

УДК 618.173-089+616.12-008

ГИПОБАРОТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

С.К. Кшнясева^{1,2}, О.Д. Константинова¹, А.Н. Тиньков¹,¹ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», ²ГУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2»*Кшнясева Светлана Константиновна – e-mail: huroxya@mail.ru*

Цель работы – оценка эффективности гипобаротерапии в коррекции клиничко-метаболических и кардиоваскулярных нарушений у женщин с хирургической менопаузой. Использован метод адаптации к гипобарической гипоксии в барокамере «Урал-1»: 22 трехчасовых сеанса, проводимых ежедневно на «высоте» 3500 метров (460 мм рт. ст.) в лечении 36 женщин (средний возраст 51,8±3,2 года) с хирургической менопаузой. Оценивалось влияние данного немедикаментозного метода, заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и комплексного лечения (гипобаротерапии и ЗГТ) на клинические проявления менопаузального синдрома, массу тела, уровень артериального давления, показатели липидного и углеводного обмена. В результате исследования выявлена высокая эффективность метода адаптации к гипобарической гипоксии в коррекции клиничко-метаболических и кардиоваскулярных нарушений у женщин с хирургической менопаузой.

Ключевые слова: кардиоваскулярные и метаболические нарушения, хирургическая менопауза, гипобарическая гипоксия, адаптация.

The aim of the research was to evaluate effectiveness of hypobarotherapy in correction clinico-metabolic and cardiovascular disturbances in women with surgical menopause. The technique hypobaric hypoxia in a pressure chamber «Ural - 1» at simulated altitude of 3500 m (460 mm.Hg.) 22 three hours daily session course is used at treatment of 36 women (mean age 51,8±3,2) with surgical menopause. Influence of the given not medicamentous method of treatment, hormonal replacement therapy (HRT, 32 women) and complex therapy (30 women, hypobarotherapy and HRT) on clinical displays menopausal syndrome, arterial pressure, weight of a body, parameters lipid and a carbohydrate exchange was estimated. In result high efficiency of use of a method of hypobarotherapy in correction clinico-metabolic and cardiovascular disturbances in women with surgical menopause is revealed.

Key words: cardiovascular and metabolic disturbances, surgical menopause, hypobaric hypoxia, adaptation.

Гипоэстрогения, возникающая в результате хирургической менопаузы, играет роль пускового фактора развития комплекса метаболических нарушений у женщин в постменопаузе [1, 2]. Утрата кардиопротективного эффекта овариальных гормонов реально влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы и приводит к развитию климатической миокардиