оценки вегетативных признаков оценивали следующие показатели: изменение окраски кожи лица и кистей, ощущение онемения, похолодания кистей; гипергидроз; сердцебиение, замирания, чувство остановки сердца; со стороны дыхательной системы - чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание; вздутие живота, боли, склонность к запорам, поносам; приступообразные головные боли; обмороки, чувство потери сознания; снижение работоспособности, нарушения сна – поверхностный сон, трудности с засыпанием, чувство невыспанности утром.

В качестве объективного показателя ИВТ для определения вегетативных показателей в период «относительного покоя» производился расчет вегетативного индекса Кердо по формуле:

$ВИ = (1 - Д / ЧСС) * 100$, где ВИ – вегетативный индекс, Д - величина, диастолического артериального давления, ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту.

При наличии полного вегетативного равновесия (эйтонии) вегетативный индекс равен нулю. При преобладании симпатической реакции принимает положительное значение, если цифровое значение коэффициента со знаком минус, преобладает парасимпатический тонус.

Состояние межсистемных отношений сердечно-сосудистой и дыхательной систем рассчитывали с помощью коэффициента Хильдебранта:

$Q = ЧСС / ЧДД$, где ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 минуту, ЧДД – частота дыхательных движений в 1 минуту. При нормальных межсистемных соотношениях сердечно-сосудистой и дыхательной систем коэффициента Хильдебранта равен 2,8 - 4,9. Отклонение от этих значений свидетельствует о степени рассогласованности в деятельности отдельных висцеральных систем.

Вегетативную реактивность (ВР) оценивали с помощью физических методов, в частности, применяли глазосердечный рефлекс Даньини-Ашнера. После 15-минутного лежания в покое записывают ЭКГ в течение 1 минуты с дальнейшим подсчетом ЧСС за 1 минуту (исходный фон). Затем подушечками большого и указательного пальцев осуществляли давление на переднебоковые поверхности глазных яблок в течение 20 секунд, после этого регистрировали ЧСС за 15 секунд. Производили сравнение измерений ЧСС за 15 секунд после окончания давления с фоновыми показателями. Расчет проводили по ЧСС в 10 секундных интервалах с пересчетом на 1 мин.

Исследование вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) производилось с помощью экспериментального моделирования умственной деятельности.

Для регистрации вегетативных сдвигов используются параметры: ЧСС, вариабельность, величина АД; частота дыхания и другие параметры. Исследуемые показатели измеряются в покое (исходный вегетативный тонус) и при выполнении деятельности. Прирост показателя в этот период оценивается как вегетативное обеспечение деятельности. Полученные данные интерпретируются как нормальное вегетативное обеспечение деятельности (сдвиги такие же, как в контрольной группе), избыточное (сдвиги интенсивнее, чем в контрольной группе), недостаточное (сдвиги менее выражены, чем в контрольной группе). Обеспечение деятельности осуществляется преимущественно эрготропной системой. Поэтому по

степени отклонения от исходных данных судили о состоянии эрготропных аппаратов.

В настоящее время для оценки состояния адаптационно-приспособительных механизмов организма широко используется метод вариационной кардиоинтервалографии (ВКИГ) [8, 9, 18, 40, 52, 76, 83, 102]. В основу метода положена концепция Р. М. Баевского о двухконтурном управлении ритмом сердца (РС) (центральный и автономный). С помощью ВКИГ оценивают не только исходный вегетативный тонус, но и о вегетативную реактивность и вегетативное обеспечение деятельности.

Состояние вегетативного гомеостаза исследовалось с помощью метода ВКИГ с расчетом интегральных показателей. Для изучения статистических параметров ритма сердца использовалась совокупность 50 кардиоциклов. Статистические показатели синусового сердечного ритма:

M_o – диапазон значений длительности интервалов R-R, характеризующих уровень функционирования системы кровообращения.

$$M = \frac{\sum n_i = 1n_i X_i}{\sum n_i}$$

Амплитуда моды (M_o) - число кардиоинтервалов, соответствующих M_o и выраженное в процентах к общему числу кардиоциклов. Отражает мобилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца, обусловленный симпатической вегетативной регуляцией.

$$(M_o) = n_m / \sum n_i * 100\%$$

Вариационный размах (или размах вариации) (ΔX) - это разница между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов; отражает суммарный эффект регуляции ритма сердца, обусловленный парасимпатической вегетативной регуляцией.

Индекс напряжения (ИН) регуляторных систем отражает степень напряжения компенсаторных механизмов организма на уровне центрального контура регуляции.

$$ИН = 2 * M_o * \Delta X$$

Данные статистические показатели регистрируют в покое, и в период активности. Оценка вегетативного гомеостаза по данным ВКИГ осуществлялась всем группам пациентов с помощью прибора Поли-Спектр-8E/8B (программа анализа «Поли-Спектр»).

2.2.2. Исследование психоэмоционального и когнитивного статуса

Психо-эмоциональное состояние определялось по наличию и степени выраженности тревоги и депрессии, определяемые по стандартным опросникам и шкалам [4, 5, 7, 11, 21,47, 48, 64,75, 90,98, 115,129].

Для оценки уровня личностной и реактивной тревожности использовалась шкала Спилбергера – Ханина [75].

Для оценки депрессивного синдрома использовались такие психометрические шкалы, как шкала Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), поскольку обладают высокой степенью чувствительности и специфичности. Если пациент набирал более 12 баллов по шкале Бека, то у него отмечалось депрессивное расстройство легкой степени, если больше 20 баллов - тяжелой [75]. Шкала HADS предназначена для выявления признаков депрессии и тревоги и состоит из 2хпод-шкал: А (Anxiety) - тревоги и D (Depression) - депрессии. Суммарный показатель по каждой из подшкал - 6 баллов и более - для легкой (субклинически выраженной) тревоги и депрессии; и свыше 10 баллов - для тяжелой (клинически выраженной) тревоги и депрессии.

Нейропсихологическое тестирование является наиболее объективным методом диагностики когнитивных нарушений и включает ряд специальных методик [129]. С помощью таблицы Шульте исследует темп сенсомоторных реакций, объем внимания, особенности его переключения. В первом задании испытуемым предлагалось найти числа черного цвета от 1 до 25 по порядку среди расставленных без системы чисел красного и черного цвета. Во втором задании испытуемые искали красные числа от 24 до 1. Учитывается

время выполнения и ошибки. В норме затраченное время составляет 25-30 секунд. Увеличение времени выполнения задания до 35 секунд регистрируются как умеренное нарушение внимания, более 35 секунд как значительные. При выполнении теста встречались следующие виды ошибок: ошибка в цветовой гамме относилась к негрубым ошибкам, ошибки счета чисел относятся к грубым ошибкам.

Кратковременные виды зрительной и слухоречевой памяти исследовались по методике, предложенной Л. И. Вассерманом и соавторами [21]. Исследование кратковременной зрительной памяти заключалось в нахождении в таблице двух похожих геометрических фигур, предъявляемых для запоминания в течение 10 секунд в трех пробах. При отсутствии нарушений испытуемые узнавали все предложенные геометрические фигуры в трех таблицах и получали 6 баллов. Если испытуемые не узнавали одну фигуру, то получали 5 баллов, что расценивалось как умеренное снижение кратковременной зрительной памяти. Если испытуемые не узнавали 2 фигуры – получали 4 балла и так далее. Для значительного снижения памяти характерен результат – 4 балла; 2 балла и ниже расценивались как грубое нарушение зрительной памяти.

Объем кратковременной слухоречевой памяти исследовался следующим образом: после произнесения группы слов и слогов (4 набора), несвязанных между собой по смыслу, испытуемым предлагалось их запомнить. После прослушивания каждого из наборов слов испытуемым предлагалось их воспроизвести. Нормальным (удовлетворительным) объемом слухоречевой памяти считался при результате от 20 и более слов; умеренным снижением слухоречевой памяти – от 16 до 20 слов (слогов). Если испытуемые смогли воспроизвести 10 слов и менее, то данный показатель расценивался нами как грубое снижение объема кратковременной слухоречевой памяти [95].

2.2.3. Исследование качества жизни.

Одним из наиболее распространенных опросников для оценки качества жизни является опросник MOS SF-36 [148]. Опросник MOS SF-36 состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Шкалы группируются в два показателя: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья. Составляющие шкалы физического компонента здоровья: физическое функционирование (PF Physical Functioning); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP Role-Physical Functioning); интенсивность боли (BP Bodily pain); общее состояние здоровья (GH General Health). Психологический компонент здоровья составляет психическое здоровье (SF Social Functioning); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE Role-Emotional); социальное функционирование (MH Mental Health); жизненная активность (VT Vitality).

Шкала физического функционирования отражает степень ограничения физического состояния при выполнении различных физических нагрузок. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

Шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, отражает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность. Снижение показателей по этой шкале свидетельствуют о снижении повседневной активности за счет физического состояния пациента.

По шкале интенсивности боли оценивали ограничение активности пациента из-за боли, ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью.

Снижение показателей по шкале общего состояния здоровья отражает состояние здоровья на настоящий момент и перспективы лечения.

Жизненная активность подразумевает ощущение себя полным сил и энергии. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

По шкале социального функционирования определяется степень ограничения социальной активности в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, предполагает оценку степени выполнения повседневной деятельности, которой мешает эмоциональное состояние. Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

Психическое здоровье характеризует наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных и тревожных переживаний.

После проведения шкалирования результаты исследования с помощью опросника MOS- SF-36 выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника MOS- SF-36, тем лучше показатель КЖ [98].

2.2.4. Лабораторная диагностика.

У всех обследуемых женщин исследовались следующие биохимические показатели: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ с помощью биохимического автоматического анализатора HUMASTAR 600 (Германия «Human GmbH»), гормональные показатели - ФСГ и ТТГ.

Концентрацию ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле Friedewald W.T. (1972): $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$. Расчет индекса атерогенности (ИА) проводили по формуле А.И. Климова (1977): $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ [70].

За целевой уровень общего холестерина и ХС ЛПНП принимались значения $< 5,0$ ммоль/л и $< 3,0$ ммоль/л соответственно [113].

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали формулу Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault).

Всем проводили исследование анализа мочи, общего анализа крови.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на ультразвуковом сканере экспертного класса PhillipsHD11X (Голландия).

2.3. Методики лечения.

42 пациентки с МС получали комплекс метаболической и нейропротективной терапии, включающий в себя милдронат (мельдоний) 100 мг (5,0 мл) внутривенно струйно и кортексин 10 мг (2,0 мл) внутримышечно. Инъекционный курс милдроната и кортексина проводился в течение 10 дней.

Курс лечения испытываемые переносили хорошо, осложнений зарегистрировано не было.

Пациенты с артериальной гипертонией ($n= 39$) принимали препараты иАПФ: эналаприл 10-20 мг в сутки, у 3 человек дополнительно применялся индапамид.

Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 27 женщин, которые получали метформин в дозе 1700 -2000 мг в сутки.

Гиполипидемическую терапию в виде аторвастатина 10 мг принимали 5 женщин, их показатели липидного спектра в расчет не принимались.

Данная терапия в течение периода наблюдения не менялась.

2.4. Статистическая обработка.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с рекомендациями С.Гланца (1999), при помощи статистического пакета BIOSTAT, а также StatSoftStatistika 7.0 и MicrosoftExcel 7.0 для WindowsXP, на компьютере модели SamsungNotebookNP-N220 [30, 34, 75, 89, 120]. Изучаемые количественные признаки представлены в работе в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение. Для выявления существования различий в нескольких группах из непараметрических методов использовался критерий Манна-Уитни, из параметрических t -критерий Стьюдента. Минимальный уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

Вилкоксон.

Для установления взаимосвязи признаков применяли корреляционный анализ с использованием критерия коэффициент ранговой корреляции Спирмена, вычисляли коэффициент корреляции (r). Различия значений и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$ [30, 34, 75, 89, 120].

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКИЕ, ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

3.1 Клиническая характеристика неврологических жалоб и вегетативных функций.

Пациенты 1 группы (женщины с ФМС и МП) предъявляли жалобы на несистемное головокружение, возникающее при перемене положения тела (12 наблюдений); головные боли пульсирующего характера в теменных, височных областях на фоне подъема АД наблюдались практически у всех испытуемых (18 наблюдений); головные боли напряжения, давящего, сжимающего характера, связанные с психоэмоциональной нагрузкой и перенапряжением наблюдались у 20 женщин (табл.3.1). Пациенток беспокоили рассеянность и невнимательность, раздражительность и колебания настроения (18 наблюдений); вспыльчивость, снижение памяти и работоспособности (15 наблюдений), повышенная утомляемость (12 наблюдений). Все пациентки предъявляли жалобы на чувство приливов и жара (20 наблюдений), сердцебиение и чувство замирания сердца (16 наблюдений), повышенную тревожность (18 наблюдений).

Пациентки из второй группы (женщины с МС и хирургической менопаузой) также предъявляли жалобы на головные боли сосудистого характера (14 наблюдений), головные боли напряжения (20 наблюдений), головокружение несистемного характера (15 наблюдений). Значительно выраженный астенический синдром в виде слабости, утомляемости, снижения работоспособности (15 наблюдений), снижение памяти (14 наблюдений). Тревожно - депрессивный синдром в виде снижения настроения, повышенного уровня тревоги в 18 наблюдениях.

Раздражительность, сердцебиение и чувство жара и приливов отмечались у 16 пациенток; чувство замирания – у 10 пациенток.

Таблица 3.1

Представленность жалоб пациенток первой и второй групп

Жалобы	Группа 1(n = 20) Число случаев(%)	Группа 2(n =20) Число случаев(%)
Несистемное головокружение	12 (60%)	15 (75%)
Периодич. головные боли	18 (90%)	20 (100%)
Слабость	12 (60%)	15 (75%)
Общая утомляемость	12 (60%)	15 (75%)
Снижение работоспособн.	15 (75%)	15 (75%)
Снижения памяти	15 (75%)	14 (70%)
Раздражительность	18 (90%)	16 (80%)
Снижение настроения	18 (90%)	18 (90%)
Тревога	18 (90%)	18 (90%)
Сердцебиение	16 (80%)	16 (80%)
Чувство замирания сердца	16 (80%)	10 (50%)
Чувство приливов, жара	20 (100%)	16 (80%)

Пациентки 3 контрольной группы (женщины без МС в менопаузе) также предъявляли жалобы на периодические головные боли, головокружение несистемного характера в 6 наблюдениях.

У испытуемых всех групп подробно изучался неврологический статус. В первой группе выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика в виде неустойчивость при проведении координаторных проб (18 наблюдений), равномерного оживления сухожильных и периостальных рефлексов (16 наблюдений), тремора кончиков пальцев рук (12 наблюдений). Очаговая неврологическая симптоматика не выявлялась.

Для определения характера вегетативных нарушений и степени их выраженности у обследованных всех 3 групп определяли исходный вегетативный тонус (ИВТ). Исходный вегетативный тонус различных функциональных систем не был однороден (рис.3.1).. У пациентов 1 группы преимущественно выявлялись симпатические влияния вегетативной нервной системы (16 наблюдений), парасимпатические влияния встречались реже (4 наблюдения). Вегетативного равновесия не выявлено.

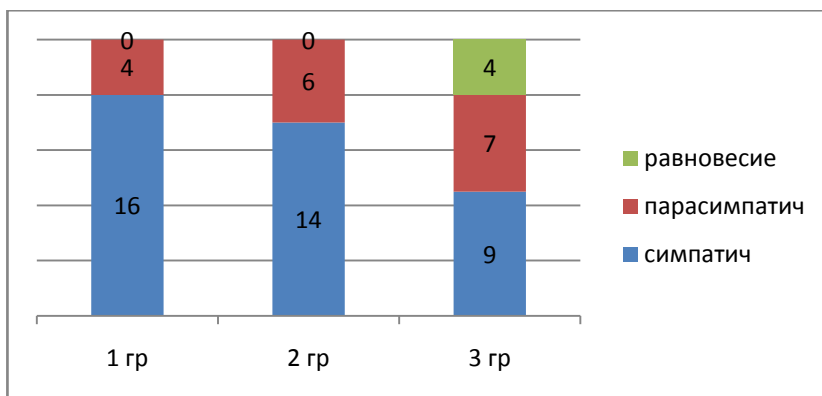


Рисунок 3.1. Исходный вегетативный тонус в группах.

Симпатикотония проявлялась непереносимостью жары и душных помещений (90%), белым и розовым дермографизмом (45%), наличием ознобopodobного гиперкинеза (40%), повышением жажды и аппетита (90%), полиурией (75%), беспокойным сном (60%). О проявлениях симпатических реакций в периферической крови судили по увеличению количества эритроцитов (25%), ускорению СОЭ (30%).

Эрготропные влияния проявлялись личностными особенностями в виде вспыльчивости, повышенной чувствительности к боли, рассеянности, повышенной физической активности в 70% наблюдений.

Парасимпатикотония характеризовалась склонностью к полноте (100% наблюдений), покраснением кожных покровов, выделением жидкого пота, болями в эпигастральной области, непереносимостью холода, ощущением зябкости, снижением физической активности, повышенной сонливостью в

30% наблюдений. Трофотропные влияния в психической сфере проявлялись внимательностью, в реакциях крови – лимфоцитозом, эозинофилезом (25%).

У 14 больных (70% наблюдений) 2 группы также преобладали симпатические влияния, которые выявлялись при изучении кожных и аллергических проявлений (75% наблюдений), лимфоидной ткани (70% наблюдений), системы пищеварения (65% наблюдений). Парасимпатические влияния во второй группе наблюдались за счет глазных показателей (95% наблюдений), массы тела (100% наблюдений), показателей терморегуляции (70% наблюдений).

В 3 группе у 9 испытуемых (45% наблюдений) преобладали симпатические, у 7 испытуемых (35% наблюдений) – парасимпатические влияния, у 4 испытуемых (20% наблюдений) выявлялось вегетативное равновесие.

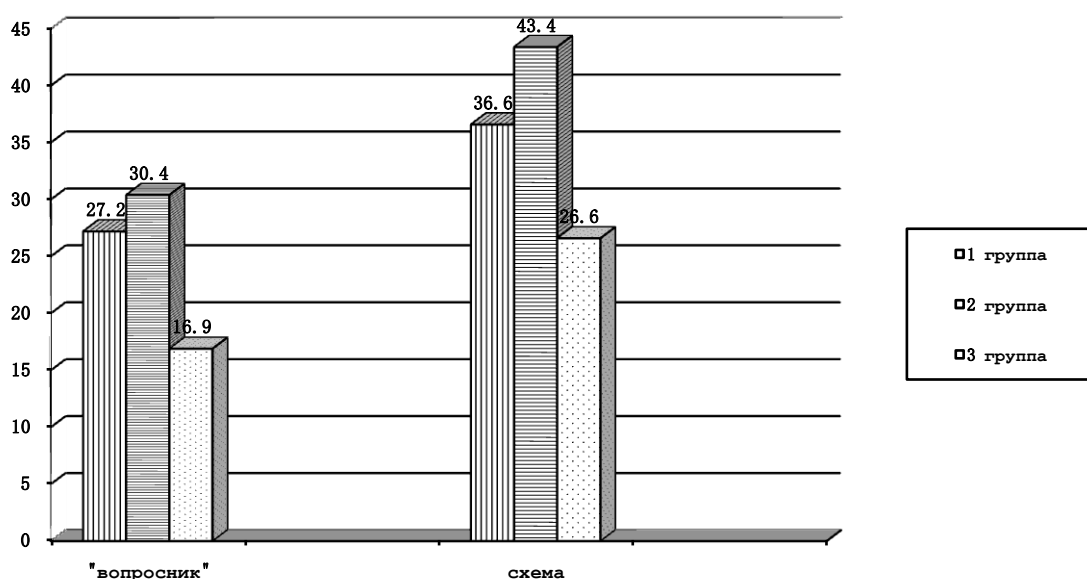


Рис. 3.2. Показатели вегетативного статуса больных 1, 2 и 3 групп.

У пациенток обеих групп выявлялись признаки вегетативных нарушений, так как средний балл по «Вопроснику...» превышал 15 баллов, по «Схеме...» - 25 баллов. У больных 1 группы уровень вегетативных расстройств по «Вопроснику...» составил 27.20 ± 7.21 балла, по «Схеме...» 36.60 ± 8.77 баллов (рис.3.2.). У пациентов 2 группы уровень вегетативных

расстройств по «Вопроснику...» равнялся 30.45 ± 7.02 баллов, по «Схеме...» - 43.45 ± 6.67 баллов. У испытуемых 3 группы выявлен низкий уровень вегетативных расстройств: по «Вопроснику...» - составил 16.90 ± 6.21 балл, по «Схеме...» - 26.60 ± 8.77 баллов. Отмечались достоверные различия показателей пациентов 1 и 3 групп, 2 и 3 групп по баллам «Вопросника...» и «Схемы...», также между пациентами 1 и 2 групп по баллам «Схемы...».

В ходе исследования был оценен вегетативный гомеостаз, в частности вегетативный индекс Кердо, характеризующий исходный вегетативный тонус (ИВТ). В 1 и 2 группах индекс Кердо имел отрицательные значения, а в группе сравнения - положительные значения. Так, у испытуемых 1 группы он равен - 9.55 ± 9.02 , у пациенток 2 группы - 5.5 ± 9.24 . Отрицательные значения индекса Кердо свидетельствуют о повышении парасимпатических влияний. В группе пациенток без ожирения индекс Кердо равнялся 23.55 ± 4.94 . Значения индекса Кердо незначительно отличались у пациенток 1 и 2 групп между собой, но достоверно по сравнению с практически здоровыми женщинами в менопаузе. При внутригрупповом анализе между 1 и 2 групп и подгруппами А и В достоверных различий не получено.

Таким образом, у обследованных пациенток 1 и 2 групп индекс Кердо был достоверно ниже, чем в группе женщин без ожирения, что можно объяснить неудовлетворительной адаптацией пациенток, имеющих метаболические нарушения, снижением резервных возможностей приспособления. При сравнении индекса Кердо в подгруппах 1 и 2 групп достоверных различий не получено.

При оценке состояния межсистемных отношений сердечно - сосудистой и дыхательной системы использовался коэффициент Хильдебранта, который в первой группе составили 4.72 ± 0.56 , во второй - 4.62 ± 0.33 ; третьей - 4.41 ± 0.54 . При внутригрупповом анализе между группами 1 и 2, подгруппами А и В достоверных различий не получено. Таким образом, во всех группах коэффициент Хильдебранта был в пределах

нормы и межсистемные отношения сохранялись правильные, однако у женщин без ожирения он имел низконормальный характер.

Для оценки вегетативной реактивности (ВР), то есть тех вегетативных сдвигов, которые возникают в ответ на возмущающие пробы, воздействующие на организм в состоянии покоя, использовался глазосердечный рефлекс Даньини-Ашнера.

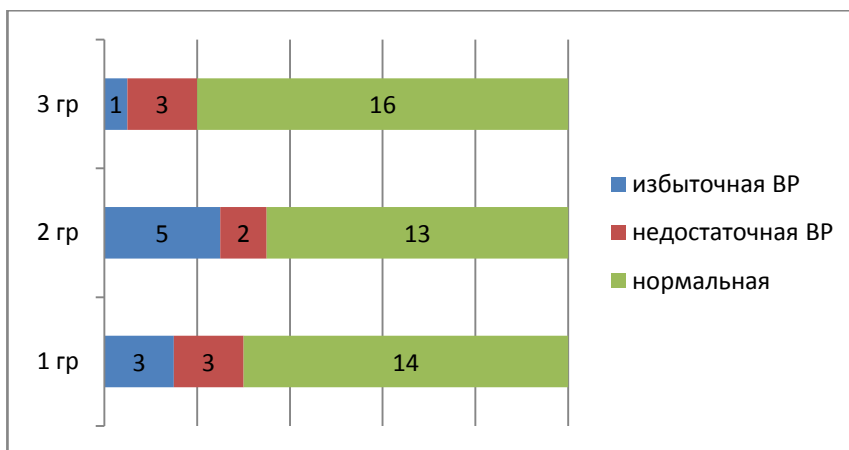


Рисунок 3.3. Показатели вегетативной реактивности по группам.

Нормальная вегетативная реактивность оказалась преобладающей во всех трех группах: у 14 больных 1 группы, 13 больных 2 группы и 17 женщин 3 группы (рис 3.3.). Избыточная ВР наблюдалась: в первой группе пациенток с МС у 3 испытуемых, во второй группе – у 5 женщин; в группе практически здоровых – регистрировалась у одной женщины. Недостаточная ВР выявлена у 3 пациенток 1 группы, 2 пациенток – 2 группы и 3 женщин из 3 группы. Извращенная вегетативная реактивность не регистрировалась. В среднем замедлении ЧСС при проведении пробы в первой группе равнялось - 8.1 ± 3.11 , во второй группе – 8.35 ± 2.67 , в третьей группе – 7.45 ± 2.98 ударам в минуту. При внутригрупповом анализе отмечалось большее урежение ЧСС в 1А, чем в 1Б подгруппе – 9.0 ± 2.36 и 7.21 ± 2.61 ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, преобладающей во всех группах оказалась нормальная вегетативная реактивность; практически с одинаковой частотой в трех группах встречалась недостаточная ВР; избыточная ВР чаще, чем в других группах встречалась во второй группе, что свидетельствует о преобладании трофотропных влияний у женщин ПМС с хирургической МП.

Избыточное ВОД умственной деятельности было выявлено в первой группе у 14 женщин, во второй группе – у 13 женщин, в третьей группе – у 3 женщин. Избыточное ВОД положительных эмоций определено в первой группе у 13 испытуемых, во второй группе у 12 испытуемых, в третьей группе у 3 испытуемых. У значительной части обследуемых 1 и 2 групп (12 и 13 пациентов соответственно) выявлено избыточное вегетативное обеспечение отрицательных эмоций (рис. 3.4.).

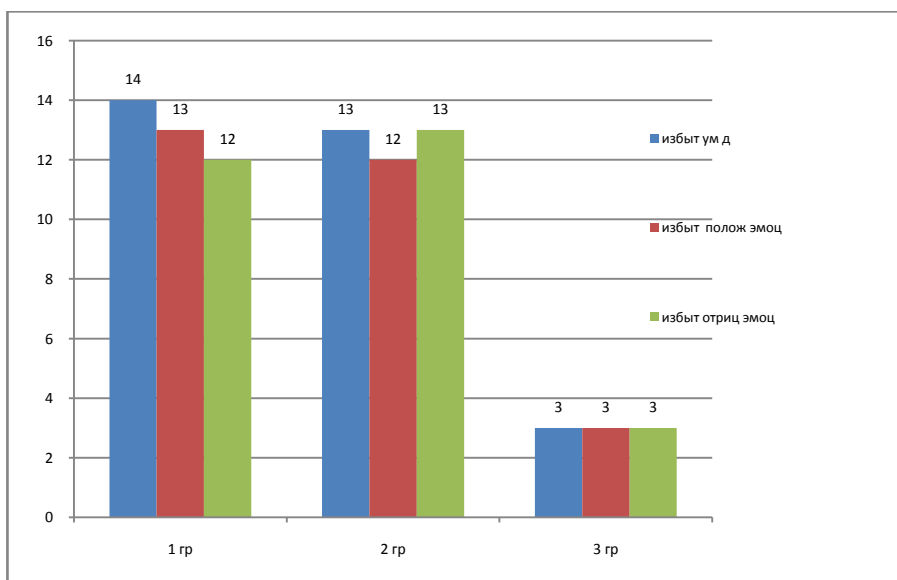


Рисунок 3.4. Распределение больных по вегетативному обеспечению умственной деятельности.

Таким образом, у большинства испытуемых с МС первой и второй группы зарегистрировано избыточное ВОД умственной деятельности 70% наблюдений и 65 % наблюдений соответственно; положительных (65% наблюдений и 60% наблюдений соответственно) и отрицательных эмоций

(60% наблюдений и 65% наблюдений соответственно). При внутригрупповом анализе 1 и 2 групп и подгруппами А и В достоверных различий не получено.

3.1. Вегетативная регуляция по данным вариационной кардиоинтервалографии

ВКИГ является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом многоконтурной и многоуровневой реакции системы регуляции кровообращением изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимальных для организма процессов адаптации, которые отражают адаптационную реакцию целостного организма. Данные ВКИГ в совокупности с другими клиническими и параклиническими методами обследования оказывают значительную помощь в регистрации начальных изменений здоровья у женщин с МС и разработке программы реабилитационных и профилактических мероприятий.

Анализ вариабельности сердечного ритма проводился 60 испытуемым. В первой группе (табл.3.2) показатели фоновой записи ВКИГ характеризуют преобладание симпатических влияний ВНС: высокие показатели АМо ($29.31 \pm 3.36\%$), ИН (184.5 ± 1293 усл.ед) и достоверно низкий Δx (0.13 ± 0.03 сек). Аналогичные изменения наблюдаются при умственной нагрузке (АМо $29.492 \pm .46\%$), ИН (206.4 ± 12.98 усл.ед) и Δx (0.16 ± 0.01 с). Вышеуказанные показатели значительно выше, чем в группе практически здоровых женщин в менопаузу. В результате проведенного анализа показателей ВКИГ у испытуемых первой группы выявлено значительное напряжение компенсаторных механизмов при фоновой записи, которое

усугубляется при проведении функциональных проб за счет симпатических влияний, достигая максимальных значений при обеспечении умственной деятельности.

Таблица 3.2.

Динамика показателей ВКИГ у испытуемых первой и третьей групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	Фон	Умственная нагрузка
Мо, сек		
Первая группа (n = 20)	0.61±0.02	0.52±0.03
Третья группа (n = 20)	0.83±0.04	0.71±0.03
p	p 1,3=0.03	p 1,3=0.01
АМо, %		
Первая группа (n = 20)	29.31±3.36	29.49±2.46
Третья группа (n = 20)	25.33±0.81	27.33±0.79
p	p1,3=0.05	p1,3=0,05
Δх, сек		
Первая группа (n = 20)	0.13±0.03	0.16±0.01
Третья группа (n = 20)	0.24±0.01	0.20±0.01
p	p1,3=0.00001	p1,3=0.00001
ИН, усл.ед.		
Первая группа (n = 20)	184.5±12.93	206.4±12.98
Третья группа (n = 20)	67.66±5.39	90.13±7.93
p	p1,3=0.00001	p1,3=0.00001

При анализе показателей ВКИГ второй группы (таблица 3.3) обращает на себя внимание исходно высокий уровень нарушения деятельности компенсаторных механизмов в фоновой записи по сравнению с 3 группой, что выражается в высоких значениях АМо (28.76±1.50%) и ИН (199.0±7.33). Умственная деятельность вызвала повышение относительно фона Амо до 29.26±2.65 % и ИН до 239.05±13.26 усл.ед.

Таблица 3.3

Показатели ВКИГ при умственной нагрузке во 2 и 3 группах (M±σ)

Показатели	Показатели фона	Умственная нагрузка
Мо, сек		
Вторая группа (n = 20)	0.60±0.16	0.54±0.04
Третья группа (n = 20)	0.83±0.04	0.71±0.03
p	p _{2,3} =0.001	p _{2,3} =0.001
АМо, %		
Вторая группа (n = 20)	28.76±1.50	29.26±2.65
Третья группа (n = 20)	25.33±0.81	27.33±0.79
p	p _{2,3} = 0.05	p _{2,3} =0.05
Δх		
Вторая группа (n = 20)	0.16±0.01	0.15±0.01
Третья группа (n = 20)	0.24±0.01	0.20±0.01
p	p _{2,3} =0.00001	p _{2,3} =0.00001
ИН		
Вторая группа (n = 20)	199.0±7.33	239.05±13.26
Третья группа (n = 20)	67.66±5.39	90.13±7.93
p	p _{2,3} =0.00001	p _{2,3} =0.00001

Вторая группа испытуемых характеризуется высоким уровнем функционирования центрального контура регуляции ритма сердца, при выполнении функциональных проб усилением активности симпатического отдела ВНС. Так, во второй группе также отмечается напряжение механизмов адаптации, усугубляющееся и сохраняющееся при проведении различных функциональных проб.

При внутригрупповом анализе между подгруппами А и В групп 1 и 2 достоверных различий не получено.

Резюме. Таким образом, по данным ВКИГ вегетативная регуляция у больных первой и второй групп нарушалась и характеризовалась высокой степенью напряжения адаптационно - компенсаторных механизмов, что проявлялось низким показателем Δx и высокими значениями АМо и ИН, но низким уровнем реагирования на функциональные пробы. Эти процессы были выражены у пациентов с наибольшими метаболическими сдвигами. При внутригрупповом анализе между А и В подгруппами 1 и 2 групп достоверных различий не получено. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма, выявляемые у испытуемых при ВКИГ, позволяют сделать вывод о наличии у них вегетативных изменений.

3.1. Состояние когнитивных функций

Всем испытуемым проводилось нейропсихологическое тестирование. При исследовании кратковременной слухоречевой памяти в первом задании женщины первой группы запоминали в среднем 16.85 ± 1.72 слов, при выполнении второго задания 13.9 ± 1.81 слов (табл. 3.4). Если при выполнении первого задания кратковременная слухоречевая память не нарушена у 2 (10%) испытуемых, то при выполнении второго задания этот вид памяти был изменен у всех обследуемых женщин.

Таблица 3.4.

Характеристика объема слухоречевой памяти в группах ($M \pm \sigma$)

Группы	Количество слов	Количество слогов
1 группа (n=20)	16.85 ± 1.72	13.91 ± 1.81
2 группа (n=20)	15.70 ± 1.72	12.06 ± 1.32
P	$P_{1,2} = 0.02$	$P_{1,2} = 0.0004$
3 группа (n=20)	20.15 ± 1.46	14.50 ± 1.39
p	$P_{1,3} = 0.00001$ $P_{2,3} = 0.00001$	$P_{1,3} = 0.12$ (H3) $P_{2,3} = 0.00001$

При выполнении теста на запоминание слов (1 задание) грубое снижение слухоречевой памяти выявлялось у 3, значительные нарушения - у 12, умеренные нарушения – у 3 больных первой группы. У 2 больных первой группы слухоречевая память в первой пробе была сохранена (рис.3.5).

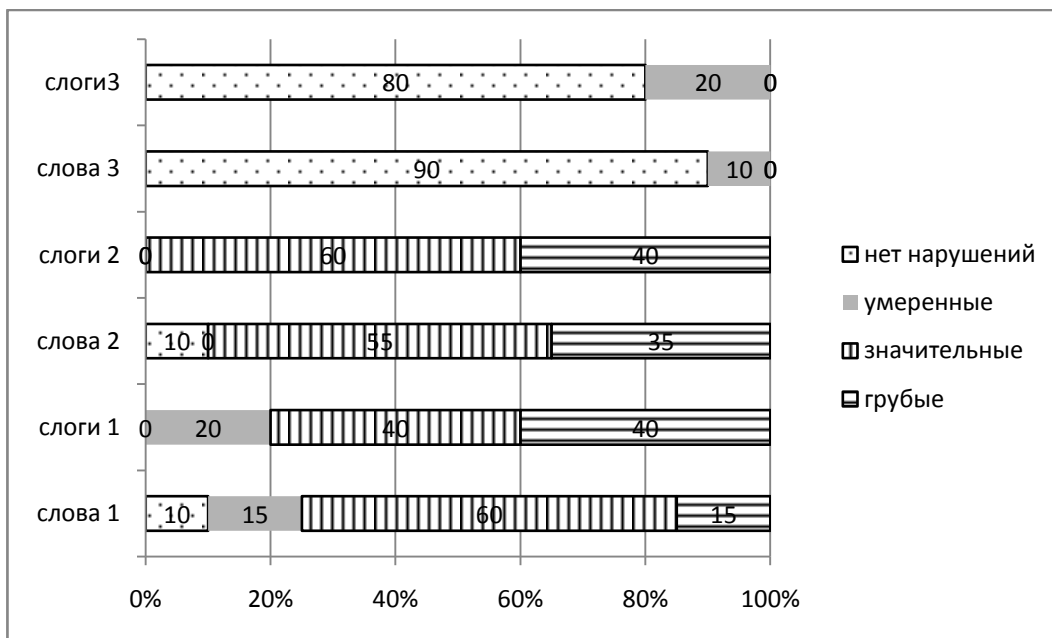


Рисунок 3.5. Характеристика слухоречевой памяти (слова и слоги) в группах

При выполнении второго задания (запоминание слогов) кратковременная слухоречевая память была снижена до значительной степени у 8 женщин; грубые нарушения встречались у 8 больных. Умеренное снижение слухоречевой памяти выявлено у 4 женщин.

Вторая группа пациенток с МС и хирургической менопаузе также состояла из 20 обследуемых. Объем слухоречевой памяти при выполнении первого задания равнялся 15.7 ± 1.72 слова и при выполнении второго задания – 12.06 ± 1.32 (таблица 3.4). Расстройство слухоречевой памяти при запоминании слов проявлялось грубым снижением – 7 наблюдений, значительным снижением – 11 наблюдений. Слухоречевая память не нарушена в первой пробе – у 2 пациенток. При запоминании слогов слухоречевая память грубо снижалась у 8 пациентов, умеренно – у 12 пациентов.

У испытуемых 3 группы (женщины в менопаузе без метаболических нарушений) кратковременная слухоречевая память на слова составила 20.15 ± 1.46 ; на слоги – 14.5 ± 1.39 ; кратковременная зрительная память – 5.7 ± 0.47 . ошибок при проведении этих проб испытуемые не допускали.

Таким образом, кратковременная слухоречевая память у пациенток первой группы была изменена практически у всех испытуемых в обеих пробах. У большинства женщин было выявлено значительное снижение кратковременной слухоречевой памяти, причем при проведении первой пробы оно преобладало, а при проведении второй пробы значительно возросла представленность грубых расстройств. При внутригрупповом анализе между подгруппами А и В в группе 1 достоверных различий не получено.

Сохранность кратковременной зрительной памяти у пациентов первой группы в пределах нормы выявлена у 4 женщин. Умеренное снижение зрительной памяти до 5 баллов наблюдалось у 11 женщин, значительное снижение (до 3-4 баллов) – у 4 женщин, грубое снижение – у одной женщины (рис. 3.6). Объем кратковременной зрительной памяти составил 4.3 ± 0.86 .

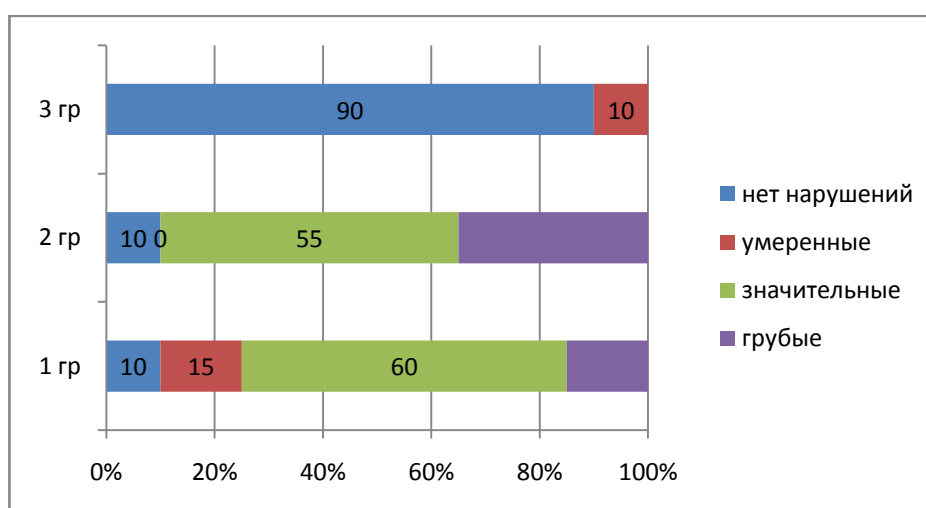


Рисунок 3.6. Характеристика нарушения кратковременной зрительной памяти.

Таким образом, преобладающим оказалось умеренное и грубое снижение кратковременной зрительной памяти, у большинства испытуемых кратковременная зрительная память истощалась к концу исследования.. Кратковременная зрительная память в виде истощения к концу пробы наблюдалась у 9 женщин, равномерное снижение – у 2 женщин, медленная «вработываемость» - у 5 испытуемых.

Среди больных второй группы зрительная память не изменена в 3 наблюдениях, умеренно снижена в 10 наблюдениях, значительно – в 6 наблюдениях, грубо – в одном наблюдении (рис. 3.6).

При анализе представленности нарушений зрительной памяти у больных 2 группы по сравнению с 1 группой отмечалось уменьшение количества пациентов без нарушений памяти; умеренное и грубое снижение встречалось практически одинаково у больных обеих групп; возрастало количество больных со значительно сниженной памятью. Обращает на себя внимание, что при однонаправленности изменений характеристик зрительной памяти в обеих группах, представленность значительного снижения памяти у пациентов в хирургической менопаузе с метаболическими нарушениями была выше, при сопоставимости объема зрительной памяти в обеих группах.

Преобладал механизм повышенного истощения зрительной памяти к концу выполнения пробы (9 наблюдений), реже встречались равномерное снижение (6 наблюдений) и медленная вработываемость (2 наблюдения).

Внутригрупповой анализ во второй группе при исследовании кратковременной зрительной памяти у пациенток с метаболическими нарушениями, имеющимися до менопаузы, показал достоверно худшие параметры – 4.50 ± 0.74 и 3.90 ± 0.73 соответственно.

При исследовании внимания по таблице Шульте у пациенток первой группы отмечались следующие результаты: при выполнении первого задания внимание сохранялось у 4 пациенток, незначительное нарушение внимания зафиксировано у 2 пациенток, значительное увеличение времени

при проведении первой пробы – в 14 наблюдениях при наличии ошибок в счете (7 наблюдений) и ошибок в цвете (9 наблюдений). Среднее время выполнения задания равнялось 62.65 ± 5.1 сек. Получены достоверные различия в первом задании по таблице Шульте в А и Б подгруппах – 59.5 ± 4.19 и 65.8 ± 3.91 соответственно у пациентов первой группы.

Среднее время выполнения второго задания составило 65.45 ± 4.78 сек., внимание сохранялось у 2 больных. Незначительное нарушение внимания наблюдалось у 2 испытуемых, значительное нарушение внимания - у 16 женщин с допуском ошибок в цвете (14 женщин) и счете (11 женщин). Кроме того, ухудшение качества и увеличения времени для выполнения задания по таблице Шульте, а также увеличения числа грубых изменений внимания к концу исследования отчетливо выявлялось у большинства испытуемых. Получены достоверные различия во втором задании у пациентов первой группы в подгруппах А и Б – 62.1 ± 3.38 сек и 68.8 ± 3.45 сек соответственно ($p < 0,05$). Качество выполнения заданий по таблице Шульте представлено в рисунке 3.7.

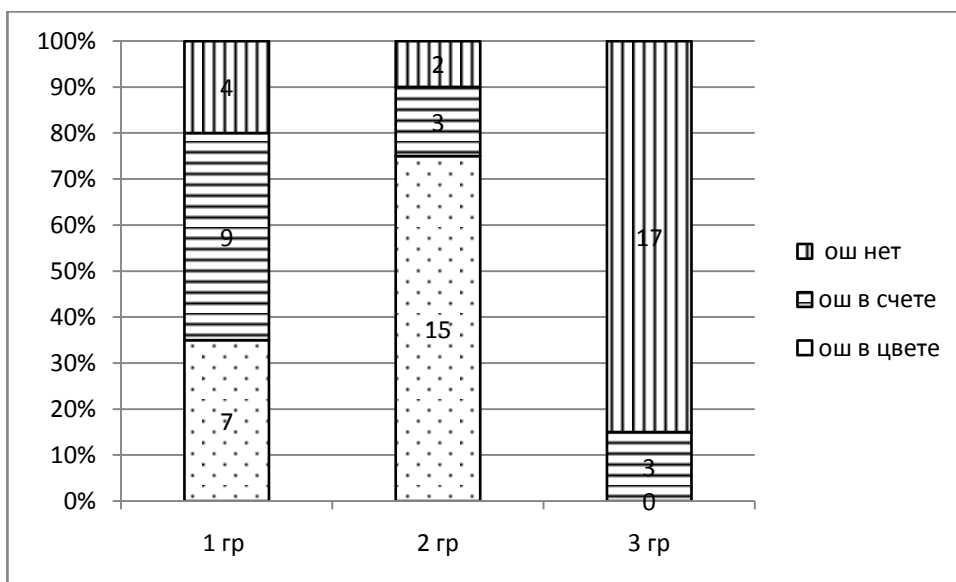


Рисунок 3.7. Качество выполнения 1 задания по таблице Шульте в группах

Внимание по таблице Шульте в первой пробе у пациенток второй группы не изменялось у 2 больных, незначительно снижалось – у 4 больных, значительно снижалось – у 14 больных. Регистрировались негрубые (3 наблюдения) и грубые (15 наблюдений) нарушения внимания. Среднее время выполнения первого задания по таблице Шульте пациентами второй группы составило 64.35 ± 5.27 сек, второго задания – 69.1 ± 5.06 . Во второй пробе выявлено значительное увеличение времени на выполнение задания в 15 наблюдениях с допуском ошибок в цвете (5 наблюдения) и счете (18 наблюдений). У всех пациентов внимание нарушалось во второй пробе.

Таким образом, значительное увеличение времени выполнения заданий по таблице Шульте и наличие ошибок свидетельствовало о быстром истощении внимания у обследуемых. При внутригрупповом анализе между А и В подгруппами 2 группы достоверных различий не получено.

При оценке внимания у женщин 3 группы по таблице Шульте в первой пробе среднее время составило 52.3 ± 4.11 сек при 3 негрубых ошибках; во второй пробе среднее время составило 53.01 ± 4.79 сек при 4 негрубых ошибках.

Таким образом, у женщин с МС выявлено снижение всех исследуемых познавательных функции, но более грубо кратковременная слухоречевая память и внимание.

3.4. Психометрическое тестирование

Анализ состояния эмоциональной сферы пациенток с постменопаузальными метаболическими нарушениями по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что 16 женщин (80%) на момент исследования страдали депрессией, коморбидной с тревогой, из них у 10 пациентов (50%) регистрировалась субклинически выраженная депрессия, у 6 больных (30%) – клинически выраженная депрессия (рис 3.8).

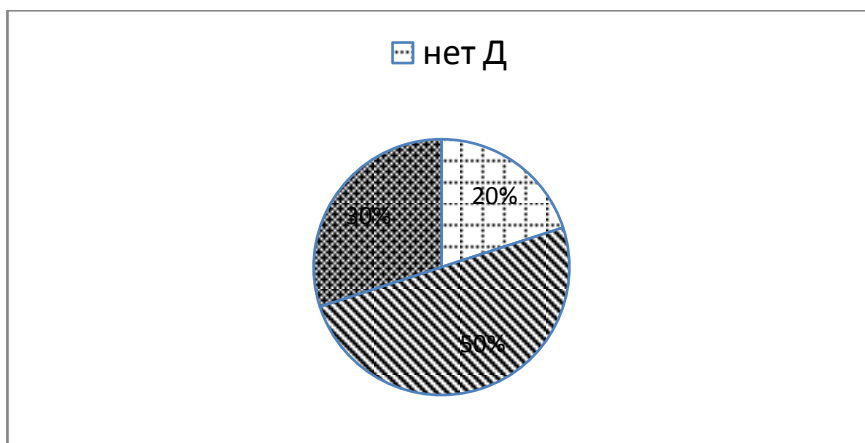


Рис. 3.8. Распределение больных 1 группы по степени выраженности депрессии (по шкале HADS).

У 20% женщин отсутствовали симптомы депрессии. Средний балл по шкале тревоги составил 14.55 ± 3.13 , по шкале депрессии HADS составил 8.75 ± 2.26 , что соответствует клинически выраженной тревоге и субклинически выраженной депрессии.

Во второй группе 18 больных (90%) на момент исследования показали наличие депрессии, коморбидной с тревогой, из них у 11 больных (55%) регистрировалась субклинически выраженная депрессия, у 7 больных (35%) – клинически выраженная депрессия. У 10% женщин отсутствовали симптомы депрессии (рис.3.9). Средний балл по шкале тревоги составил 17.05 ± 2.76 , по шкале депрессии HADS составил баллов 12.30 ± 2.68 , что соответствует клинически выраженным тревоге и депрессии. При внутригрупповом анализе между А и В подгруппами 2 группы достоверных различий не получено.

Анализ состояния эмоциональной сферы женщин в менопаузе без метаболических нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что у 12 женщин (60%) на момент исследования отсутствовали симптомы депрессии, у 8 женщин (40%) регистрировалась субклинически выраженная депрессия. Средний балл по шкале тревоги составил 3.30 ± 0.84 баллов, по шкале депрессии HADS составил 2.70 ± 0.82 баллов.

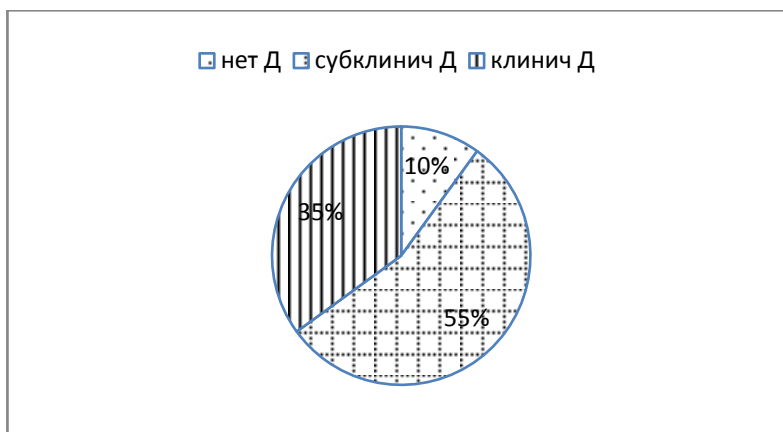
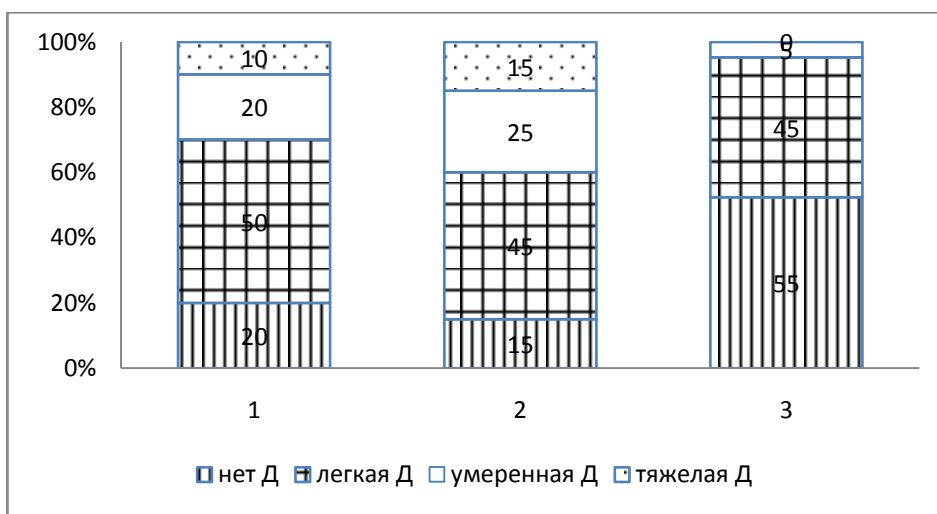


Рис. 3.9. Распределение больных второй группы по степени выраженности депрессии (по шкале HADS).

Таким образом, по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) изменения в эмоциональной сфере носили однонаправленный характер среди женщин 1 и 2 групп, но наиболее выраженные нарушения отмечались у пациенток в хирургической менопаузе (2 группа).

Результаты по опроснику депрессии Бека показали такие же результаты (рис.3.10).



Результаты по опроснику депрессии Бека показали такие же результаты (рис.3.10).

Среди пациентов первой группы у 4 больных (20%) отсутствовали симптомы депрессии, у 10 больных (50%) выявлялись признаки легкой депрессии, у 4 (20%) регистрировалась умеренная депрессия, у 2 пациентов

(10%) отмечались признаки тяжелой депрессии Средний балл составил 18.65 ± 2.89 , что соответствует легкой депрессии. Во второй группе по опроснику Бека у 3 больных (15%) симптомы депрессии отсутствовали; у 9 больных (45%) выявлена легкая депрессия, у 5 больных (25%) – умеренная и у 3 больных (15%) – тяжелая депрессия. Средний балл во второй группе составил 21.85 ± 3.13 , что соответствует умеренной депрессии.

При внутригрупповом анализе между А и Б подгруппами второй группы выявлены достоверные различия – 23.1 ± 2.17 и 20.6 ± 2.07 баллов соответственно.

Женщины 3 группы также тестировались по опроснику Бека со следующими результатами: нет депрессии – 11 испытуемых (55%), легкая депрессия – 8 испытуемых (40%), умеренная депрессия – 1 испытуемая (5%). Тяжелая депрессия у испытуемых 3 группы не зарегистрирована. Средний балл в третьей группе составил 6.8 ± 2.48 баллов.

Таким образом, при тестировании по опроснику депрессии Бека среди пациентов первой и второй групп преобладали больные с легкой депрессией (10 и 9 пациентов соответственно), реже выявлялись умеренная (4 и 5 пациентов соответственно) и тяжелая (2 и 3 пациента соответственно) депрессия, малый процент составили больные без признаков депрессии (20% и 15% соответственно). В третьей группе наоборот, подавляющее большинство составили испытуемые без признаков депрессии (55% наблюдений), либо с легкой депрессией (40% наблюдений) и не встречалась тяжелая депрессия. Достоверно отличался средний балл между пациентами первых двух групп и третьей группой.

При проведении тестирования на уровень тревожности по тесту Спилбергера – Ханина у пациенток 1 группы среднее значение реактивной тревожности (РТ) составило 36.05 ± 6.47 баллов, что относится к умеренному уровню тревожности (31 – 45 баллов). У больных второй группы отмечался также умеренный уровень тревожности, составив 35.85 ± 3.92 баллов. У женщин 3 группы выявлен достоверно низкий уровень реактивной

тревожности по сравнению с пациентами 1 и 2 групп и составил 11.35 ± 2.57 баллов (низкая тревожность).

У женщин первой группы низкая реактивная тревожность не выявлена, умеренная тревожность определялась у 16 больных (80%), высокая тревожность – у 4 больных (20%). У женщин второй группы также не встречался низкий уровень реактивной тревожности, умеренная тревожность регистрировалась у 18 пациентов (90%), высокая тревожность – у 2 пациентов (10%). В третьей группе преобладали испытуемые с низким уровнем тревожности – 12 наблюдений (60%), реже встречался умеренный уровень – 8 наблюдений (40%), высокий уровень тревожности у больных этой группы не выявлен.

Личностная тревожность по шкале Спилбергера – Ханина среди пациентов первой группы составила 22.25 ± 3.05 , второй группы – 25.25 ± 5.33 , третьей – 10.92 ± 2.42 балла, что соответствует низкой личностной тревожности

У 14 пациентов (70%) первой группы регистрировалась умеренная личностная тревожность, у 6 пациентов (30%) – высокая. При внутригрупповом анализе между А и Б подгруппами не выявлены достоверные различия.

Во второй группе умеренная личностная тревожность выявлена у 16 больных (80%), высокая – у 4 больных (20%). Средний балл во второй группе составил 21.85 ± 3.13 , что соответствует умеренной депрессии. При внутригрупповом анализе между А и Б подгруппами второй группы выявлены достоверные различия, что составило 39.5 ± 5.89 и 35.6 ± 5.49 баллов соответственно.

В третьей группе преобладал низкий уровень личностной тревожности – 14 наблюдений (70%), реже встречался умеренный уровень – 6 наблюдений (30%). Высокий уровень личностной тревожности у пациентов третьей группы также не зарегистрирован.

Таким образом, у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями преобладал низкий уровень личностной и умеренный уровень реактивной тревожности. У женщин в менопаузе без метаболических нарушений преобладал низкий уровень тревожности, при отсутствии представленности высокого и среднего.

ГЛАВА 4. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

4.1. Антропометрические и лабораторные показатели у женщин в постменопаузальном периоде

Основные характеристики 60 женщин представлены в таблице 4.1.

Таблица 4. 1.

Возрастные характеристики по группам ($M \pm \sigma$).

Показатели	Группа 1 N=20	Группа 2 N=20	Группа 3 N=20	P<0,05
Возраст (лет)	58,75±4,19	57,25±5,64	54,45±6,19	P1,3= 0,007
Возраст наступления МП	51,5 ±1,57	49,2±1,70	49,7±0,89	нз
Продолжительность МП (лет)	7,25±2,6	8,05±3,9	4,95±2,55	нз
ФСГ мЕд/л	55,09 ±13,19	60,11±13,63	63,99±12,93	нз

Женщины группы с физиологической МП и МС были несколько старше, чем в двух других, но возраст наступления МП и продолжительность ПМС не различалась по группам.

Длительность ПМС была сравнима по группам (рис. 4.1). Около трети женщин имели продолжительность периода постМП от 5 до 10 лет, а половина – до 5 лет.

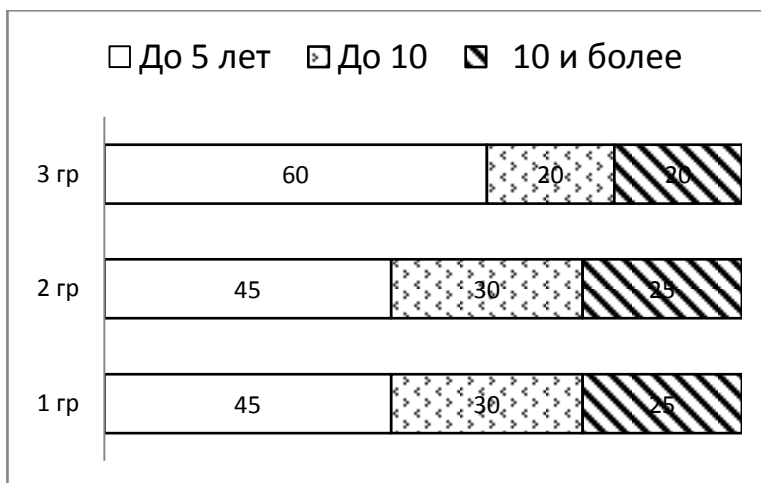


Рис. 4.1. Распределение женщин по длительности постменопаузального периода.

Несмотря на равную длительность МП, степень тяжести КС достоверно различалась. Женщины 3 группы были несколько моложе, и продолжительность ПМС была поменьше, КС представлен был в основном легкой степенью (рис. 4.2.).

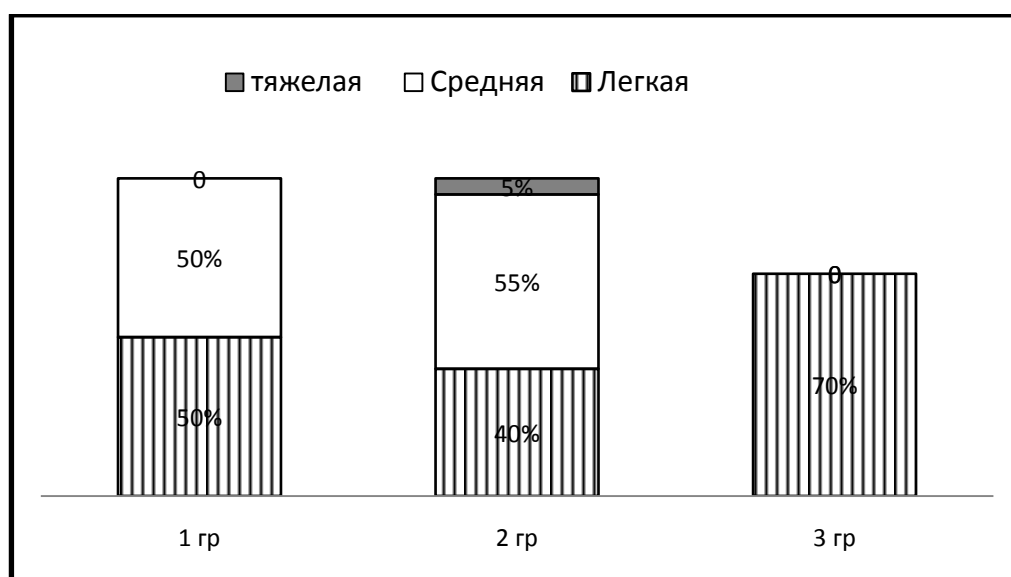


Рисунок 4.2. Распределение женщин по степени тяжести климактерического синдрома в группах.

Наибольший балл по тяжести КС был в группе хирургической МП и МС ($39,05 \pm 12,224$) против физиологической МП и МС ($31,35 \pm 11,29$; p1-

2=0,0226) и тем более по сравнению с физиологической МП с нормальной массой тела (15,55±7,63; p1-3, p2-3 =0,0001). Очевидно, что женщины с МС имели большую степень тяжести КС, чем с нормальной массой тела. Баллы тяжести КС коррелировали с уровнем ФСГ (r=0.45; p<0.05).

Сравнение антропометрических характеристик по группам показало, что группа с хирургическим ПМС отличались большим весом, большей выраженностью абдоминального ожирения по ИМТ и индекса ОТ/ОБ (табл.3.2).

Таблица 4.2.

Антропометрические характеристики по группам (M±σ).

Показатель и	Группа 1 N=20	Группа 2 N=20	Группа 3 N=20	P
Вес кг	86,6±10,51	95,50±12,9	68,25±6,13	P1,2=0.0108 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
Рост см	167,50±4,47	163,25±3,51	164,95±5,34	P1,2=0.0009
ОТ см	93,4±5,66	98,8±9,02	73,8±5,78	P1,2=0.0146 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
ОТ/ОБ ед	0,87 ±0,02	0,89±0,01	0,76±0,05	P1,2=0.0159 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
ИМТ кг/м ²	30,81±2,99	35,82±4,59	25,070±1,66	P1,2=0.0001 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001

Значения ИМТ достоверно коррелировали с возрастом наступления МП (r=0.51; p<0.05), с ОТ (r=0.51; p<0.05).

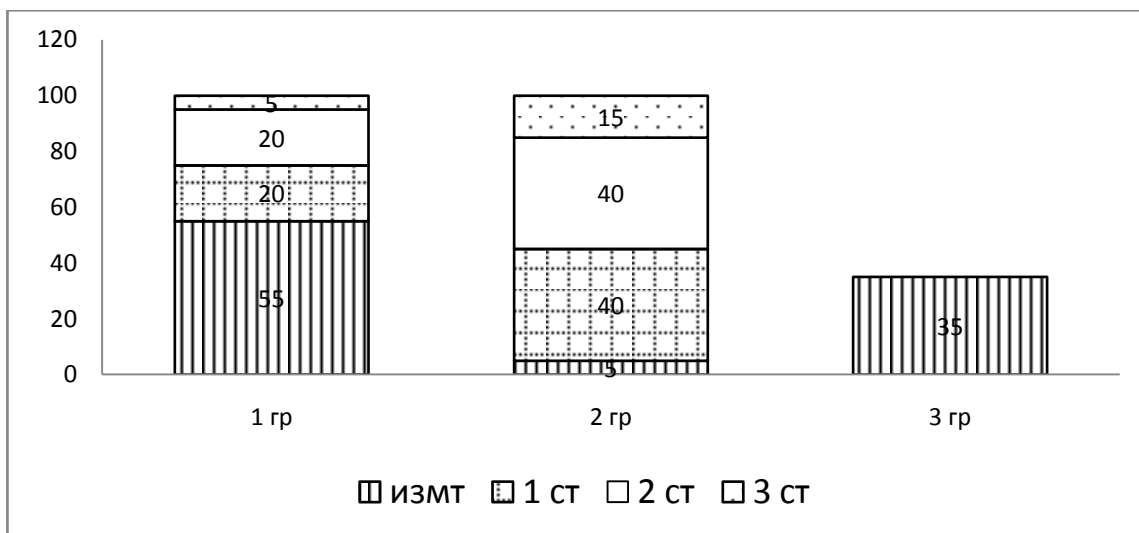


Рис. 4.3. Распределение женщин по степени ожирения в группах.

Распределив женщин по степени ожирения, стало очевидным, что женщины с хирургическим ПМС в 2 раза чаще имели ИМТ более 30 кг/м² и 35 кг/м². Кроме того 3 человека имели морбидное ожирение (ИМТ более 40 кг/м²). Таким образом, у женщин с ПМС тяжесть проявления КС зависела от степени ожирения и была наибольшей в группе с хирургической МП.

При дополнительном обследовании у 38% больных выявлен субклинический гипотиреоз, с практически равной частотой: 8 человек в 1-ой группе и 7 женщин во 2-ой (рис 3.4). Во 2-ой группе найдена связь величины ИМТ с уровнем ТТГ ($r=0,58$; $p<0.05$).

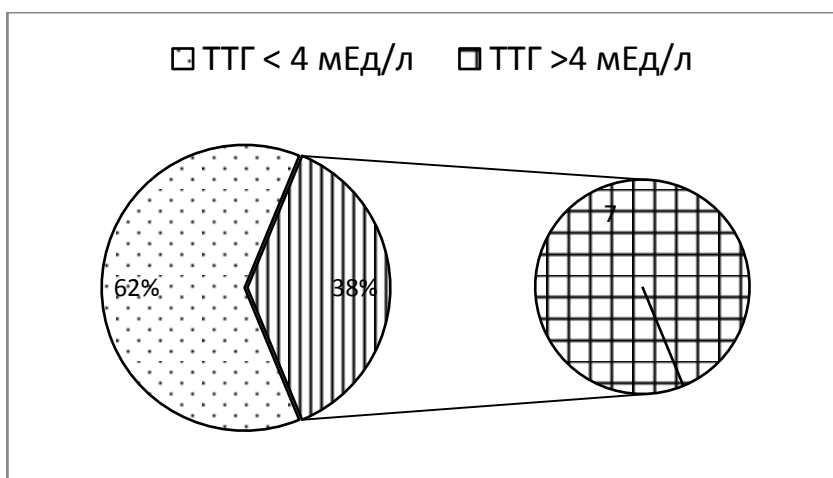


Рисунок 4.4. Распределение женщин с гипотиреозом по группам.

Основные метаболические и гормональные лабораторные показатели представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Метаболические и гормональные показатели в группах ($M \pm \sigma$).

	1 группа N=20	2 группа N=20	3 группа N=20	P<0.05
САД мм рт ст	147,55±8,15	155,3±10,49	127,65±7,73	P1,2=0.0065 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
ДАД мм рт ст	84,15±9,53	89,50±6,45	73,95±9,34	P1,2=0.0223 P1,3=0.0008 P2,3=0.0001
ХС ммоль/л	5,92±0,86	6,24±0,78	5,28±0,23	P2,3=0.0001
ХСЛПНП ммоль/л	3,45±0,82	3,99±1,36	2,86±0,24	P1,2=0.085 P1,3=0.001 P2,3=0.0001
ТГ ммоль/л	2,42±0,50	2,43±0,55	1,51±0,13	P1,3=0.001 P2,3=0.0001
ХС ЛПВП ммоль/л	1,38±0,5	1,45±0,58	1,84±0,07	P1,3=0.001 P2,3=0.024
ИА	3,7±1,2	3,8±1,4	1,82±0,26	P1,3=0.001 P2,3=0.024
Глюкоза ммоль/л	6,8 ±0,7	7,58±0,75	4,87±0,68	P1,2=0.0008 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
ТТГ мЕд/л	3,51±0,74	3,84±0,51	2,65±0,15	P1,2=0.0531 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001

При анализе липидного спектра, гликемии, параметров АД было очевидным, что показатели в пределах референтных значений нормы определялись в группе физиологической МП без ожирения (табл. 4.3.). Женщины с хирургической МП и МС имели более высокое АД систолическое и диастолическое, гиперхолестеринемию и гипергликемию не только относительно 3 группы, но и пациенток с физиологической МП и МС.

При оценке суммарного 10-летнего риска ишемических событий по опроснику PROCAM - высокий риск (более 20%) определен у 13 женщин, причем только одна принадлежала к 3-ей группе (рис.4.5). Низкий риск (до 20%) определялся у 13 женщин в 1 и 2 группах и 19 пациенток в 3-ей ($p < 0.05$).

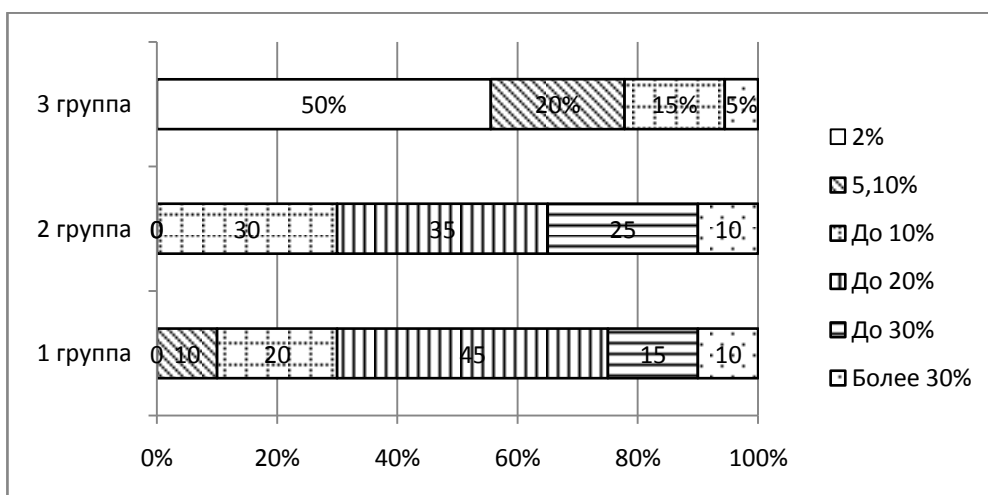


Рисунок 4.5. Распределение женщин по сердечно - сосудистому риску по опроснику PROCAM

Следовательно, у 32,5% женщин с МС в ПМП имели высокий риск сосудистых событий и только 5% женщин в МП, но с нормальной массой тела. В этой же группе у 14 женщин определен крайне низкий риск – 5% и менее.

В группе женщин с хирургической МП и МС значения трансаминаз, билирубина, креатинин были несколько выше нормативных значений и значимо превышали показатели 1 и 3 групп (табл.4.4.).

Таблица 4.4

Основные лабораторные показатели в группах (M±σ).

Показатели	Группа 1 N=20	Группа 2 N=20	Группа 3 N=20	p
АЛТ	30,4±8,17	37,1±5,63	19,15±0,39	P1,2=0.0022 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
АСТ	40,75±9,21	47,05±7,16	26,50±0,68	P1,2=0.0103 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
Билирубин мкмоль/л	17,54±4,02	21,83±4,19	13,32±0,61	P1,2=0.001 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
Креатинин мкмоль/л	111,75±13,87	123,85±12,68	82,20±1,93	P1,2=0.0032 P1,3=0.0001 P2,3=0.0001
СКФ мл/мин/1,73 м ²	66,84±14,31	66,73±10,46	74,825±2,96	P1,3=0.0375 P2,3=0.0192
Эритроциты *10 ¹²	4,58±0,63	4,33±0,71	4,44±0,10	нз
Нв г/л	121,15±8,32	116,9±9,15	128,55±1,36	P1,3=0.0014 P2,3=0.0001

В этой же группе найдена связь величины ИМТ с уровнем АЛТ (r=0.65; p<0.05); АСТ (r=0.65; p<0.05), билирубина (r=0.64; p<0.05), ТТГ

($r=0,58$; $p<0.05$). Эту связь можно объяснить большей выраженностью стеатогепатоза у женщин с менопаузальным МС.

В 1 группе и 2 группах женщин найдена прямая связь ИМТ с СКФ ($r=0.78$; $p<0.05$; $r=0.66$; $p<0.05$; соответственно), уровнем билирубина ($r=0.50$; $p<0.05$; $r=0.66$; $p<0.05$), соответственно).

Отмечено снижение показателя СКФ в целом и по группам, при том, что у женщин не было анамнеза заболеваний почек и уровень креатинина не превышал нормальные значения.

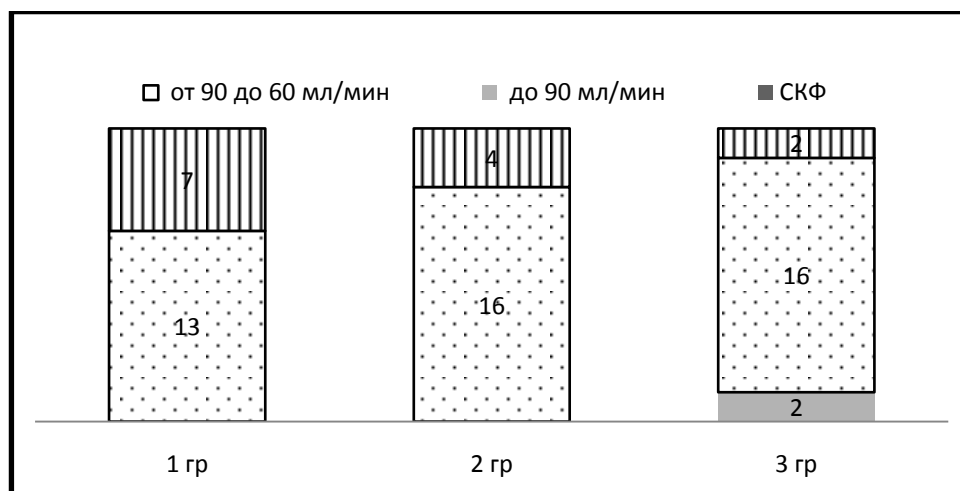


Рисунок 4.6. Распределение женщин по уровню СКФ.

При распределении женщин в группах по СКФ выявлено умеренное снижение показателя (от 90 до 60 мл/мин/1,73 кв.м) у большинства пациентов во всех группах (рис.3.6). Однако обращает внимание, что выявляется и значительное снижение СКФ у женщин в ПМП от 35% в 1 группе до 10% в 3ей. Показатели СКФ и гемоглобина достоверно ниже в группе с хирургической МП. В этой группе найдена отрицательная связь СКФ с количеством эритроцитов ($r= -0.74$; $p<0.05$).

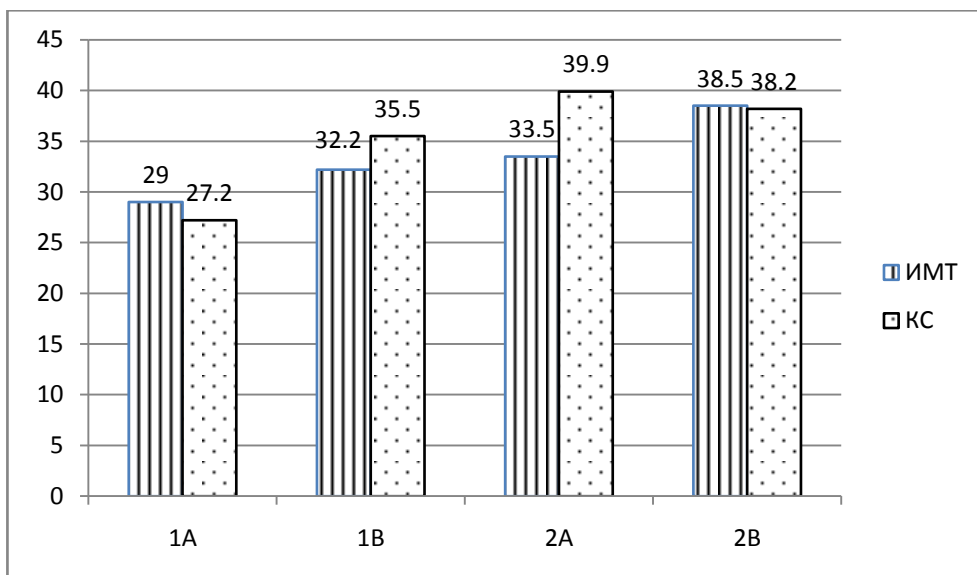


Рисунок 4.7. Величина ИМТ и баллы тяжести климактерического синдрома в подгруппах.

При анализе данных в подгруппах наличия МС до менопаузы (В) и после нее (А), сохраняются наибольшие значения ИМТ и тяжести КС в группах с хирургической менопаузой (рис. 4.7). Степень абдоминального ожирения была выше среди женщин в группе 2А, с наличием ожирения до гистерэктомии (рис.4.8).

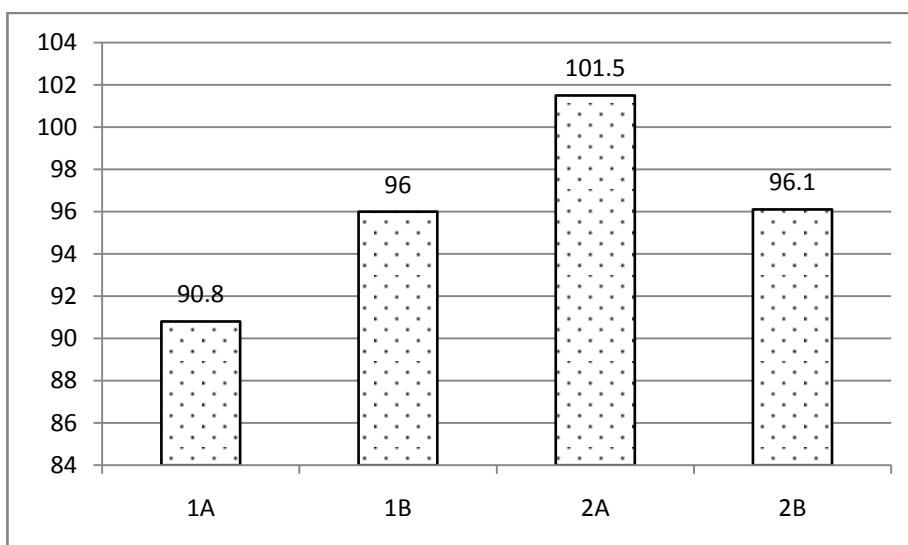


Рисунок 4.8. Окружность талии в подгруппах

Анализ суммарного 10-летнего риска ишемических событий по подгруппам, также определен у женщин после хирургической МП,

практически вне зависимости от времени наступления метаболического синдрома (рис. 4.9).

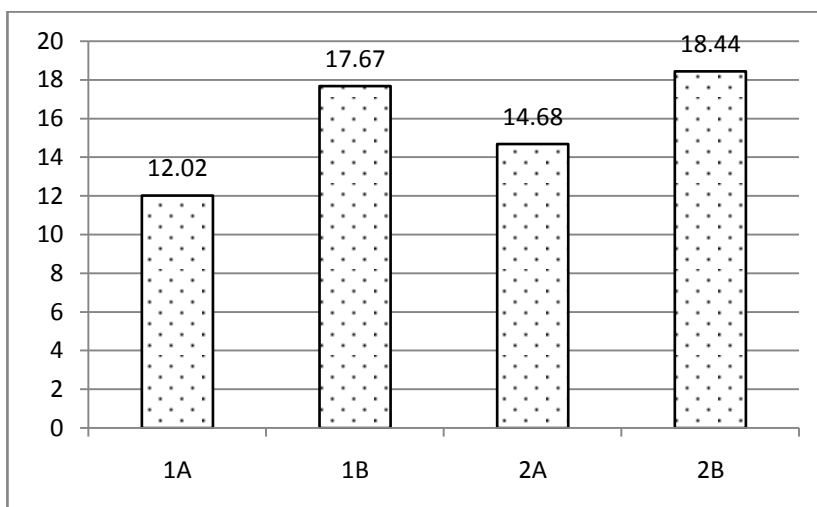


Рисунок 4.9. Балл риска сосудистых событий по шкале PROCAM по подгруппам.

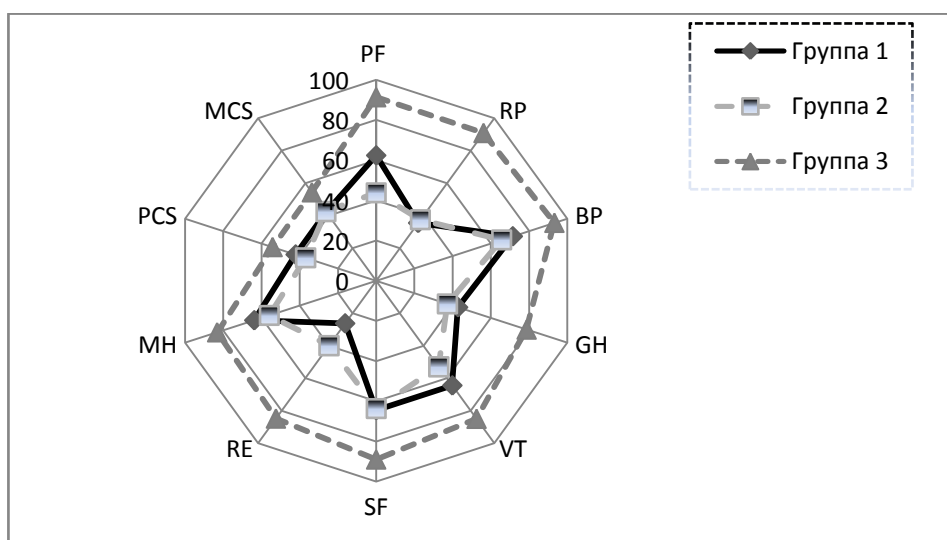
Таким образом, женщины с метаболическим синдромом и МП имели больший риск сосудистых событий за счет гемодинамических отклонений, нарушений в липидных показателях и глюкозе при равном возрасте, длительности МП с группой женщин физиологической МП. Кроме того, у 38% женщин с МС выявлен гипотиреоз. Также при у женщин с МС более выражено снижение СКФ. Однако, женщины с хирургической МП имели наибольшую степень ожирения, и выраженность метаболических нарушений.

4.2. Оценка качества жизни женщин в постменопаузальном периоде

Качество жизни является одним из важных показателей, которые во многом определяют общую и профессиональную трудоспособность. Есть данные, что женщины отмечают снижение качества жизни при наступлении МП. Мы сравнили шкалы опросника SF-36 в группах женщин с МС и физиологической или хирургической МП, а также ФМП без ожирения

(рис.4.10). Явно более высокие значения качества жизни выявлялись у женщин ПМС, но с нормальной массой тела. Очевидно, что большее влияние на эти показатели имела не само наступление МП, а наличие метаболического синдрома.

У пациенток с МС отмечалось значительное снижение показателей качества жизни относительно группы сравнения по всем шкалам опросника SF-36 и обеим суммарным шкалам – физической и психической (табл.4.5). Стоит заметить, что уровень шкалы боли (BP) мало влияло в этих группах на качество жизни, так как этот показатель был довольно высоким, превышая в 3 группе 95%, а в первой и второй 75 и 65% соответственно. Общий анализ шкал позволяет отметить, что женщины с физиологической МП без ожирения имели высокое качество жизни, особенно по показателю физического функционирования. Однако, привлекает внимание, что большее снижение определялось по шкалам GH и VT.



PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, VT – шкала жизнеспособности, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье, PCS – суммарный физический компонент, MCS – суммарный психический компонент.

Рисунок 4.10. Сравнение качества жизни по шкалам опросника SF-36 в группах.

Таблица 4.5

Показатели шкал опросника SF-36 по качеству жизни в основных группах

шкалы SF-36 (баллы)	Группа 1 N=20	Группа 2 N=20	Группа 3 N=20	P<0.05
PF	62,36 ±10,98	43,75±10,11	91,36±6,36	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p2-3=0,000
RP	35,53±15,17	37,5±17,21	90,9±20,22	p1-3=0,000 p2-3=0,000
BP	71,47±12,09	65,75±10,18	93,27±13,12	p1-3=0,000 p2-3=0,000
GH	42,84±9,73	37,3±7,09	78,73±14,75	p1-2=0,049 p1-3=0,000 p2-3=0,000
VT	64,47±7,97	53,00±8,17	85,00±11,4	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p2-3=0,000
SF	64,44±11,17	63,75±8,98	89,04±12,2	p1-3=0,000 p2-3=0,000
RE	26,29±26,24	40,0±23,21	84,85±27,35	p1-3=0,000 p2-3=0,000
MH	63,79±6,03	56,00±6,74	83,18±11,91	p1-2=0,0005 p1-3=0,000 p2-3=0,000
PCS	42,16±4,44	36,95±2,66	54,18±4,11	p1-2=0,000 p1-3=0,000 p2-3=0,000
MCS	42,18±3,49	42,56±3,44	54,4±6,5	p1-3=0,000 p2-3=0,000

PF –физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, VT – шкала жизнеспособности, SF – социальное функционирование, RE- ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье, PCS - суммарный физический компонент, MCS - суммарный психический компонент.

Общее состояние здоровья (GH), характеризовало оценку пациентом своего состояния здоровья как предшествующего, так и настоящего

состояния и позволяет определить его перспективы, а шкала жизнеспособности (VT) - когда пациент отображает ощущение себя полным сил и энергии.

Физический компонент здоровья охватывает шкалы физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (PF), шкала боли (BP), общее состояние здоровья (GH), психологический компонент – шкала жизнеспособности (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), – психологическое здоровье (MH). В настоящее время разработаны нормы показателей здоровья, при которых общие показатели должны быть больше 50. Соответственно, женщины с МС имели суммарные показатели физического и психологического здоровья не только ниже нормы, но и ниже, чем женщины без ожирения,. Так в 1 группе - средний показатель $42,16 \pm 4,44$ и $42,18 \pm 3,49$, а во 2- $36,95 \pm 2,66$ и $42,56 \pm 3,44$, соответственно.

При сравнении основных групп было выявлено, что женщины с хирургической менопаузой имели самый низкий показатель физического функционирования (PF), восприятие общего состояния здоровья (GH), шкалы жизнеспособности (VT), психологического здоровья (MH) и суммарного физического компонента (PCS) (рис. 4.11). Низкие показатели по шкале физического функционирования (PF) означают, что повседневная, будничная деятельность значительно ограничена состоянием пациента.

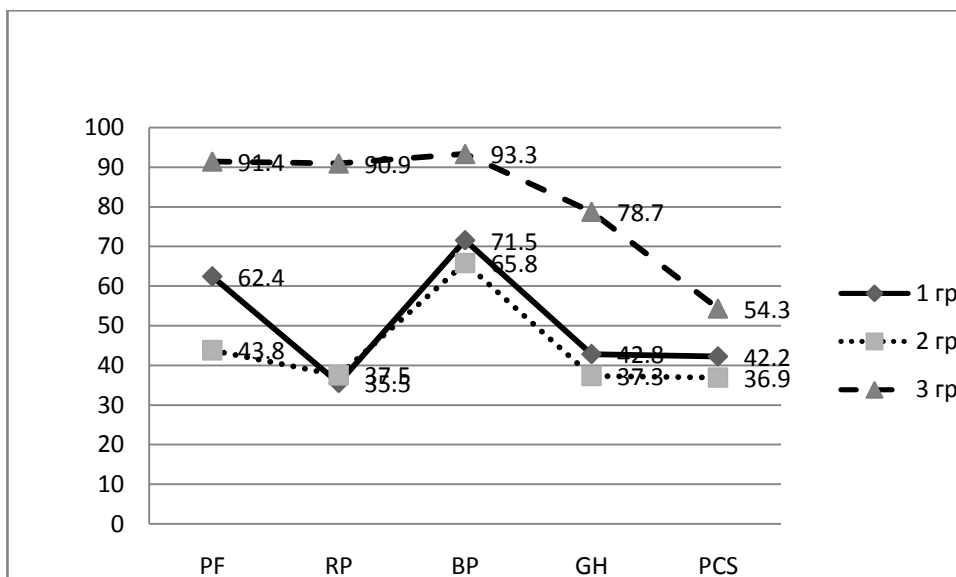


Рисунок 4.11. Шкалы SF-36, составляющие физический компонент здоровья. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, PCS – суммарный физический компонент

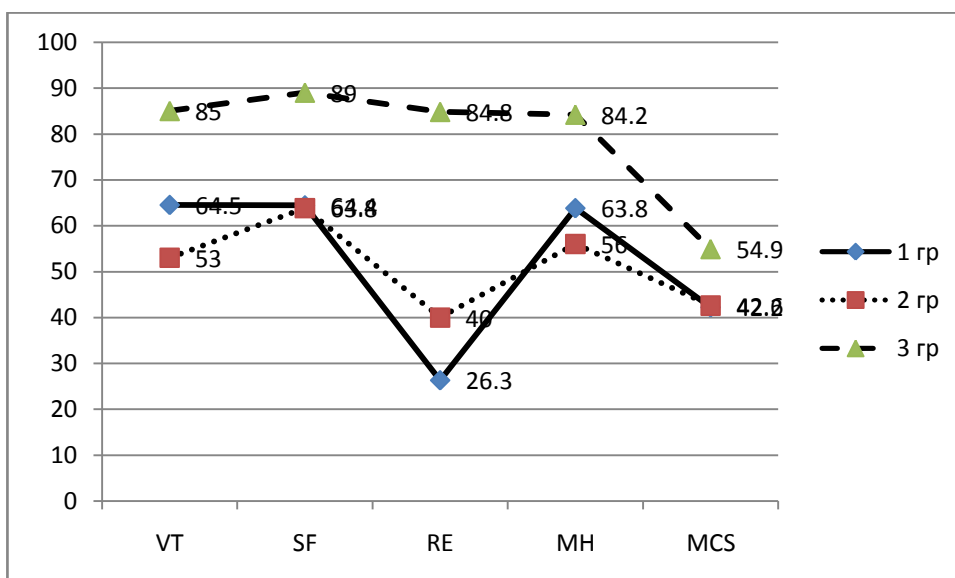


Рисунок 4.12. Шкалы SF-36, составляющие психический компонент здоровья. VT – шкала жизнеспособности, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье, PCS – суммарный физический компонент, MCS – суммарный психический компонент.

Как уже отмечалось, снижение суммарного психического компонента было в первую очередь связано с нарушением ролевого эмоционального функционирования (рис.4.12). Также пациенты с худшими показателями по шкале MCS значительно реже чувствовали себя бодрыми и энергичными и

более часто — измученными и усталыми. У них отмечалось затруднение социальных контактов в связи с эмоциональным состоянием, более часто имело место негативное настроение— нервозность, подавленность, печаль. Также пациенты с худшими показателями по шкале MCS значительно реже чувствовали себя бодрыми и энергичными и более часто — измученными и усталыми. У них отмечалось затруднение социальных контактов в связи с эмоциональным состоянием, более часто имело место негативное настроение— нервозность, подавленность, печаль.

Снижение суммарного физического компонента в наибольшей степени было связано с уровнем ролевые ограничения вследствие физических проблем ролевого функционирования (RP) и восприятие общего состояния здоровья (GH).

Таким образом, женщины в перименопаузе с МС испытывали трудности, как при выполнении физических нагрузок, так и при общении с людьми (друзьями, родственниками), вследствие ухудшения физического и эмоционального состояния здоровья.

Как было показано выше, у пациентов с худшим уровнем качества жизни отмечалось повышение ИМТ и увеличение окружности талии (табл. 4.6.). Оба этих показателя отрицательно коррелировали с суммарным физическим компонентом качества жизни, с уровнем физического функционирования и общим здоровьем. Кроме того, отмечалась сильная корреляция отношения окружности талии к окружности бедер с уровнем физического функционирования, ролевого физического функционирования и PCS.

Кроме того, пациенты с худшими значениями суммарного физического компонента в среднем более негативно оценивали состояние своего здоровья и считали себя более склонными к болезням.

Как уже отмечалось, снижение суммарного психического компонента было в первую очередь связано с нарушением ролевого эмоционального функционирования. Соответственно практически все (98 %) пациенты с

худшими значениями по этой шкале отмечали затруднения в повседневной деятельности или работе в связи с эмоциональным состоянием: им пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу; выполняли работу не так аккуратно, как обычно; выполнили меньше, чем намеревались. В группе с лучшими показателями MCS доля таких пациентов была существенно меньше, хотя и достигала 59 % по отдельным вопросам. Также пациенты с худшими показателями по шкале MCS значительно реже чувствовали себя бодрыми и энергичными и более часто — измученными и усталыми. У них отмечалось затруднение социальных контактов в связи с эмоциональным состоянием, более часто имело место негативное настроение— нервозность, подавленность, печаль.

Таким образом, негативное влияние ожирения на показатели качества жизни в наибольшей степени значимо при небольшой длительности диабета, и роль ожирения уменьшается при его прогрессировании.

Выявлены корреляции, подтверждающие снижение качества жизни при увеличении степени абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипергликемии, уровня АД и ТТГ (табл.4.6. и 4.7.). Подтверждена высокая связь всех показателей SF -36 с цифрой менопаузального климактерического индекса (КИ).

Таблица 4.6.

Достоверные корреляционные отношения шкал SF-36 с клиническими показателями ($p < 0,001$).

шкалы SF-36	ИМТ	ОТ/ОБ	ОТ	САД	ДАД	КИ
PF	-0,83	-0,7	-0,65	-0,7	-0,59	-0,51
RP	-0,51	-0,43	-0,53	-0,54	-0,43	-0,44
BP	-0,48	-0,42	-0,51	-0,49	-0,32	-0,44
GH	-0,74	-0,7	-0,78	-0,6	-0,41	-0,4
VT	-0,69	-0,62	-0,59	-0,69	-0,58	-0,51

SF	-0,52	-0,57	-0,57	-0,47	-0,47	-0,47
RE	-0,37	-0,4	-0,34	-0,37	-0,37	-0,45
MH	-0,72	-0,57	-0,6	-0,62	-0,49	-0,39
PCS	-0,73	-0,65	-0,67	-0,66	-0,47	-0,43
MCS	-0,54	-0,53	-0,5	-0,47	-0,45	-0,48

PF – физическое функционирование, PF – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, VT – шкала жизнеспособности, SF – социальное функционирование, RE- ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье, PCS - суммарный физический компонент, MCS - суммарный психический компонент.

Таким образом, в группе сравнения женщины имели довольно высокие показатели по шкалам физического функционирования (около 90) и несколько ниже по психическому компоненту (от 83). Снижение качества жизни у женщин после менопаузы в значительной степени связаны с метаболическими нарушениями, особенно по ограничению выполнения обычной физической нагрузки, самообслуживания и т.д. Разница в значениях с группой сравнения составила 55. Развитие метаболического синдрома в меньшей степени влияло на уровень социально – психических шкал, с уменьшением разницы между группами до 25 .

Таблица 4.7.

Корреляционные взаимоотношения шкал SF-36 с лабораторными показателями ($p < 0,001$).

шкалы SF-36	глюкоза	ХС	ТГ	АЛАТ	АСАТ	билирубин
PF	-0,64	-0,57	-0,68	-0,72	-0,69	-0,77
RP	-0,53	-0,49	-0,51	-0,41	-0,48	-0,41
BP	-0,51	-0,36	-0,56	-0,34	-0,35	-0,39
GH	-0,64	-0,44	-0,59	-0,52	-0,57	-0,65
VT	-0,61	-0,47	-0,66	-0,59	-0,62	-0,65
SF	-0,61	-0,4	-0,53	-0,5	-0,46	-0,43
RE	-0,49	-0,36	-0,4		-0,4	-0,31

МН	-0,64	-0,47	-0,61	-0,65	-0,58	-0,62
PCS	-0,63	-0,59	-0,67	-0,61	-0,59	-0,66
MCS	-0,63	-0,42	-0,54	-0,38	-0,47	-0,48

PF – физическое функционирование, PF – ролевое функционирование, BP – шкала боли, GH – общее состояние здоровья, VT – шкала жизнеспособности, SF – социальное функционирование, RE- ролевое эмоциональное функционирование, МН – психологическое здоровье, PCS - суммарный физический компонент, MCS - суммарный психический компонент.

Наличие метаболического синдрома, особенно в случае хирургической МП, обуславливает низкое качество жизни: как по физическим, так и психическим его компонентам. Имеется тесная связь их снижения от увеличения антропометрических параметров, уровня АД, гемоглобина и биохимическими показателями. Степень тяжести климактерического синдрома высоко коррелирует с низким значением всех шкал SF-36, что позволяет использовать его в качестве простой оценки качества жизни женщин в постменопаузе. Женщины с хирургической МП в сопровождении МС имеют худшее качество жизни и входят в группу высокого риска по прогрессированию сердечно - сосудистых расстройств.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

При выявлении метаболических нарушений всем пациентам давались рекомендации по изменению образа жизни с увеличением двигательной активности, употреблением в пищу низкокалорийных продуктов, проводилась также профилактическая работа среди близких и родственников, направленная на разъяснение осложнений метаболического синдрома.

40 пациенток с МС получали комплекс метаболической и нейропротективной терапии, включающий в себя мельдоний 100 мг (5,0 мл) внутривенно струйно и кортексин 10 мг (2,0 мл) внутримышечно. Инъекционный курс милдроната и кортексина проводился в течение 10 дней. Курс лечения испытуемые переносили хорошо, осложнений зарегистрировано не было.

Для объективизации влияния метаболической и нейропротективной терапии в динамике осуществлялась ВКИГ, оценка неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование, оценка вегетативного гомеостаза, степени выраженности психовегетативного синдрома, .

Комплекс проводимых мероприятий негормональной коррекции направлен на коррекцию и профилактику метаболических нарушений и позволяет повысить компенсаторные возможности организма. После проведенного лечения в большинстве наблюдений женщины перестали жаловаться на головные боли или отмечалось снижение ее частоты и интенсивности. Практически все пациенты отметили повышение работоспособности, улучшение настроения, памяти, концентрации внимания.

После лечения у больных первой группы достоверно снизился уровень вегетативных расстройств по «Вопроснику...» и составил 18.30 ± 4.88 (до лечения – 27.2 ± 7.21 баллов- $p^w=0.0001$) баллов (рис.5.1), по «Схеме...» - 25.5 ± 5.45 (до лечения 36.6 ± 8.77 баллов - $p^w=0.0001$) баллов. При

внутригрупповом анализе по «Вопроснику...» и «Схеме...» между А и В подгруппами 1 группы достоверных различий не получено.

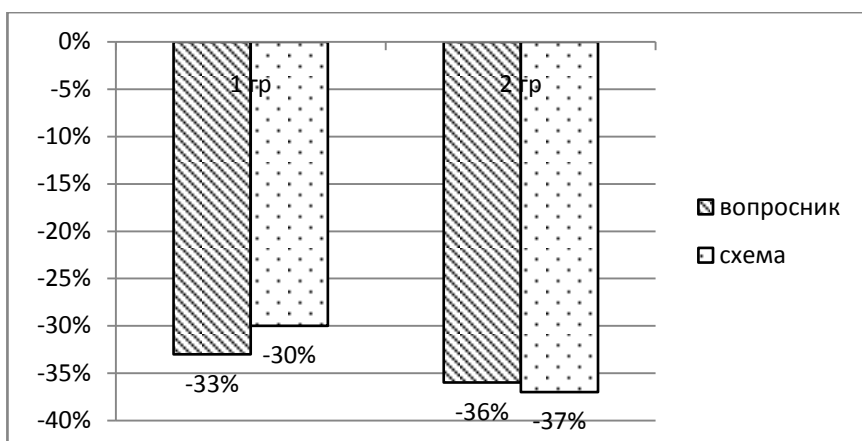


Рисунок 5.1. Динамика показателей вегетативного статуса больных 1 и 2 групп после лечения по «Вопроснику...» и «Схеме..».

У пациентов второй группы после лечения также достоверно снизился уровень вегетативных расстройств по «Вопроснику...» до 19.4 ± 1.20 (до лечения – 30.45 ± 7.02 баллов - $p^w=0.00001$) баллов, по «Схеме...» до 27.8 ± 1.13 (до лечения – 43.45 ± 6.67 баллов - $p^w=0.0001$) баллов. При внутригрупповом анализе между А и В подгруппами 2 группы достоверно ($p^w=0.001$) более низкие показатели регистрировались во 2В подгруппе, что составило по «Схеме...» 25.70 ± 5.47 баллов и 29.90 ± 3.87 баллов соответственно.

При анализе индекса Кердо у пациентов 1 и 2 групп после лечения выявлены его положительные значения: 6.0 ± 2.16 и 6.55 ± 0.91 соответственно, в отличие от отрицательных значений до лечения. Положительные значения индекса Кердо свидетельствовали о повышении адаптационно – компенсаторных возможностей организма.

При оценке состояния межсистемных отношений сердечно – сосудистой и дыхательной системы при помощи коэффициента Хильдебранта регистрировались практически значения до лечения больных 1 и 2 групп – 4.51 ± 0.31 и 4.44 ± 0.07 соответственно (до лечения 4.72 ± 0.56 и 4.62 ± 0.33 соответственно).

Оценка вегетативной реактивности у пациенток 1 и 2 групп после лечения также проводилась в пробе Даньини – Ашнера (рис. 5.2.).

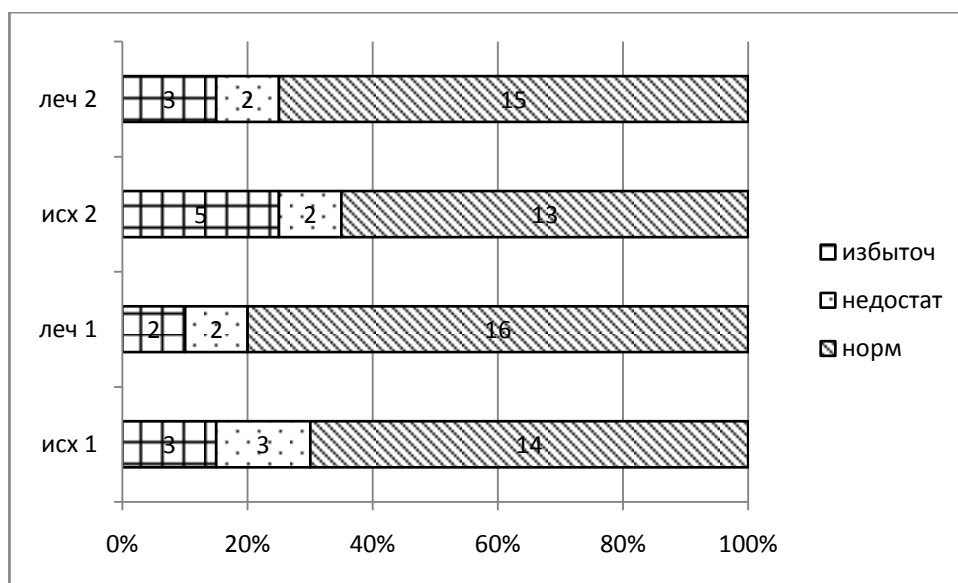


Рисунок 5.2. Вегетативная реактивность в динамике после лечения в группах.

При оценке вегетативной реактивности после лечения у пациенток первой группы избыточная вегетативная реактивность отмечалась у 2 испытуемых (до лечения – у 3), недостаточная – у 2 испытуемых (до лечения – у 3), нормальная – у 16 испытуемых (до лечения – у 14) (рис 5.2). Как до, так и после лечения извращенная вегетативная реактивность у больных первой группы не регистрировалась. При внутригрупповом анализе в пробе Даньини - Ашнера между А и В подгруппами 1 группы получены достоверные различия, что составило 8.80 ± 1.54 и 6.50 ± 2.06 соответственно ($p^w=0.001$).

У больных второй группы после лечения избыточная вегетативная реактивность отмечалась у 3 пациентов (до лечения - 5), недостаточная – у 2 пациентов (до лечения - 2), нормальная – у 15 пациентов (до лечения - 13). Как до, так и после лечения извращенная вегетативная реактивность у больных второй группы не регистрировалась. При внутригрупповом анализе между А и В подгруппами 2 группы достоверных различий не получено.

Таким образом, как до, так и после лечения преобладающей во всех группах сохранялась нормальная вегетативная реактивность.

При оценке ВОД после лечения преобладало избыточное обеспечение умственной деятельности – 55% и 65% наблюдений соответственно.

Анализ variability сердечного ритма проводился после лечения всем пациентам первой и второй групп (табл. 5.1).

Таблица 5.1.

Динамика показателей ВКИГ у испытуемых первой группы после лечения ($M \pm \sigma$) (по Вилкоксоу).

Показатели Первая группа (n=20)	Показатели фона	Умственная нагрузка
Mo, сек До лечения После лечения p	0.61±0.02 0.81±0.02 p=0.003	0.52±0.03 0.74±0.03 p=0.003
AMo, % До лечения После лечения p	29.31±3.36 26.66±3.01 p=0.006	29.49±2.46 27.33±0.79 p=0.005
Δx, сек До лечения После лечения p	0.13±0.03 0.16±0.02 p=0.0003	0.16±0.01 0.15±0.01 «НЗ»
ИН, усл.ед. До лечения После лечения p	184.5±12.93 150.75±11.70 p=0.0001	206.4±12.98 179.23±9.53 p=0.0001

В первой группе показатели фоновой записи характеризуются достоверно более низкими значениями AMo – 26.66±3.01% (до лечения – 29.31±3.36%) и ИН – 150.75±11.70 усл.ед. (до лечения – 184.50±12.93 усл.ед.) и более высоким Δx 0.16±0.02 сек (до лечения – 0.13±0.03). При проведении умственной нагрузки отмечались аналогичные изменения (Таблица 5.1). При внутригрупповом анализе при ВКИГ между А и В подгруппами 1 группы

достоверные различия получены только по Δx , что составило 0.17 ± 0.01 сек и 0.15 ± 0.03 сек соответственно ($p^w=0.005$).

Аналогичный характер динамики изменений после лечения отмечался у женщин второй группы в фоновой записи: достоверно более низкими значениями АМо – $26.03 \pm 0.37\%$ (до лечения – $28.76 \pm 1.50\%$) и ИН – 153.00 ± 11.38 усл.ед. (до лечения – 199.00 ± 7.39 усл.ед.) и более высоким Δx 0.15 ± 0.01 сек (до лечения – 0.12 ± 0.03). При проведении умственной нагрузки отмечались аналогичные изменения (Таблица 5.2). При внутригрупповом анализе по ВКИГ между А и В подгруппами 2 группы достоверных различий не получено.

Таблица 5.2

Динамика показателей ВКИГ у испытуемых второй группы после лечения ($M \pm \sigma$) (по Вилкоксоу).

Показатели Вторая группа (n = 20)	Показатели фона	Умственная нагрузка
Мо, сек До лечения После лечения p	0.60 ± 0.16 0.72 ± 0.04 p=0.005	0.54 ± 0.04 0.67 ± 0.03 p=0.005
АМо, % До лечения После лечения p	28.76 ± 1.50 26.03 ± 0.37 p=0.0001	29.26 ± 2.65 26.32 ± 0.96 p=0.0001
Δx До лечения После лечения P	0.12 ± 0.03 0.15 ± 0.01 p=0.0001	0.15 ± 0.01 0.19 ± 0.01 p=0.0001
ИН До лечения После лечения p	199.0 ± 7.33 153.0 ± 11.38 p=0.00001	239.05 ± 13.26 192.14 ± 8.43 p=0.00001

У пациенток 1 и 2 групп изучался нейропсихологический статус до и после лечения. При исследовании кратковременной слухоречевой памяти у больных первой группы отмечалось достоверное увеличение количества слов

(16.85 ± 1.72 до 20.01 ± 1.71 - $p^w=0.0001$) и слогов (до 17.90 ± 1.55 - $p^w=0.0001$), которые запоминали пациенты при проведении обследования (рис.5.3).

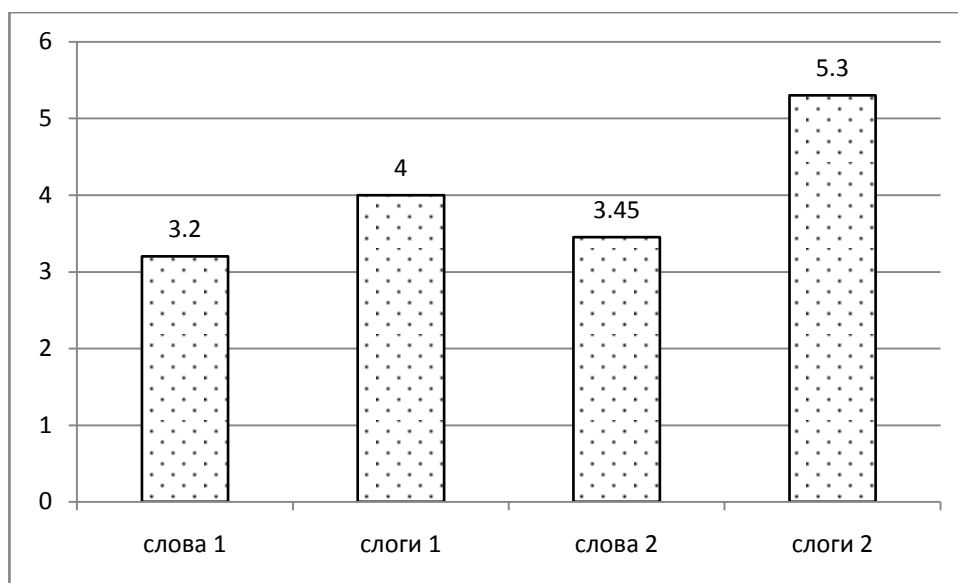


Рисунок 5.3. Улучшение объема слухоречевой памяти после лечения.

Если при исследовании кратковременной слухоречевой памяти в первой пробе у больных первой группы до лечения преобладали значительные нарушения (12 наблюдений), то после лечения с одинаковой частотой встречалась как неизменная, так и умеренно нарушенная слухоречевая память – по 9 наблюдений соответственно, значительное снижение зарегистрировано только у двух пациентов, а грубое снижение не отмечалось.

При исследовании кратковременной слухоречевой памяти у больных первой группы во второй пробе до лечения преобладали и встречались с одинаковой частотой грубые и значительные нарушения памяти – по 8 наблюдений, неизменная память на слоги не регистрировалась. После лечения во второй пробе преобладали умеренные нарушения слухоречевой памяти – 10 наблюдений, чаще стала встречаться неизменная память – 6 наблюдений, реже – значительно нарушенная (3 наблюдения) и грубо нарушенная (одно наблюдения), что отражено на рис. 5.4. При

внутригрупповом анализе кратковременной слухоречевой памяти между больными А и В подгрупп 1 группы достоверных различий не получено.

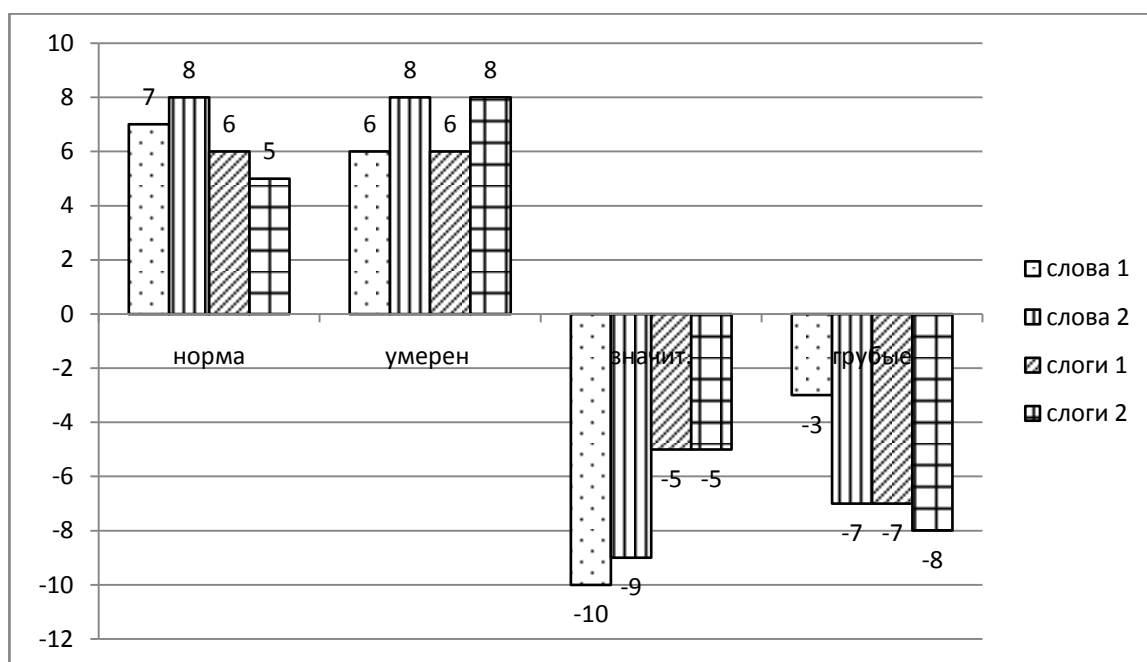


Рисунок 5.4. Динамика нарушений слухоречевой памяти (запоминание слов и слогов) у пациентов 1 и 2 групп после лечения.

При исследовании кратковременной слухоречевой памяти у больных второй группы отмечалось достоверное увеличение количества слов (15.7 ± 1.72 до 19.15 ± 0.33 - $p^w=0.0001$) и слогов (12.06 ± 1.32 до 17.30 ± 0.26 - $p^w=0.00001$), которые запомнили пациенты при проведении обследования. При исследовании кратковременной слухоречевой памяти у пациентов второй группы во второй пробе после лечения отмечалось улучшение слухоречевой памяти у пациентов второй группы в виде увеличения представленности нормальной слухоречевой памяти и умеренно сниженной 10 наблюдений и 8 наблюдений соответственно. Значительно сниженная память во второй пробе отмечена лишь у 2 больных, а грубых нарушений после лечения не зарегистрировано вообще (рис.5.4).

При внутригрупповом анализе кратковременной слухоречевой памяти между А и В подгруппами 2 группы в первой пробе получены достоверные

различия, что составило 19.9 ± 1.44 слов и 18.4 ± 1.17 слов соответственно ($p^w=0.001$).

Таким образом, кратковременная слухоречевая память у пациенток первой группы после лечения: с одинаковой частотой встречалась как нормальная, так и умеренно нарушенная слухоречевая память; значительно снизилась представленность значительно нарушенной слухоречевой памяти. Грубых нарушений слухоречевой памяти после лечения не зарегистрировано. Такая же тенденция прослеживалась во второй пробе после лечения.

При исследовании кратковременной слухоречевой памяти у пациентов 2 группы в первой пробе (запоминание слов) после лечения прослеживалась аналогичная тенденция, что у женщин первой группы. Во второй пробе у женщин второй группы эффективность лечения была ниже, чем в первой, за счет высокой представленности значительных нарушений и выявляемости грубых нарушений.

Зрительная память у пациентов первой группы после лечения улучшалась: возросла представленность неизменной зрительной памяти с 4 до 6 наблюдений, практически не изменилась после лечения представленность умеренно нарушенной зрительной памяти – 11 и 12 наблюдений соответственно, снизилась представленность значительных нарушений зрительной памяти с 4 до 2 наблюдений (рис.5.5). После лечения грубых нарушений зрительной памяти не отмечалось (до лечения – одно наблюдение). Отмечалось достоверное увеличение объема зрительной памяти с 4.30 ± 0.86 до лечения и до 5.25 ± 0.55 после лечения ($p^w=0.0001$).

У пациентов второй группы зрительная память также имела положительную динамику после лечения: нормальная память стала встречаться чаще 2 и 4 наблюдения соответственно, умеренные нарушения встречались практически с одинаковой частотой – 11 и 13 наблюдений соответственно, значительные нарушения стали встречаться реже – 6 и 3 наблюдения соответственно (рис.5.5). После лечения грубые нарушения

зрительной памяти не регистрировались (до лечения одно наблюдение). Объем зрительной памяти у пациентов второй группы увеличился с 4.20 ± 0.69 до 4.50 ± 0.11 ($p^w=0.03$) после лечения.

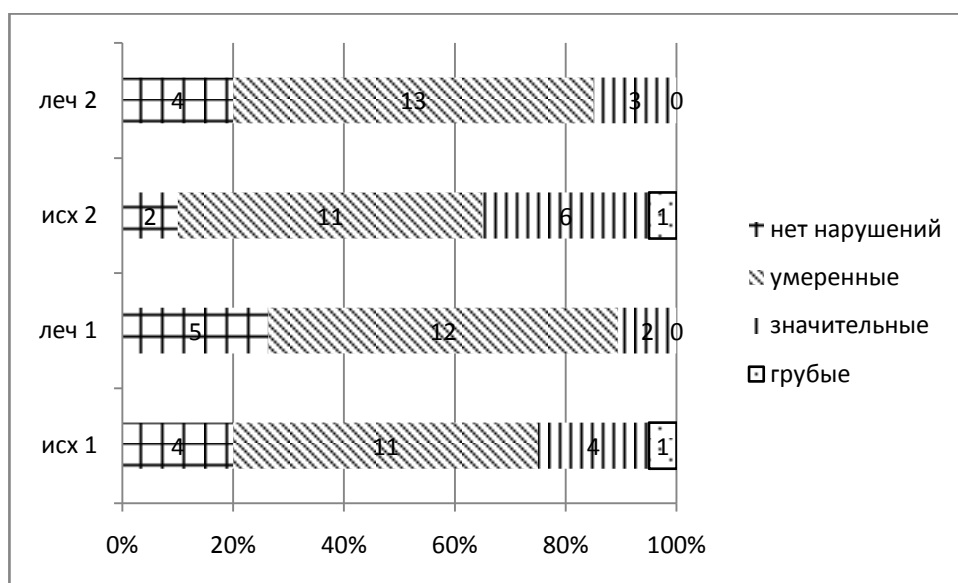


Рисунок 5.5. Представленность зрительной памяти у пациентов 1 и 2 групп до и после лечения.

При внутригрупповом анализе зрительной памяти между пациентами А и В подгрупп 1 группы достоверных различий не получено. А между пациентами А и В подгрупп 2 групп получены достоверные различия: 4.7 ± 0.48 и 4.3 ± 0.48 ($p^w=0.03$) соответственно.

Таким образом, у больных 1 и 2 группы после лечения отмечалась положительная динамика в характеристике зрительной памяти: возрастал объем памяти, достоверно в большей степени у пациенток с постменопаузальными метаболическими нарушениями. Откликаемость зрительной памяти у пациентов второй группы (метаболические нарушения после хирургической менопаузы) на проводимое лечение была достоверно более низкая, чем у пациентов первой группы.

Изучались показатели внимания по таблице Шульте (таблица 5.3). Так, время, затраченное на выполнение первого задания по таблице Шульте у больных 1 группы до лечения составило 62.65 ± 5.10 сек, а после лечения уже

55.60±4.19 сек; на выполнение второго задания до лечения – 65.45±4.78 сек, а после лечения 58.95±5.29 сек. У пациентов первой группы достоверно ($p^w=0.0001$) уменьшалось время выполнения как первого, так и второго задания ($p^w=0.0001$) после лечения. При внутригрупповом анализе по таблице Шульте во второй пробе между А и В подгруппами 1 группы получены достоверные различия ($p^w=0.0001$), что составило 55.30±3.52 сек и 62.60±4.14 сек соответственно.

Таблица 5.6.

Сравнительная характеристика времени выполнения пробы на внимание по таблице Шульте между больными 1 и 2 групп после лечения ($M\pm\sigma$) (по Вилкоксоу)

	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)
1 задание		
До лечения	62.65±5.10	64.35±5.27
После лечения	55.60±4.19	59.05±1.19
p	p=0.0001	p=0.0001
2 задание		
До лечения	65.45±4.78	69.10±5.06
После лечения	58.95±5.29	63.65±1.17
p	p=0.0001	p=0.0001

У больных второй группы время, затраченное на выполнение первого задания, до лечения составило 64.35±5.27 сек, а после лечения 59.05±1.19 ($p=0.0001$); на выполнение второго задания до лечения ушло 69.10±5.06 сек, а после лечения – 63.65±1.17 сек ($p=0.0001$). У пациентов второй группы после лечения также достоверно уменьшалось время выполнения первого и второго задания. При внутригрупповом анализе в пробе Шульте между А и В подгруппами 2 группы достоверных различий не получено.

Таким образом, у больных обеих групп зарегистрировано улучшение кратковременных слухоречевой и зрительной памяти, внимания в процессе лечения. Обращает на себя внимание, что эффективность лечения выше в группе с постменопаузальными метаболическими нарушениями, чем в группе с хирургической менопаузой и метаболическими нарушениями.

Анализ состояния эмоциональной сферы (табл. 5.7 и 5.8) пациенток с постменопаузальными метаболическими нарушениями по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал улучшение после лечения.

Таблица 5.7

Показатели психометрических тестов после лечения в первой группе.(M±σ) (по Вилкоксону).

Показатель в баллах	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	P
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	14.55±3.13	10.25±2.24	p=0.0001
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	8.75±2.26	5.85±2.11	p=0.0001
Шкала Бека	18.65±2.89	14.30±2.01	p=0.0001
Реактивная тревожность	36.05±3.35	31.70±3.85	p=0.0001
Личностная тревожность	22.25±3.05	21.45±2.01	«НЗ»

Таблица 5.8

Показатели психометрических тестов после лечения у больных второй группы(M±σ) (по Вилкоксону)

Показатель в баллах	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	P
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	17.05±2.76	11.55±1.73	p=0.0001
Госпитальная шкала депрессии (HADS)	12.3±2.68	7.55±2.72	p=0.0001
Шкала Бека	21.85±3.13	14.35±0.59	p=0.0001
Реактивная тревожность	35.85±3.92	31.7±3.85	p=0.0001
Личностная тревожность	25.25±3.33	23.05±2.89	p=0.03

После лечения у 10 (50%) женщин по шкале депрессии симптомы депрессии отсутствовали, у 7 (35%) женщин выявлялась субклинически выраженная депрессия, у 3 (15%) женщин – клинически выраженная депрессия.

После лечения достоверно снизился баллированный уровень по шкале тревоги до 10.25 ± 2.24 баллов (14.55 ± 3.13 баллов до лечения - $p^w=0.0001$), а по шкале депрессии до 5.85 ± 2.11 баллов (8.75 ± 2.26 баллов до лечения - $p^w=0.0001$), что соответствует субклинически выраженной тревоге и отсутствию достоверно выраженной депрессии.

При тестировании больных второй группы с хирургической менопаузой по госпитальной шкале тревоге и депрессии (HADS) после лечения выявлено, что возросло до 7 число женщин без признаков депрессии, осталось прежним число женщин с субклинической депрессией и уменьшилось до 2 число женщин с клинически выраженной депрессией (рис.5.6).

После лечения достоверно снизился уровень по шкале тревоги до 11.55 ± 1.73 баллов (17.05 ± 2.76 баллов до лечения) и по шкале депрессии до 7.55 ± 2.72 баллов (12.3 ± 2.68 баллов до лечения), что соответствует клинически выраженной тревоге и отсутствию достоверно выраженной депрессии.

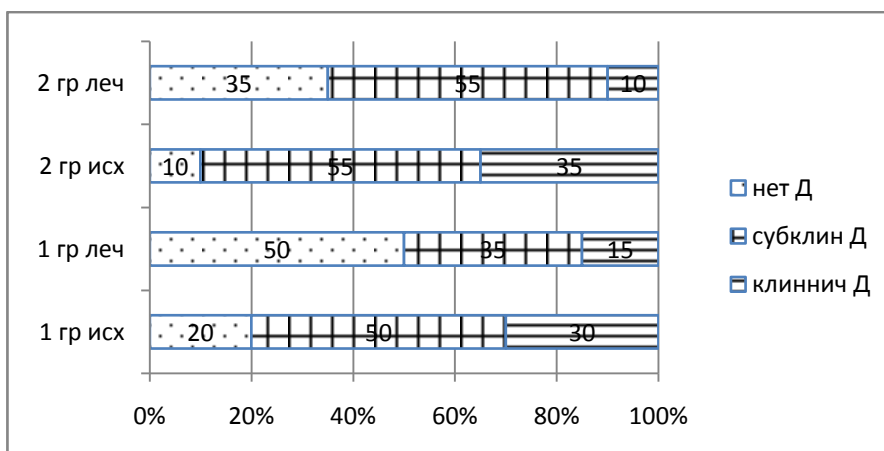


Рисунок 5.6. Распределение больных до и после лечения по степени выраженности депрессии (по шкале HADS).

Таким образом, у больных первой и второй групп отмечалось достоверное улучшение при тестировании по шкале тревоги и депрессии, причем показатели по шкале депрессии быстрее нормализовались, а по шкале тревоги изменения сохранялись, но носили менее выраженный характер. Более высокий уровень тревоги сохранялся у женщин в хирургической менопаузе. При внутригрупповом анализе по шкале тревоги и депрессии между А и В подгруппами 1 и 2 групп достоверных различий не получено.

По опроснику Бека после лечения баллированный показатель также достоверно снижался у пациенток 1 группы и составил: 14.30 ± 2.01 (18.65 ± 2.89 баллов до лечения), что соответствует легкой депрессии.

У больных второй группы снизился достоверно в большей степени и равнялся после лечения 14.35 ± 0.59 баллов (21.85 ± 3.13 баллов до лечения), что свидетельствует о наличии до лечения умеренно выраженной депрессии по опроснику Бека, а после лечения – уже легкой степени депрессии.

При внутригрупповом анализе по опроснику Бека между А и В подгруппами 1 и 2 групп достоверных различий не получено.

Таким образом, у пациенток первой группы как до, так и после лечения отмечалось легкая степень депрессии по опроснику Бека, но степень ее выраженности уменьшалась к концу лечения. У больных второй группы до лечения регистрировалась умеренная депрессия, а после лечения – депрессия легкой степени. В обеих группах прослеживалась достоверная положительная динамика.

По шкале Спилбергера - Ханина у больных первой группы реактивная тревожность составила после лечения 31.70 ± 3.85 баллов (до лечения – 36.05 ± 3.35 баллов), что приближается к низкой тревожности. У женщин второй группы реактивная тревожность после лечения равнялась 30.60 ± 3.37 баллов (до лечения – 35.85 ± 3.92 баллов), что соответствует умеренной тревожности.

Таким образом, у пациентов обеих групп реактивная тревожность сохранялась: у женщин первой группы, приближаясь к низкой тревожности, а у женщин второй группы, сохраняясь на уровне умеренной степени, хотя достоверно более низкая после лечения.

Личностная тревожность по шкале Спилбергера - Ханина у больных первой группы после лечения равнялась 21.45 ± 2.01 баллов (до лечения – 22.25 ± 3.05), что соответствует низкой тревожности. У больных второй группы личностная тревожность после лечения составила 23.05 ± 2.89 баллов (до лечения – 25.25 ± 3.33 баллов), что также соответствовало низкой тревожности.

Таким образом, личностная тревожность у пациенток обеих групп регистрировалась до и после лечения на низком уровне, с тенденцией к более низким значениям после лечения.

При внутригрупповом анализе по шкале Спилбергера – Ханина между А и В подгруппами 1 и 2 групп достоверных различий также не получено.

Клинический пример 1.

Больная А., 54 года, 21.01.2013г. обратилась на прием с жалобами на эмоциональную неустойчивость, тревожность, чувство комка в горле, головокружение, потемнение в глазах, чувство внутреннего напряжения, страхи (например перед посещением в гос. учреждение, перед квалификационным экзаменом), зябкость рук и ног. При психоэмоциональном напряжении возникают боли в животе сопровождающиеся диареей, учащенное сердцебиение, приступообразные головные боли в височной области, давящие во вторую половину дня, анальгетиками не снимаются. Ощущение «приливов» жара к лицу и шее до 8 раз в сутки.

Анамнез заболевания: подобные явления наблюдаются в течение 5 лет после гистерэктомии по поводу быстрорастущей миомы матки. От применения

заместительной гормональной терапии отказалась. За это время масса тела увеличилась на 24 кг. По поводу артериальной гипертензии 3 года принимает иАПФ (лизиноприл 20мг). В течение последнего регистрируется гипергликемия.

Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 160см., вес 110кг, ОТ 98 см, ОТ/ОБ 0,89, ИМТ =42,97 кг/м². АД 140/85 мм.рт.ст., пульс 88 уд. в мин. В неврологическом статусе: эмоционально лабильна, речь не нарушена, черепно-мозговые нервы без особенностей, сухожильные рефлексy D=S. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, менингеальные симптомы не выявлены. Менопаузальный индекс 42.

Дополнительные методы исследования: общеклинический анализ крови, ЭКГ без патологии. Биохимия: ХС 6,5 ммоль/л, ТГ 3,1 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,1 ммоль/л., глюкоза 6,8 ммоль/л. ТТГ 4,4 мЕд/л. АСАТ 48,3 ед, АЛАТ 40,2 ед, билирубин 18,4 мкмоль/л, креатинин 131 мкмоль/л., СКФ 58 мл/мин/1,73 м².

Оценка риска по шкале PROCAM – 32%.

Качество жизни по шкале SF- 36. PF – физическое функционирование - 44, RF – ролевое функционирование - 23, BP – шкала боли - 55, GH – общее состояние здоровья - 29, VT – шкала жизнеспособности - 50, SF – социальное функционирование - 58, RE- ролевое эмоциональное функционирование – 24, MH – психологическое здоровье - 50, PCS - суммарный физический компонент - 33, MCS - суммарный психический компонент - 44.

При определении ИВТ по «Вопроснику...» и «Схеме...» А.М. Вейна, выявлено преобладание симпатического влияния вегетативной нервной системы. Вегетативный индекс Кердо имел отрицательное значение, коэффициент Хильдебранта соответствовал нормальным значениям.

При проведении глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера отмечалось замедление ЧСС на 8 ударов/мин, что соответствует нормальной

вегетативной реактивности. Отмечено избыточное обеспечение умственной деятельности. В фоновой записи ВКИГ АМо – 27.7% , ИН – 190.3 усл.ед. и Δх 0.12 сек.

Время по таблице Шульте в первой пробе составило 65 сек, а во второй -68 сек, что соответствует умеренным нарушениям внимания. Проверка кратковременной слухоречевой и зрительной памяти показало их грубое снижение.

Психометрическое тестирование. *Госпитальная шкала HADS*: Тревога – 18 баллов (клинически выраженная депрессия)

Депрессия – 12 баллов (клинически выраженная депрессия).

Опросник Бека на уровень депрессии: – 22 балла (умеренная депрессия).

Тест Спилбергера: Реактивная тревожность – 43 балла (умеренный уровень)

Личностная тревожность – 26 баллов (низкий уровень).

Диагноз: Хирургический постменопаузальный метаболический синдром. (гистерэктомия 2008г.). Климактерический синдром. Абдоминальное ожирение 3 ст. (морбидное). Артериальная гипертония 11 ст., 2 ст., риск 4. Сахарный диабет, 2 тип. Психовегетативный синдром.

Учитывая выявленную симптоматику, больной назначена нейротропная терапия: мильдоний 100 мг в/в №10 и кортексин 10 мг в/м № 10.

После проведенного курса лечения количество жалоб уменьшилось. Улучшились баллированные показатели по «Вопроснику...» и «Схеме...», с сохранением симпатических влияний, положительным значением индекса Кердо, сохранялось избыточное обеспечение умственной деятельности.

ВКИГ в фоновой записи стали достоверно более низкими значениями АМо – 26.03 и ИН – 153.00 и более высоким Δх 0.15±0.01.

Время цифровой пробы после лечения уменьшилось до 61 сек. в первой пробе и до 62 во второй. Кратковременная слухоречевая и зрительная память также незначительно улучшились.

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: Тревога – 12 баллов, депрессия – 8 баллов. Опросник Бека на уровень депрессии: 14 баллов. *Тест Спилбергера*: Реактивная тревожность – 35 баллов, личностная тревожность – 23 баллов.

Приведенное наблюдение показывает, что в течение 5 лет у женщины нарастали психосоматические жалобы, спровоцированные хирургической менопаузой и прогрессирующими метаболическими нарушениями.

Обращает внимание выраженная реактивная тревожность, низкое качество жизни, как по физической шкале, так и психической и 32 % риска развития ишемических осложнений в течение 10 лет. Нейротропная терапия несколько уменьшила проявления психовегетативного синдрома во всех обследованных сферах.

Клинический пример 2.

Больная Д., 58 лет, 15.03.2013г. обратилась на прием с жалобами на повышенную тревожность, пониженный фон настроения, нарушение сна, плаксивость, периодические головные боли в височной области, пульсирующие при психоэмоциональном напряжении, запоры, потливость. Приливы жара ощущает до 5 раз в сутки.

Анамнез заболевания. Подобные явления наблюдаются в течение 7 лет и связаны с физиологической менопаузой. Заместительная гормональная терапия не применялась. Повышение массы тела отмечает после родов, с 36 лет. В течение 8 лет сахарный диабет (принимает метформин 2000 мг) и артериальная гипертония (принимает амлодипин 10 мг и моноксидин 0,2 мг).

Объективно: Состояние удовлетворительное. Рост 162см., вес 98 кг. ИМТ = 36,44 кг/м². АД 145/90 мм.рт.ст., пульс 90 уд. в мин., дыхательная аритмия

В неврологическом статусе: эмоционально лабильна, речь не нарушена, черепно мозговые нервы без особенностей, сухожильные рефлексy D=S, оживлены. Чувствительность не нарушена, в позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Менингеальные симптомы не выявлены. Менопаузальный индекс 36.

Общеклинический анализ крови без патологии. ЭКГ- синусовая аритмия.

Биохимия: Биохимия: ХС 5,8, ммоль/л, ТГ 2,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,1 ммоль/л., глюкоза 5,8 ммоль/л. ТТГ 2,4 мЕд/л. АСАТ 38,3 ед, АЛАТ 30,2 ед, билирубин 15,4 мкмоль/л, креатинин 111 мкмоль/л., СКФ 78 мл/мин/1,73 м².

Оценка риска по шкале PROCAM – 22%.

Качество жизни по шкале SF- 36. PF – физическое функционирование - 60, RF – ролевое функционирование - 33, BP – шкала боли - 65, GH – общее состояние здоровья - 38, VT – шкала жизнеспособности - 59, SF – социальное функционирование - 60, RE- ролевое эмоциональное функционирование – 33, MH – психологическое здоровье - 58, PCS - суммарный физический компонент - 40, MCS - суммарный психический компонент - 41.

При определении ИВТ по «Вопроснику...» и «Схеме...» А.М. Вейна, выявлено преобладание симпатического влияния вегетативной нервной системы. Вегетативный индекс Кердо имел отрицательное значение, коэффициент Хильдебранта соответствовал нормальным значениям.

При проведении глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера отмечалось замедление ЧСС на 10 ударов/мин, что соответствует нормальной вегетативной реактивности. Отмечено избыточное обеспечение умственной деятельности.

Показатели фоновой записи низкие значения АМо – 28,3% , ИН – 182,3 усл.ед. и Δx 0.13 сек. Время по таблице Шульте в первой пробе составило 62 сек, а во второй -64 сек, что соответствует умеренным нарушениям внимания. Проверка кратковременной слухоречевой и зрительной памяти показало их негрубое снижение.

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: тревога – 14 баллов, депрессия – 10 баллов (клинически выраженная). Шкала Бека – 18 баллов (легкая депрессия). Тест Спилбергера: реактивная тревожность – 38 балла (умеренный уровень), личностная тревожность – 23 баллов (низкий уровень).

Диагноз: постменопаузальный метаболический синдром.

Климактерический синдром. Абдоминальное ожирение 2 ст.

Артериальная гипертония 11 ст., 2 ст., риск 4. Сахарный диабет, 2 тип.

Психовегетативный синдром.

Учитывая выявленную симптоматику больной назначена нейротропная терапия. Мильдоний 100 мг в/в №10 и кортексин 10 мг в/м № 10.

После проведенного курса лечения количество жалоб уменьшилось.

Улучшились баллированные показатели по «Вопроснику...» и «Схеме...», с сохранением симпатических влияний, положительным значением индекса Кердо, сохранялось избыточное обеспечение умственной деятельности.

Показатели фоновой записи - АМо – 26.6%, ИН – 150.7 усл. ед. и увеличением Δx 0.16 сек.

Время цифровой пробы после лечения уменьшилось 3 сек. в первой пробе и во второй. Кратковременная слухоречевая и зрительная память значительно улучшились.

Психометрическое тестирование: госпитальная шкала HADS: Тревога – 11 баллов, депрессия – 6 баллов. Опросник Бека на уровень депрессии:

12баллов. Тест Спилбергера:реактивная тревожность – 32 баллов, личностная тревожность – 18 баллов.

Приведенное наблюдение показывает, что в течение 7 лет у женщины сохраняются психосоматические жалобы, спровоцированные метаболическими нарушениями и менопаузой. Обращает внимание выраженная реактивная тревожность, низкое качество жизни и 22 % риск развития ишемических осложнений в течение 10 лет. Нейротропная терапия значительно снизила проявления психовегетативного синдрома во всех обследованных сферах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение метаболических нарушений у женщин в постменопаузальный период их жизни приобретает все большее значение вследствие широкого распространения метаболического синдрома во взрослой популяции, о чем свидетельствует мировая статистика.

Хотя метаболический синдром не выделяют в самостоятельную нозологическую форму в России, тем не менее, сегодня четко определены критерии его диагностики. В понятие метаболического синдрома входит комплекс нарушений, включающий абдоминальное ожирение, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение гемостаза, микроальбуминурию, гиперурикемию.

В последние годы активно изучается влияние инсулинрезистентности - гиперинсулинемии на формирование вегетативных дисфункций.

Нарушения, объединенные рамками метаболического синдрома, длительное время протекают незаметно, медленно прогрессируют и долгое время могут оставаться клинически компенсированными, формируясь задолго до клинической манифестации сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. Истощение адаптационно – компенсаторных возможностей организма проявляется на раннем этапе метаболических нарушений вследствие дисрегуляции вегетативных механизмов, так как в первую очередь на метаболические сдвиги реагирует вегетативная нервная система, обеспечивающая адаптацию организма к различным внешнесредовым воздействиям.

Наше исследование посвящено изучению и оценке вегетативных, психоэмоциональных и когнитивных особенностей у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями и возможностям их негормональной медикаментозной коррекции.

В исследование вошли 60 женщин в состоянии менопаузы, в возрасте от 45 до 65 лет, в состоянии постменопаузы, с подтвержденным диагнозом метаболического синдрома (критерии ВНОК, 2009).

Все женщины поделены на 3 группы. I группа - женщины с физиологической менопаузой и метаболическим синдромом. II группа - женщины с хирургической менопаузой и метаболическим синдромом. В I и II группах выделялись подгруппы: А женщины с развитием МС после МП, В женщины с исходным абдоминальным ожирением до МП. III группа – группа сравнения - женщины в физиологической менопаузе без метаболических нарушений .

Клиническое обследование женщин включало анализ амбулаторных карт и анамнестических данных, полученных от пациентов, а также анализ жалоб, отражающих особенности неврологических нарушений. При исследовании ВНС изучался ИВТ с применением клинико – анамнестического подхода и баллированных «Вопросника...» и «Схемы», разработанных А.М.Вейном и сотр. (1998). Для получения объективных данных, характеризующих ИВТ кардиоваскулярной системы, рассчитывался индекс Кердо, а межсистемные отношения оценивались с помощью коэффициента Хильдебранта. ВР изучалась в пробе Даньини – Ашнера. Исследование ВОД проводили с помощью экспериментального моделирования умственной и эмоциональной (положительной и отрицательной) деятельности. Состояние компенсаторных возможностей оценивали по результатам ВКИГ с подсчетом основных показателей.

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое исследование, включающее изучение устойчивости и переключаемости активного внимания с помощью таблицы Шульте. Кратковременные виды зрительной и слухоречевой памяти изучали по методике, предложенной Л.И.Вассерманом и соавт. (1993). Психометрическое тестирование госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS, шкалу депрессии Бека, шкалу Спилбергера – Ханина с оценкой реактивной и личностной тревожности.

Анализ основных клинических критериев показал, что женщины не различались по возрасту, возрасту наступления менопаузы и ее продолжительностью. До 95% женщин 1 и 2 групп имели артериальную гипертонию, до 90 % дислипидемию и до 70% гипергликемию.

Женщины с МС имели большую выраженность тяжести КС, чем с нормальной массой тела, баллы тяжести КС коррелировали с уровнем ФСГ ($r=0.45$; $p<0.05$).

Сравнение клинико-лабораторных характеристик по группам показало, что женщины с хирургической менопаузой и МС отличалась большим весом, большей выраженность абдоминального ожирения, имели более высокое АД систолическое и диастолическое, гиперхолестеринемию и гипергликемию не только относительно 3 группы, но и пациенток с физиологической МП и МС. Таким образом, пациентки с гистерэктомией в сочетании с МС имели большую выраженность метаболических расстройств.

С большой частотой женщины с постменопаузальным метаболическим синдромом предъявляли жалобы астеноневротического характера, характерные для этапа начальных метаболических нарушений и являющихся неспецифическими: повышенная утомляемость, раздражительность, вспыльчивость. У части пациентов головные боли расценены нами, как имеющие сосудистый характер, пульсирующие, в височных или затылочных областях, иногда связанные с подъемом АД (90% наблюдений). Практически у всех женщин возникали и головные боли напряжения. Пациентки постменопаузальным метаболическим синдромом жаловались также на головокружение несистемного характера или на головокружение, возникающее при перемене положения тела, потливость, на чувство приливов и жара, сердцебиение и чувство замирания сердца, чувство слабости, метеотропность. Нарушения сна проявлялись трудностями засыпания, бессонницей, сонливостью днем, неудовлетворенностью сном, недостаточной глубиной сна. Подавляющее большинство пациентов

жаловалось на снижение работоспособности, вследствие рассеянности, невнимательности, снижения памяти, повышенной утомляемости. Жалобы носили постоянный характер и их можно расценить, как клинические проявления психовегетативного синдрома, отражающего дисфункцию надсегментарных вегетативных систем.

В неврологическом статусе выявлялась рассеянная симптоматика в виде равномерного оживления сухожильных и периостальных рефлексов, неустойчивости в позе Ромберга, тремора кончиков пальцев рук. Очаговая неврологическая симптоматика не выявлялась.

У женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом исходный вегетативный тонус (ИВТ) различных функциональных систем не был однороден. Преимущественно у больных выявлялись симпатические влияния вегетативной нервной системы, реже встречались парасимпатические влияния. В процессе исследования регистрировались следующие симпатические реакции: непереносимость жары, душных помещений, лихорадочное течение инфекций, ознобopodobный гиперкинез, повышение жажды, аппетита, уменьшение слюноотделения. Эрготропные влияния проявлялись личностными особенностями: вспыльчивость, повышенная чувствительность к боли, переменчивость настроения, быстрая отвлекаемость.

Преобладание парасимпатических влияний ВНС проявилось покраснением кожных покровов, выделением жидкого пота, ощущением зябкости, непереносимостью холода, усилением слюноотделения, болями в эпигастрии, снижением физической работоспособности, повышенной сонливостью, глубоким сном.

В сердечно-сосудистой системе преобладали эрготропные влияния, одним из проявлений которых является повышение как систолического, так и диастолического давления, что согласуется с данными Сметник В. П.[209].

Вегетативный статус оценивали также по «Вопроснику...» и «Схеме...», разработанным А.М.Вейном и сотр. У пациенток обеих групп

выявлялись признаки вегетативных нарушений, так как средний балл по «Вопроснику...» превышал 15 баллов, а по «Схеме...» - 25 баллов. Выявлялись достоверные различия показателей пациентов 1 и 3 групп, 2 и 3 групп по баллам «Вопросника...» и «Схемы...». Также регистрировались достоверные различия между показателями пациентов 1 и 2 групп по баллам «Схемы...», что свидетельствовало о грубых вегетативных расстройствах у пациенток с хирургической менопаузой.

Расчет вегетативного индекса Кердо выявил его отрицательное значение у пациентов первой и второй групп, что расценено нами как свидетельство депрессии эрготропного звена ВНС в сердечно – сосудистой системе. В третьей группе индекс Кердо имел положительные значения. У обследованных женщин 1 и 2 групп индекс Кердо был достоверно ниже, чем у женщин 3 группы, что можно объяснить неудовлетворительной адаптацией пациенток, имеющих метаболические нарушения, снижением резервных возможностей приспособления. При сравнении индекса Кердо в А и В подгруппах 1 и 2 групп достоверных различий не получено.

Сопоставление значений индекса Хильдебранта не выявило существенных различий, следовательно, межсистемные отношения у исследуемых всех групп оставались неизменными.

У женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями преобладающей во всех группах оказалась нормальная вегетативная реактивность (ВР) (среднее замедление ЧСС в первой и второй группе при проведении пробы равнялось 8.10 ± 3.11 ударов в минуту и 8.35 ± 2.67 ударов в минуту, соответственно; 7.45 ± 2.98 ударов в минуту в третьей группе).

Практически с одинаковой частотой в трех группах встречалась недостаточная ВР. Избыточная ВР встречалась у женщин в хирургической менопаузе чаще, чем в других группах. При внутригрупповом анализе в 1 группе отмечалось достоверно большее урежение ЧСС в 1А, чем в 1В подгруппе.

Избыточное ВОД преобладало в первых двух группах, что свидетельствует о нерациональном (неэкономном) использовании ресурсов ВНС.

Анализ показателей ВКИГ у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями выявил нарушение вегетативной регуляции, характеризующееся высокой степенью напряжения компенсаторных возможностей вегетативной нервной системы. Показатель АМо, определяющий состояние активности симпатического отдела ВНС был достоверно выше в первой и второй группах по сравнению с третьей группой. Вариационный размах - Δx , отображающий уровень активности парасимпатического звена и индекс напряжения, свидетельствующий о степени напряжения компенсаторных механизмов организма и уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца статистически значимо были выше у пациентов 1 и 2 групп, чем у женщин без метаболических нарушений постменопаузального возраста. Высокая степень напряжения компенсаторных возможностей ВНС у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями выражалась низким уровнем реагирования на предъявленные раздражители. Эти процессы были выражены грубее у пациентов с наибольшими метаболическими сдвигами

ВКИГ вегетативная регуляция у больных первой и второй групп нарушалась и характеризовалась высокой степенью напряжения адаптационно - компенсаторных механизмов, что проявлялось низким показателем Δx и высокими значениями АМо и ИН, но низким уровнем реагирования на функциональные пробы. Эти процессы грубее были выражены у пациентов с большими метаболическими сдвигами.

Таким образом, по данным ВКИГ вегетативная регуляция у больных первой и второй групп нарушалась и характеризовалась высокой степенью напряжения адаптационно - компенсаторных механизмов, что проявлялось низким показателем Δx и высокими значениями АМо и ИН, но низким уровнем реагирования на функциональные пробы. Эти процессы были

выражены грубее у пациентов с наибольшими метаболическими сдвигами. При внутригрупповом анализе между А и В подгруппами 1 и 2 групп достоверных различий не получено. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма, выявляемые у испытуемых при ВКИГ, позволяют сделать вывод о наличии у них вегетативных изменений.

У женщин постменопаузальным МС организм функционирует на грани срыва адаптационно – компенсаторных возможностей. Дезинтеграция деятельности ВНС проявлялась активацией эрготропного звена, сопровождающейся формированием неадекватного обеспечения умственной и эмоциональной деятельности.

У обследованных женщин с постменопаузальным МС выявлены достаточно выраженные изменения познавательных функций. Больше других страдала кратковременная слухоречевая память, однако также определялись расстройства кратковременной зрительной памяти и внимания. У пациенток первой и второй групп преобладали значительные нарушения кратковременной слухоречевой памяти в первой пробе (запоминание слов). При проведении второй пробы (запоминание слогов) значительно возрастала представленность грубых расстройств. Женщины первой и второй групп запоминали в среднем 16.85 ± 1.72 и 15.70 ± 1.72 слова соответственно, и 13.90 ± 1.81 и 12.06 ± 1.32 слога соответственно, что свидетельствовало о достоверно худшем запоминании слогов пациентами второй группы (хирургическая менопауза). Достоверно низкие показатели слухоречевая память регистрировались у больных первой и второй групп по сравнению с испытуемыми в менопаузе, но без метаболических нарушений (третья группа).

Кратковременная зрительная память у больных первой группы снижалась умеренно. Изменения зрительной памяти были обусловлены в большинстве случаев повышенным истощением корковых функций к концу исследования, реже зрительная память ухудшалась в результате медленной вработываемости, еще реже – в результате равномерного снижения.

Обращает на себя внимание, что снижение зрительной памяти у пациентов в хирургической менопаузе с метаболическими нарушениями была выше. При этом, внутригрупповой анализ кратковременной зрительной памяти во второй группе показал достоверно худшие параметры у пациенток с метаболическими нарушениями, возникшими до менопаузы.

Внимание в первых двух группах характеризовалось истощением к концу исследования, что проявлялось достоверным увеличением времени, затраченного на выполнение заданий, и наличием ошибок. Получены достоверные различия у пациентов первой группы по времени проведения первого и второго заданий по таблице Шульте между А и В подгруппами, что составило 59.50 ± 4.19 сек и 65.80 ± 3.91 сек соответственно и 62.10 ± 3.38 сек и 68.80 ± 3.45 сек соответственно. Худшее время проведения пробы отмечалось у женщин с постменопаузальным МС, с метаболическими нарушениями до менопаузы, что свидетельствует о более грубых когнитивных нарушениях у них .

В ходе психометрического тестирования определены признаки тревоги и депрессии, оценен уровень реактивной и личностной тревожности. Анализ состояния эмоциональной сферы пациенток с постменопаузальными метаболическими нарушениями по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что эмоционально – личностные нарушения носили однонаправленный характер в обеих группах и были выражены больше за счет тревожных расстройств. Наиболее выраженные нарушения отмечались у пациенток в хирургической менопаузе (2 группа).

При тестировании по опроснику депрессии Бека среди пациентов первой и второй групп преобладали больные с легкой депрессией, реже выявлялись умеренная и тяжелая депрессия. Достоверно отличался средний балл между пациентами первых двух групп и третьей группы. Полученные результаты согласуются с данными Дюковой Г.М. [2007], изучавшей депрессивные расстройства у женщин в климаксе.

У женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями преобладал низкий уровень личностной и умеренный уровень реактивной тревожности.

У женщин с постменопаузальным МС применялись методы математического прогнозирования для определения суммарного 10-летнего риска ишемических событий. Оказалось, что у 32,5% женщин с МС в ПМП имелся высокий риск сосудистых событий и только 5% женщин в МП, но с нормальной массой тела. В этой же группе у 70% женщин определен крайне низкий риск - менее 5% .

Таким образом, женщины с метаболическим синдромом и МП при равном возрасте, длительности МП с группой женщин физиологической МП имели больший риск сосудистых событий за счет гемодинамических отклонений, нарушений в липидных показателях и глюкозе.

Качество жизни является одним из важных показателей, которые во многом определяют общую и профессиональную трудоспособность. Явно более высокие значения качества жизни по SF-36 выявлялись у женщин ПМС, но с нормальной массой тела, особенно по показателю физического функционирования. Очевидно, что большее влияние на эти показатели имела не дефицит эстрогенов, а наличие метаболического синдрома.

Женщины с МС имели суммарные показатели физического и психологического здоровья не только ниже, чем женщины без ожирения, но и ниже средне -популяционной нормы. Однако и среди пациенток с МС, женщины с хирургической менопаузой имели самый низкий показатель физического функционирования (PF), восприятие общего состояние здоровья (GH), шкалы жизнеспособности (VT), психологического здоровья (MH) и суммарного физического компонента (PCS). Выявлены корреляции, подтверждающие снижение качества жизни при увеличении степени абдоминального ожирения, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии,

гипергликемии, уровня АД и ТТГ. Подтверждена высокая связь всех показателей SF -36 с цифрой климактерического индекса.

Женщины с хирургической МП в сопровождении МС имеют худшее качество жизни и входят в группу высокого риска по прогрессированию сердечно-сосудистых расстройств.

Результаты исследования поставили задачу поиска адекватной терапии психовегетативных и эмоциональных нарушений у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями. Комплекс реабилитационных мероприятий негормональной коррекции выявленных нарушений включал нейротропную терапию, включающий в себя милдронат (мельдоний) 100 мг (5,0 мл) внутривенно струйно и кортексин 10 мг (2,0 мл) внутримышечно. комплекс метаболической и нейропротективной терапии. Инъекционный курс милдроната и кортексина проводился в течение 10 дней, его получали 40 пациенток с МС. Курс лечения испытываемые переносили хорошо, осложнений зарегистрировано не было.

В основе механизма действия нейротропной терапии лежат процессы, приводящие к уравниванию основных нервных процессов, нейровегетативных соотношений с улучшением адаптивных, защитных и компенсаторных реакций организма. При этом развиваются разной сложности нейрорефлекторные и нейрогуморальные реакции, изменяющие функциональное состояние центральной, периферической и вегетативной нервной системы, вследствие нормализации выработки многих нейрогуморальных веществ: серотонина, эндорфинов, энкефалинов. В результате улучшается обмен веществ, функции вегетативной, эндокринной и сердечно – сосудистой систем при участии центральной нервной системы.

После проведения курса нейротропной терапии у пациентов с постменопаузальным МС мягче стали протекать нарушения взаимодействия между основными процессами возбуждения и торможения. Уже на фоне лечения нормализовался сон, уменьшилась астения, а также интенсивность и

частота головной боли. Большинство пациентов отметили повышение работоспособности, улучшение памяти, внимания.

После лечения у больных обеих групп достоверно снижался уровень вегетативных расстройств по «Вопроснику...» и по «Схеме...», приближаясь к нормальным показателям. При оценке вегетативной реактивности после лечения у пациенток обеих групп преобладала нормальная вегетативная реактивность, оно при оценке вегетативного обеспечения деятельности сохранялось избыточное обеспечение умственной деятельности.

При анализе индекса Кердо его отрицательные значения до лечения менялись на положительные. Положительные значения индекса Кердо свидетельствовали о повышении адаптационно – компенсаторных возможностей организма.

Применение комплекса нейротропной терапии у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями улучшило процессы компенсации. По данным ВКИГ выявлялось улучшение процессов адаптации к условиям внешней среды, направленное на достижение оптимального уровня функционирования, при снижении напряжения регуляторных систем. Состояние систем управления ритмом сердца характеризовалось снижением напряжения, улучшением функциональных резервов, большей их мобильностью. При межгрупповом сравнении выраженности эффекта от лечения выявлен лучший результат у пациенток первой группы. Высокая степень симпатических влияний после лечения сохранялась у женщин с абдоминальной формой ожирения, высоким уровнем САД и ДАД и гипертриглицеридемией. Полученный результат может свидетельствовать о глубине патологического процесса, связанного с метаболическими расстройствами.

После проведения нейротропной терапии произошло достоверное увеличение объема кратковременной слухоречевой памяти при запоминании слов и слогов. Грубые и значительно сниженные показатели под влиянием лечения преобразовались в умеренно сниженные.

На фоне нейротропной терапии статистически значимо улучшались показатели кратковременной зрительной памяти. В структуре изменений зрительной памяти превалирующими стали нормальные и умеренно сниженные показатели. Зарегистрировано достоверное уменьшение нарушений зрительной памяти в результате повышенного истощения корковых функций. Проводимая терапия оказалась более эффективна при исследовании зрительной памяти у пациенток первой группы.

Нейротропная терапия благоприятно повлияла и на состояние внимания: достоверно уменьшились количество ошибок и время выполнения заданий по таблице Шульце. Отмечается увеличение доли нормальных и умеренно сниженных показателей внимания за счет уменьшения количества значительных нарушений.

Анализ состояния эмоциональной сферы пациенток первой группы по шкале тревоги и депрессии (HADS) показал, что после лечения достоверно снизился баллированный уровень по шкалам тревоги и депрессии, что соответствовало субклинически выраженной тревоге и отсутствию достоверно выраженной депрессии. У больных второй группы после лечения также достоверно снизился баллированный уровень по обеим шкалам, но соответствовал клинически выраженной тревоге и отсутствию достоверно выраженной депрессии. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной тревожности у пациенток с хирургической менопаузой, что обусловлено более грубым эмоциональным поражением.

По опроснику Бека у больных первой и второй групп после лечения баллированный показатель достоверно снижался и соответствовал легкой степени депрессии. У пациенток первой группы сохранялась легкая степень депрессии по опроснику Бека, но степень ее выраженности уменьшалась к концу лечения. У больных второй группы до лечения регистрировалась умеренная степень депрессии, а после лечения – лишь легкая степень депрессии. В обеих группах прослеживалась достоверно положительная динамика.

По шкале Спилбергера – Ханина у больных первой группы реактивная тревожность достоверно снизилась и приблизилась к уровню низкой тревожности, а у пациенток второй группы уровень реактивной тревожности соответствовал умеренной тревожности. Уровень реактивной тревожности после лечения достоверно снижался.

Личностная тревожность по шкале Спилбергера – Ханина у больных первой и второй групп регистрировалась на низком уровне, с тенденцией к большему снижению.

Таким образом, в представленной работе показано, что у женщин в постменопаузе формировался психовегетативный синдром, степень выраженности которого, в первую очередь зависела от метаболических нарушений.

Женщины после хирургической МП с МС имели значимые вегетативные и психо - эмоциональные и когнитивные отклонения на фоне больших значений абдоминального ожирения, гипертонии, гиперхолестеринемии, гипергликемии по сравнению с женщинами с физиологической МП. У них же были ниже показатели качества жизни.

Предложенный комплекс обследования поможет своевременно выявить начальные нарушения в состоянии здоровья женщин на ранних этапах метаболических расстройств и провести курс негормональной медикаментозной реабилитации, повышающий компенсаторные возможности организма. При реабилитации женщин с постменопаузальным МС предпочтительно использовать комплекс нейротропной терапии, включающий в себя сочетание милдроната и кортексина.

ВЫВОДЫ

1. Диагностированная дисфункция вегетативной нервной системы сочетается с метаболическими нарушениями в постменопаузальном периоде и вызывает высокую степень напряжения адаптационно-компенсаторных механизмов, в большей степени у женщин с хирургической менопаузой. Вегетативное обеспечение умственной и эмоциональной деятельности происходит при нерациональном использовании ресурсов вегетативной нервной системы.
2. Для постменопаузального метаболического синдрома характерны расстройства всех познавательных функций, в большей степени нарушается кратковременная слухоречевая память, вплоть до грубых изменений у пациенток с хирургической менопаузой.
3. Нарушения эмоциональной сферы у больных с постменопаузальными метаболическими нарушениями характеризовались преобладанием тревожных расстройств с доминированием умеренного уровня реактивной при низком уровне личностной тревожности. Депрессивные проявления носили легкую степень выраженности. Все эмоциональные нарушения были более выражены у пациенток в хирургической менопаузе.
4. Качество жизни женщин в постменопаузе снижается при увеличении массы тела, артериального давления, гипергликемии, гиперлипидемии и коррелирует со степенью тяжести менопаузального климактерического индекса. Самое низкое значение физического и психического здоровья и наибольший риск сосудистых событий имеют женщины с метаболическим синдромом после хирургической менопаузы.
5. Курс нейротропной терапии, включающий милдронат и кортексин, позволил повысить адаптационно – компенсаторные, познавательные и

эмоциональные функции у женщин с постменопаузальными метаболическими нарушениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии вегетативных, эмоциональных и познавательных расстройств у пациенток с постменопаузальным метаболическим синдромом показано проведение негормональной нейротропной терапии, позволяющей повысить адаптационно – компенсаторные возможности организма.
2. Для ранней диагностики вегетативных, психоэмоциональных и когнитивных расстройств у пациенток с постменопаузальным метаболическим синдромом показано проведение вариационной кардиоинтервалографии и нейропсихологического тестирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А. С. Ожирение - эпидемия XXI века.// Терапевтический архив, 2002.- Т. 74, № 10. - С. 5-7.
2. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела// Consilium medicum, 2001.- Т. 2, № 3. - С. 309-316.
3. Андреева В. О. Роль фактора некроза опухоли- α в патогенезе эндокринно-метаболических расстройств у девочек-подростков с синдромом нервной анорексии. //Вестник Санкт-Петербургского Университета, 2008. - № 1. - С. 118-126.
4. Андронникова Е. А., Заика Е. В. Методы исследования восприятия, внимания и памяти: руководство для практических психологов//Харьков, 2011. - 234с.
5. Андрющенко А. В., Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий в общеймедицинской практике// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2003. - № 5. - С. 11-17.
6. Аникин В. В., Изварина О. А. Некоторые особенности артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде. //Современные проблемы медицины: теория и практика»: материалы международной заочной научно-практической конференции. Новосибирск: Изд. «Сибирская ассоциация консультантов», 2012 - 72с.
7. Ахутина Т. В., Меликян З. А. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А. Р. Лурия // Журнал «Клиническая и специальная психология», 2012 - № 2 - С. 3-23.
8. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестник аритмологии, 2002. - № 24. - С. 9-42.
9. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. /М.: Медицина, 1979. - С. 278-298.

10. Баранова Е. Н., Большакова О. О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе//Обзоры клинической кардиологии, 2005. - №1. - С.2-10.
11. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии /Руководство для врачей и научных работников. М., 2004. - 434с.
12. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Корнеева Е. В. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. / М.: Академия естествознания, 2010. - 73с.
13. Белоцерковцева Л. Д. Нарушения обмена у женщин с ранней менопаузой и гипотиреозом //Лечащий врач, 2010. - № 3. - С.38-41.
14. Бельская Г.Н., Деревянных Е. А., Брюхина Е.В. Особенности функционального состояния вегетативной нервной системы в раннем послеоперационном периоде у женщин с хирургической менопаузой. //Неврологический вестник им. В.М.Бехтерева, 2006.-№ 1-2.- С.49-52.
15. Беляева Л. А. Уровень и качество жизни // Проблема измерения и интерпретации. Социальная политика. Социальная структура. М., 2009. - С. 33-42.
16. Бериханова Р.Р., Миненко И.А. Влияние комплексной нелекарственной терапии в климактерии у пациенток с метаболическим синдромом на биохимические показатели крови.// Наука и Мир, 2013. - №1. - С. 306-307.
17. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. // Русский медицинский журнал, 2001. - Т. 9, № 2. - С. 67-71.
18. Божокин С. В., Щенкова И. М. Анализ variability ритма сердца в условиях стрессовых нагрузок// Физиология человека, 2008. - Т.34, №4. - С. 80-87.

19. Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н., Иванова О.В. Качество жизни женщин в зависимости от проявлений климактерического синдрома. //Акушерство и гинекология, 2014. - №10. -С. 52-58.
20. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению //Русский медицинский журнал, 2001. - Т. 9, №2. - С.56-61.
21. Вассерман Л. И., Дорофеева С. А., Меерсон Я. А. Методы нейропсихологической диагностики: руководство для врачей. Спб.: Стройлеспечать, 1997. - 400с.
22. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: «Медицинское информационное агентство», 2000. - 752с.
23. Вейн А. М. Вопросы диагностики и лечения вегетативных нарушений //Вопросы ранней диагностики и лечения нервных и психических заболеваний. Каунас, 1979. - С. 30.
24. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 2003.- 623 с.
25. Вейн А. М. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. М.: Наука, 1973. -268с.
26. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста /Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А. //Российский кардиологический журнал, 2011. - №4 (90). – С. 124-128.
27. Воеводина И. В. Особенности течения сердечно - сосудистых заболеваний у женщин. //Медицинский вестник, 2012. - № 21. – С. 74-76.
28. Гамидова А. Г., Эседова А. Э., Абусуева З. А. Коррекция климактерических нарушений в постменопаузе у женщин, проживающих в регионе зобной эндемии. // Проблемы репродукции, 2012. - № 2. - С. 110-114.

29. Гапонова С. А., Поршнева А. В. Статистические методы в психологических исследованиях: учебное пособие. Н. Новгород, 2010. С. 77-78.
30. Гайворонских Д.И., Коваль А.А., Скворцов В.Г. Постгистерэктомический синдром: клинические проявления и методы их коррекции. // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2012. - №4. - С. 120-123
31. Геворкян М. А., Манухин И. Б., Фаталиева К. З. Современный подход к лечению женщин с патологическим климактерием //Журнал Медицинский совет, урология и гинекология, 2010. - № 4. - С. 15-20.
32. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение: влияние на развитие метаболического синдрома //Профилактика и лечение. М.: Медпрактика, 2002. - С. 24-26.
33. Гирина О. Н., Скаржевская Н. А. Применение дневного транквилизатора «Адаптол» в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность, безопасность //Украинский терапевтический журнал, 2010. - № 1. С. 125-128.
34. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1998. - 432с.
35. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы //Сахарный диабет, 2009. - № 4. - С. 15-20.
36. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии (обзор литературы) // Гинекология, 2011. - Т. 13, № 3. - С. 4-7.
37. Дедов И.И., Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно - сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения //Ожирение и метаболизм, 2004. - № 2. - С. 19-24.

38. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009. - № 8(6). Приложение 2.
39. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации, М. 2010, С. 192-276.
40. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных метаболическим синдромом: исследование variability сердечного ритма. Аничков Д. А., Шостак Н. А., Котлярова Л. А., Иванов Д. С // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005. - Т. 4, №4. - С. 85-90.
41. Дмитриев А.Н., Звычайный М.А., Воронцова А.В., Футерман Е.М. Менопаузальный метаболический синдром при естественной и хирургической менопаузе и связь индекса массы тела с тяжестью климактерического синдрома у женщин среднего Урала. //Вестник Уральской медицинской академической науки, 2012.-№3.- С.71-73..
42. Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. Метаболический синдром //Терапевтический архив, 2002. - № 10. - С. 7-12.
43. Доскина Е. В. Патофизиологическая терапия женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом // Лечащий врач, 2013. - № 3. – С.42-45.
44. Драпкина О. М. Нарушения липидного обмена у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Поликлинический врач, 2009. - № 6. - С. 9-13.
45. Дюкова Г. М. Качество жизни женщин в период климактерия //Consilium medicum, 2007. – №12 – С.121-125.
46. Задионченко В. С., Адашева Т. В., Демичева О. Ю. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium Medicum, 2004. - Т 6, № 9. - С. 45-52.

46. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Строев Ю. И. Понятие о метаболическом синдроме. //Патологическая физиология. Т. II. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб., 2007. - С. 703-722.
47. Захаров В. В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения//ConsiliumMedicum, 2011. - Т. №13, № 2. -С. 82-90.
48. Захаров В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012. - № 2. - С. 16-19.
49. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // Кардиология, 1998. - № 6. - С. 71-81.
50. Иванова О.В., Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н. Состояние здоровья и качество жизни женщин с климактерическими расстройствами в естественной и хирургической менопаузе до и после терапии фитоэстрогенами. // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2013. Выпуск № 2. - С. 15-18
51. Кадыков А. В. Значение показателей variability ритма сердца при цереброваскулярной патологии и других заболеваниях нервной системы //Клиническая неврология, 2007. - № 4. - С. 37-42.
52. Калягин В. А., Овчинникова Т. С. Логопсихология: учеб.пособие для студ. высш. учеб. Заведений. / М.: Академия, 2006. - 320с.
53. Карюхин Э. В. Старение населения: демографические показатели // Клиническая геронтология, 2000. - №1. - С. 56-61.
54. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 2. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. // Вестник Санкт-Петербургского Университета, 2007. - № 4. - С. 3-14.

55. Кисляк О. А., Мышляева Т. О., Малышева Н. В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно - сосудистых осложнений //Сахарный диабет, 2008. - № 1. -С.45-49.
56. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А. Антигипертензивная терапия сквозь призму метаболического синдрома //Артериальная гипертензия, 2009. - № 5. – С. 67 - 72
57. Колбасова Е. А. Влияние терапии эндотелиопротективными лекарственными средствами на клинические проявления климактерического синдрома и качество жизни женщин в постменопаузе. // Охрана материнства и детства, 2013. - №1. – Р. 23 – 28.
58. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клинико-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой. // Вестник ВГМУ, 2014.-. №2.- С.78- 86.
59. Кравец Е. Б., Самойлова Ю. Г., Матюшева Н. Б. Метаболический синдром в общей врачебной практике //Бюллетень сибирской медицины, 2008. - № 1. - С. 80-87.
60. Кравченко Н. А., Войтенко Е. И. Протективное действие адипонектина на развитие стеатогепатита и осложнений при ожирении // Экспериментальная и клиническая медицина, 2011. - № 4. - С.35-40.
61. Крымская М. Л. Климактерический период М., Медицина, 1989. - С.171-183.
62. Кузьмина - Крутецкая С. Р., Репина М. А. Метаболический синдром у женщин. СПб., 2011. - С. 76.
63. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга /Изд-во МГУ. 1969. С. 433-455.
64. Лутошкина Е.Б., Салина Е. А., Шоломов И.И. Опыт коррекции когнитивных нарушений кортексином и мексидолом в комплексном лечении больных с последствиями инфаркта головного мозга // Неврологический вестник им. В.М.Бехтерева, 2009.- № 1.- С.16-19.

65. Логина И.П., Калвиньш И.Я. Милдронат в неврологии. – Рига, 2012. – 56с.
66. Майчук Е. Ю. Особенности формирования артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Русский медицинский журнал, 2003. - Т. 11, № 9. - С. 507-510.
67. МакДермотт М. Т. Секреты эндокринологии. 2-е изд., испр. и доп. / Пер. с англ. М.; СПб., 2001. - 464с.
68. Маколкин В. И. Метаболический синдром. /М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 144с.
69. Малявская С.И., Дворяшина И.В., Терновская В.А. Метаболический инсулинрезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты/Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2004. - 222с.
70. Мамедов М. Н., Чепурина Н. А. Суммарный сердечно - сосудистый риск: от теории к практике М., 2007. - С. 20-21.
71. Мамедов М. Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции //Новости медицины и фармации, 2007. - № 10. - С. 23.
72. Мостицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований. /Мн.: РУП "ИРС", 2009. - 48с.
73. Мельникова Е. А. Применение эндоназального электрофореза кортексина при синдроме хронической усталости./ Автореф. дисс. канд. мед.наук. М., 2010. - 28с.
74. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога // Российский медицинский журнал, 2001. - Т. 9, № 2. - С. 82-87.
75. Миронова Е. Е. Сборник психологических тестов. Часть I. Пособие /Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2005. – 155с.
76. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. /Иваново: ИГМА, 2002. – 290с.

77. Мкртумян А. М. Ксеникал в комплексной терапии метаболического синдрома. / Русский медицинский журнал, 2001 . - Том 9, № 2 . - С. 72-73 .
78. Морено И. Г. Вегетосоматические и метаболические аспекты первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. /Автореф. дисс. канд. мед.наук. М., 2004. - 30с.
79. Мычка В. Б., Мамырбаева К. М, Масенко В. П. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией //Кардиологический вестник, 2006. - Т. 13, № 1. - С. 29-32.
80. Мясников А.Л., Гротэль Д.Л. О содержании в крови холестерина и мочевой кислоты в связи с конституцией и болезнями обмена, 1926. – 168с.
81. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно - сосудистых заболеваниях //Качественная клиническая практика, 2002. - № 1. - С. 23-24.
82. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине М.: ЗАО «ОЛМА Медиа групп», 2007. – 315с.
83. Новикова Д. С., Попкова Т. В., Маркелова Е. И. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца //Клиническая медицина, 2009. - № 1. - С. 27-32.
84. Новикова Л.Б., Валитова Г.Г. Влияние кортексина на артериальную гипертензию у больных с церебральным инсультом //Практическая ангиология, 2014. - №1. – С.28-31.
85. Окружность талии и кардиометаболический риск: консенсус группы организаций «Здоровья Америки» //Артериальная гипертензия, 2007. - Т. 13, № 3. - С. 189-194.
86. Панкрушина А. Н., Толстых К. Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология», 2008. - Вып. 10. - С. 91- 97.

87. Панферова Е. К. Гендерные особенности вегетативной регуляции сердечно - сосудистой системы у пациентов с метаболическим синдромом. /Автореф. дисс. канд.мед.наук., Москва, 2011. – 24с.
88. Паршукова Л. П., Выбойщик И. В. Акцентуации характера: учебное пособие. /Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 2007. – 84с.
89. Писарева С. В., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Лептин - нейроиммуноэндокринный регулятор обмена веществ: Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. /Труды Мариинской больницы. Вып. III. СПб., 2004. - С. 112-120.
90. Погожева А. В. Актуальные вопросы диетической профилактики сосудистых осложнений при сахарном диабете типа 2 //Consilium Medicum, 2009. - №12. - С. 47-56.
91. Подзолков В. И., Брагина А. Е. Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия? //Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012. - Т. 11, № 1. - С. 79-84.
92. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Панферова Е. К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе //Системные гипертензии, 2010. - № 4. - С. 62-67.
93. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? // Consilium medicum, 2009. - №5. - С. 49-54.
94. Подзолков В. И., Можарова Л. Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом //Обзоры клинической кардиологии, 2005. - № 1. - С. 12-19.
95. Полякова А.Г. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. /М.: Медицина, 2002. -183с.
96. Пустотина З.М., Ларева И.В., Жигжитова Е.Б.. . Вегетативный дисбаланс и изменения микроциркуляции у женщин с хирургической менопаузой. // Проблемы женского здоровья, 2012. - №4.- С.28-34

97. Ройтберг Т. Е. Метаболический синдром. /М.: Медпресс -информ. 2007. – 224с.
98. Романова М.М., Бабкин А.П. Особенности психоэмоционального статуса, качества жизни и вегетативного баланса у больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом диспепсии. //Российский кардиологический журнал, 2012. - №4. - С. 30-36.
99. Ростороцкая В. В., Иванов А. П., Эльгардт И. А. Суммарный риск развития коронарных осложнений у кардиологических больных в связи с наличием храпа, дневной сонливости и синдрома обструктивного апноэ во время сна //Терапевтический архив, 2012. - № 9. - С. 76-79.
100. Савченко А.С., Захаров Н.Н. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно – мозговых травм //Врач, 2007. - №3. – С. 85-87.
101. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. / М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 326с.
102. Снежицкий В. А. Методологические аспекты анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике// Медицинские новости, 2004. - № 9. - С. 37-43.
103. Сидоренко Б. А., Угрюмова М. О. Разные лица артериальной гипертонии // Кардиология, 2001. - Т. 41, № 10. - С. 86-95.
104. Сметанин М. Ю., Пименов Л. Т., Пименова Л. И. Клинико-функциональное состояние печени при менопаузальном метаболическом синдроме //Практическая медицина 2010, № 4. -С. 146-151.
105. Сметанин М. Ю., Пименов Л. Т. Клинико-функциональное состояние печени у женщин с артериальной гипертензией и менопаузальным метаболическим синдромом в ходе антигипертензивной терапии //Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2008. - № 2. - С. 48-53.

106. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // *Consilium medicum*, 2003. - Т. 5, № 9. - С.543-546.
107. Сметник В. П. Медицина климактерии/ М.: «Изд-во «Литера», 2009. - 159с.
108. Соколов Е. И. Особенности метаболизма у больных ишемической болезнью сердца по данным инсулиновой пробы // *Кардиология*, 1990. - Т. 7. - С. 43-46.
109. Старкова Н. Т., Дворяшина И. В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) // *Терапевтический архив*, 2004. - №10. - С.54-58.
110. Суслина З.А., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // *Врач*, 2007. - №4. – С.44 – 48.
111. Токмакова А. Ю., Староверова Д. Н. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии // *Проблемы эндокринологии*, 2005. - Т. 51, № 3. - С. 39-40.
112. Трубачев И. А., Перминова О. А., Карпов Р. С. Информированность о сердечно -сосудистых заболеваниях и отношение к их профилактике населения и врачей. // *Здравоохранение Российской Федерации*, 2009. - № 1. – С.65-68.
113. Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Проблемы гинеколога – эндокринолога // *Практическая медицина*, 2009. - №1. - С. 168-170.
114. Фёрстер Э., Рёнц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. / М.: "Финансы и статистика", 1983 г. - С. 192-193.
115. Хомская Е. Д. Нейропсихология: Учебник для вузов. /СПб., 2003. – 236с.
116. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А. Эпидемическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА. // *Системные гипертензии*, 2010. - № 3. - С 34-41.

117. Чазова И. Е, Сметник В. П. Ведение женщин с сердечно - сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов //Проблемы репродукции, 2008. - №5. - С. 79-87.
118. Чубриева С. Ю., Глухов Н. В., Зайчик А. М. Жировая ткань как эндокринный регулятор //Вестник Санкт-Петербургского Университета, 2008. - Сер. 11., Вып.1. - С. 32-43.
119. Чупак Э. Л., Бабцева А. Ф., Моногарова Л. И. Диагностика синдрома вегетативной дистонии у подростков: учебное пособие./ Благовещенск, 2009. - С. 10-11.
120. Шевченко Л.А., Евдокимов В.А. Об эффективности применения современного церебропротективного препарата кортексин у лиц с прогрессирующими церебральными дисгемическими поражениями //Практическая ангиология, 2015. - №1. – С27-39.
121. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Жукова В. А. Метаболический синдром у женщин в постменопаузе: сравнительная оценка влияния моксонидина и метопролола на уровень артериального давления и инсулинорезистентность //Обзоры клинической кардиологии, 2006. - № 4. - С.30-37.
122. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. Метаболический синдром. / М., 2004. – 142с.
123. Шевченко Ю. Л. Современные подходы к исследованию качества жизни в здравоохранении //Вестник качества жизни, 2003. № 1-2. - С.6-14.
124. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? //Российский медицинский журнал, 2001. - Т. 9, № 2. - С. 88-90.
125. Шестакова М. В. Метаболический синдром - реальная угроза здоровью населения всех стран мира // Медицинский вестник, 2009. - № 15. - С. 9-10.
126. Шилов А. М., Чубаров М. В., Мельник М. В. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X //Русский медицинский журнал, 2003. - Т. 11, № 21. - С. 1145-1150.

127. Шостак Н. А., Аничков Д. А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // Русский медицинский журнал, 2002. - № 27. - С. 1255-1257.
128. Эффективность милдроната в лечении диабетической ретинопатии /Бетабекова Т.К., Имантаева М.Б., Жазини Б.С., Джуматаева З.А. //Медицина, 2004. - №2. – С.69-73.
129. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. //Неврологический журнал, 2006. - № 11. С. 4-12.
130. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: Meta-analyses of small and large studies in whites //Arteriosclerosis Thrombas Vascular. Biol, 2000. - Vol. 20. - P. 484-492.
131. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // J. Clinical, 2000. - Vol. 105. - P. 1243-1252.
132. Alberti K.G., Zimmet P.Z., for the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabet. Med. 1998.- P 312 – 324.
133. Alberti K. G., Zimmet P. Z., Shaw J. E. The Metabolic Syndrome A New Worldwide Definitionfrom the International Diabetes Federation Consensus //Lancet, 2005. - V.366. - P. 1059-1062.
134. American Diabetes Association. Diabetes and classification of diabetes mellitus //Diabetes care, 2004. - Vol. 27 (suppl. 1). - S5-10.
135. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S. I. Hypertension and obesity. / Recent Progr. Horm. Res 2004. Vol. 59. P. 169-205. Ashrafian H., Frenneaux M. P., Opie L. H. Metabolic mechanisms in heart failure // Circulation, 2007. - Vol. 116, № 4. - P. 434-448.
136. Assman G., Shulte H. The importance of triglycerids: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study.//Eur. J. Epidemid., 1992. - №8 (Suppl.1). P.99-103.

137. Association between anthropometric indices and quality of life in menopausal women. Ghazanfarpour M., Abdollahian S., Zare M., Shahsavari S. // *Gynecol Endocrinol.*, 2013. - № 10.-P.917-920.
138. Atlantis E, Baker M: Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. // *Int J Obes.*, 2008 .-№ 32.- P. 881-891.
139. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. // *Acta Diabetol Lat*, 1967. - Vol. 4. - P. 572-590.
140. Bagnol D., Lu X. Y., Kaelin C. B. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain // *J. Neurosci*, 1999. - Vol. 19. - P. 26.
141. Barnett A. Hypertension and insulin resistance // *Hyperten. Ann*, 1992. - Vol. 19. - P. 403-418.
142. Barrett-Connor E., Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study // *Diabetes Care*, 1998. - Vol. 8. - P. 1236-1239.
143. Bjorbaek C., Kahn B. B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. // *Recent Prog Horm Res*, 2004. - Vol. 59. - P. 305-331.
144. Bjursell M., Ahnmark A., Bohlooly Y.M. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism // *Diabetes*, 2007. - Vol. 56. - P. 583-593.
145. Boello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // *Obes.*, 2000. - №.1. - P. 47-56.
146. Bonnardeaux A., Davies E. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension*, 1994. - Vol. 24, № 1. P.63-69.
147. Bonow R. O., Eckel R. H. Diet, obesity and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med*, 2003. Vol. 348. - P. 2057-2058.
148. Bowling A., Bond M., Jenkinson C. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus survey in Britain, the Health survey for England

- and Oxford healthy life survey //Journal of public health medicine, 1999. -Vol. 21. - № 3. - P. 255-270.
149. Brands M. W., Hall J. E. Hyperinsulinemia and hypertonia // NMCD, 1993. - Vol. 3. - P. 155-157.
150. Bray G.A. Clinical evolution and introduction to treatment of overweight //Fn: Contemporary Diagnosis and Management of obesity, 1998. - P. 131-166.
151. Bravata D. M, Sanders L., Huang J., Krumholz H. M. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review //J. Am. Med. Assac, 2003. - Vol. 289. - P. 1837-1850.
152. Bruun J. M., Lihn A. S., Madan A. K. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab, 2004. - Vol. 286. - P. 8-13.
153. Campfield L. A., Smith F. J., Burn P. The OB protein (leptin) pathway - a link between adipose tissue mass and central neural networks // Hormone and Metabol. Res, 1996. - V. 28. - P. 619-632.
154. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations // MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1997. - Vol. 46. - P.1061-1066.
155. Chen H., Charlat O., Tartaglia L. A. Evidence that the diabetes gene encodes the lipin receptor: Identification of a mutation in a leptine receptor gene in db/db mice //Cell, 1996. - Vol. 84. - P. 419-495.
156. Cianflone K., Xia Z., Chen L. Y. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents //Biochem Biophys Acta, 2003. - Vol. 1609. - P. 127- 143.
157. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weigth and obese humens // N. Engl. J. Med, 1996. - Vol. 334, № 5. - P. 292-295.

158. Correia M. L., Haynes W. G., Rahmouni K. The concept of selective leptin resistance: evidence from Agouti yellow obese mice // *Diabetes*, 2002. - Vol. 51. - P. 439-442.
159. Danforth Jr. E. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? // *Nat. Genet*, 2000. - Vol. 26, № 1. - P. 13.
160. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MARK-dependent manner // *J. Biol Chem*, 2004. - Vol. 279. - P. 17070 - 17078.
161. Del Giudice E. M., Cirillo Q., Santoro N. Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Italian obese children. Report of three new mutations // *Int J. Obesity*, 2001. - V. 25, № 1. - P. 61-67.
162. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. Goveas J.S., Espeland M.A., Woods N.F., Wassertheil-Smoller S, Kotchen J.M. *J Am Geriatr Soc.*, 2011. - №1. - P. 57-66.
163. Differences in health related quality of life in a sample of Spanish menopausal women with and without obesity. Llaneza P., Iñarrea J., Gonzalez C., Alonso A., Arnott I., Ferrer-Barriandos J. // *Maturitas*, 2007. - №4. - P. 387-394.
164. Dosi R., Bhatt N., Shah P. Cardiovascular disease and menopause. // *J Clin Diagn Res.*, 2014. - №2. - P. 62-64.
165. Egan B. M., Schork N. J., Weder A. B. Regional hemodynamic abnormalities in overweight men. Focus on alpha-adrenergic vascular responses // *Am. J. Hypertens*, 1989. - Vol. 2. - P. 428-434.
166. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system // *Hypertension*, 2003. - Vol. 41. - P. 1072-1079.
167. Emotional and cognitive health correlates of leisure activities in older Latino and Caucasian women. Herrera A.P., Meeks T.W., Dawes S.E., Hernandez D.M.,

- Thompson W.K., Sommerfeld. D.H., Allison M.A., Jeste D.V. //Psychol Health Med., 2011. - №6. – P.661-674.
168. Enzi G., Busetto L., Carraro R. Association of multiple risk factors for cardiovascular disease and visceral obesity. A deadly quartet or sextet? In: Ditschuneit H. et al., eds. // Obesity in Europe. London, 1994. - P. 411-18.
169. Eshtiaghi R., Esteghamati A., Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women //Maturitas, 2010. - Vol. 65, № 3. - P. 262-266.
170. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) //JAMA, 2001. - Vol. 285. - P. 2486-2497.
171. Engeli S., Schling P., Gorzelniak K. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? //Int. J. Biochem. Cell. Biol, 2003. - Vol. 35. - P. 807 - 825.
172. Factors influencing women's quality of life in the later half of life. Chiu Y.W., Moore R.W., Hsu C.E., Huang C.T., Liu H.W., Chuang H.Y. // Climacteric., 2008.-№ 3. - P. 201-211.
173. Fernandez-Real J. M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome //EndocrRev, 2003. - Vol. 24. - P. 278 - 301.
174. Ferrannini E., DeFronzo R. A. The association of hypertension, diabetes and obesity: areview // J. Nephrologi, 1989. - Vol. 1. - P. 3-15.
175. Foster G. D., Wyatt H. R., Hill J. O. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity // N. Engl. J. Med., 2003. - Vol. 348. - P. 2082-2090.
176. Fukushima M., Enjoji M., Kohjima M. Adipose differentiation related protein induces lipid accumulation and lipid droplet formation in hepatic stellate cells // In Vitro Cell Dev Biol. Anim., 2005.- Vol. 41. - P. 321-324.
177. Garsna Cuartero B., GarsnaLacalle C., Jimñez Lobo C. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off

- points to identify metabolic syndrome in healthy children //An. Pediatr. (Barc.), 2007. - Vol. 66, № 5. - P. 481-490.
178. Gidding S. S., Dennison B. A., Birch L. L. Dietary recommendations for practitioners: consensus statement from the American Heart Association //Circulation, 2005. - Vol. 112, № 13. P. 2061-2075.
179. Giuseppe MC Rosano. Increased Levels of C-Reactive Protein After Oral Hormone Replacement Therapy May Not Be Related to an Increased Inflammatory Response //Circulation, 2007. Vol 104. P. 3165-3169.
180. Goldbacher E. M., Bromberger J., Matthews K. A. Life time History of Major Depression Predicts the Development of the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Women //Psychosomatics Medicina, 2009. - Vol. 71, №3. - P. 266-272.
181. Gong H., Ni Y., Guo X. Resistin promotes 3T3 – L1 preadipocyte differentiation //Eur. J. Endocrinol, 2004. - Vol. 150. - P. 885 - 892.
182. Guo-heng Xu. Role of perilipin phosphorylation on the control of lipolysis in adipocytes //Chinese J. of Pathophysiology, 2006. - Vol. 22, № 13. - P. 69.
183. Grundy R. M., Hansen B., Smith S. C. Clinical Management of Metabolic Syndrom // Circulation, 2004. - Vol. 109. - P. 551- 556.
184. Gutierrez D. A., Puglisi M. J., Hasty A. H. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistanse, and dyslipidemia // Curr. Diab. Rep, 2009. - Vol. 9, №. 1. - P. 26- 32.
185. Hanefeld M., Leonardt W. Das metabolische Syndrom // Dtsch Gerundheit wesen, 1981. -Vol. 36. - P. 545-551.
186. Himsworth H. P. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet, 1936. – P256.
187. Hotamisligil G. S. Inflammatory pathways and insulin action // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord, 2003. - Vol. 27. - P. 553 - 555.
188. Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity – linked insulin resistance //Science, 1993. - Vol. 259. - P. 87 - 91.

189. Hulley S.B., Grady D., Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women //JAMA, 1998. – Vol. 280. - P. 605 - 613.
190. Hwang L. C., Bai C. H., Chen C. J. Gender difference on the development of metabolic syndrome: a population-based study in Taiwan //Eur. J. Epidemiol, 2007. - Vol. 22, № 12. - P. 899-906.
191. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? Ponholzer A1, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M, Madersbacher S. Int J Impot Res., 2008.-№20(1), -P.100-104.
192. Jouyandeh Z., Nayebzadeh F., Qorbani M., Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. J Diabetes Metab Disord., 2013.- Jan 3.-.№ 12(1).-P. 6581-6593.
193. Jsozaki O., Tsushima T., Miykawa M. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats //S. Endocrinol, 1999. – Vol. 161, № 3. - P. 511-516.
194. Juhan-Vague I., Alessi M. C., Mavri A. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk //J. Thromb. Haemost, 2003. - № 1. - P. 1575- 1579.
195. Kalant D., Cain S. A., Maslowska M. The chemoattractant receptor-like protein C5L2 binde the C3a des-Arg77/acylation stimulating protein //J. Bio.l Chem, 2003. - Vol. 278. - P. 11123.
196. Kim H. J., Jung T. W., Kang E. S. Depot specific regulation of perilipin by rosiglitazone in a diabetic animal model //Metabolism, 2007. - Vol. 56. - P. 676-685.
197. Lakka H. M., Laaksonen D. E., Lakka T. A. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men //JAMA, 2002 . - Vol. 288. - P. 2709-2716.
198. Larsson H., Elmstahl S., Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women //Diabetes, 1996. - Vol. 45, № 11. - P. 1580-1584.

199. Levy M. N., Zieske H. Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs //Circ. Res., 1969. - Vol. 24. - P. 303-311.
200. Longitudinal association of vasomotor symptoms and psychosocial outcomes among postmenopausal women in the United States: a population-based study. Van Dole K.B., Williams R.E., Brown R.S., Gaynes B., Devellis R., Funk M.J. // Menopause, 2010.- № 17. - P. 917-923.
201. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // Hypertension, 2007. - Vol. 49. - P. 40-47.
202. Mehnert H., Kuhlmann H. Hypertonie and Diabetes mellitus // Deutsche Medical Journal, 1968. - Vol. 19. - P. 567-71.
203. Mertens I., Van Gaal L. F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system //Obes. Rev., 2002. - Vol. 3. - P. 85 - 101.
204. Miyoshi H., Souza S. C., Zhang H. H. Perilipin promotes hormone sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanisms //J. Biologise Chem, 2006. - Vol. 281. - P. 15837-15844.
205. Murray I., Sniderman A. D., Havel P. J. Acylation stimulation protein (ASP) deficiency alters postprandial adipose tissue metabolism in male mice //J. Biologise Chem, 1999. - Vol. 274. - P. 36219-36225.
206. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N.. //Int J Endocrinol., 2013. - Oct 31. – P.865-965.
207. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM //Menopause, 2013. - №12.-P.1236-1242.
208. Pallett A. L. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor-alfa //American J. Physiologise, 1998. - Vol. 275. - P. 294-299.

209. Paolisso G., Tagliamonte M.-R., Galderisi M. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men //Hypertension, 1999. - Vol. 34. - P. 1047-1053.
210. Paul Zimmet, K. George. The metabolic syndrome children and adolescents - an IDF consensus report //Pediatric Diabetes, 2007. - Vol. 8. - P. 299-306.
211. Pravanec M., Kazdova L., Landa V. Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat // J.Biol. Chem., 2003. - Vol. 278. - P. 4509 - 4515.
212. Quality of life among postmenopausal Ecuadorian women participating in a metabolic syndrome screening program. Chedraui P., Hidalgo L., Chavez D.,Morocho N., Alvarado M., Huc A.// Maturita, . 2007.-.№1.-P. 45-53.
213. Rajala M. W., Obici S., Scherer P. E. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule – b selectively impair insulin action on glucose production // J. Clin. Invest, 2003. - Vol. 111. - P. 225 - 230.
214. Reaven G. M. Insulin resistance / compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease // J. Clinical Endocrinologi Metabolic, 2003. - Vol. 88, № 6. - P. 2399-2403.
215. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease //Diabetes, 1988. - Vol. 37. - P. 1596-1607.
216. Resnick H. E, Hones K., Ruotolo G. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study // Diabetes Care, 2003. - Vol. 26. - P. 861-867.
217. Resnick L. M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X" .//Am. J. Hypertensis, 1993. - № 4. - Vol. 6. - P. 123-134.
218. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis.// Neurodegener Dis., 2010.-№7.-P.163-166.

219. Robenek H., Hofnagel O., Buers I. Adipophilin- enriched domains in the ER membrane are sites of lipid droplet biogenesis // *J. Cell Sci*, 2006. - Vol. 119. - P. 4215-4224.
220. Ruan H., Lodisch H. F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis faktor - α . *Cytokine Growth Faktor Rew*, 2003. - Vol. 14. - P. 447 - 455.
221. Ruan H., Miles P. D., Ladd C. M. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis faktor - α : implications for insulin resistance // *Diabetes*, 2002. - Vol. 51. - P.3176 - 3188.
222. Schulte H., Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Minster Heart Study (PROCAM) // *Atherosclerosis*, 1999. - Vol. 144.-P. 199-209.
223. Schmidt M. I., Duncan B. B., Bang H. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care*, 2005. - Vol. 28. - P. 2013-2018.
224. Schneider H.P. The quality of life in the post-menopausal woman. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2002.-.№3. – P. 395-409.
225. Seo J. B., Moon H. M., Noh M. J. Adipocyte determination and differentiation dependent factor 1/sterol regulatory element binding protein 1c regulates mouse adiponectin expression // *J. Biol. Chem*, 2004. - Vol. 279. - P. 22108-22117.
226. Simkin-Silverman L. R., Wing. Maintenance of cardiovascular risk factors changes among middle-aged women in a lifestyle intervention trial *Women's Health*, 1998. – 271 p.
227. Smith T. Growth hormone - induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS1, GLUT1, GLUT4 // *Am. J. Physiol.*, 1997. - Vol. 272. - P. 1071-1079.
228. Spenser C. P., Godsland I. F., Stevenson J. C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol*, 1997. - Vol. 11. - P. 341-355.

229. Straub B. K., Stoeffel P., Heid H. Differential pattern of lipid droplet-associated proteins and de novo perilipin expression in hepatocyte steatogenesis // *Hepatology*, 2008. - Vol. 47. - P. 1936-1946.
230. Superko R. A rapid microfluidics assay for high density lipoprotein (HDL) cholesterol and HDL subclass distribution // *Chinese J. of Pathophysiology*, 2006. - Vol. 22. - N 13. - P. 8.
231. Takahashi K., Hirocazu B., Kenichi I. Sex differences in the association between metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke // *Japanese Journal of Stroke*, 2006. - Vol. 28. - P. 527-530.
232. Unwin N., Shaw J., Zimmet P. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention // *Diabetes Med*, 2002. - Vol. 19. - P. 1-17.
233. Van Baak M. A. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity // *Obesity rev*, 2001. - V. 3, № 1. - P. 3-14.
234. Vasan R. S., Beiser A., Seshadri S. Residual life time risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study // *JAMA*, 2002. - Vol. 287. - P. 1003-1010.
235. Walton C., Godsland I. F., Proudler A. J. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women // *Eur. J. Clin. Invest*, 1993. - Vol. 23, №8. - P. 466-473.
236. Walston J. K. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β 3-adrenergic receptor gene // *N. Engl. J. Med*, 1995. - Vol. 333. - P. 343-347.
237. Wee CC, Davis RB, Hamel MB. Comparing the SF-12 and SF-36 health status questionnaires in patients with and without obesity. // *Health Qual Life Outcomes*, 2008. - № 6. - P.11.
238. Wolins N. E., Quaynor B. K., Skinner J. R. S3-12, adipophilin, and TIP47 package lipid in adipocytes // *J. Biol. Chem*, 2005. - Vol. 280. - P. 19146-19155.

239. Wolins N. E., Brasaemle D. L., Bickel P. E. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins //FEBS Let, 2006. - Vol. 580. - P. 5484-5491.
240. Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging. Weight change and cognitive function: findings from the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging. Driscoll I., Espeland M.A., Wassertheil-Smoller S., Gaussoin S.A., Ding J., Granek I.A., Ockene J.K., Phillips L.S., Yaffe K., Resnick S.M. // Obesity (Silver Spring)., 2011. - №8. – P.1595-1600.
241. Wood N.F. Menopause, symptoms, and quality of life: time for a theoretical framework. //Menopause, 2010. - № 17. –P. 892-893.
242. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? //Wid. Hth. Forum, 1996. - V. 1. - P. 29.
243. Xu H., Hirosumi J., Uysal K. T. Exclusive action of transmembrane TNF-alpha in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance //Endocrinology, 2002. - Vol. 143. - P.1502 - 1511.
244. Yamauchi T., Nio Y., Maki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions //Nat. Med, 2007. - Vol. 13. - P. 332-339.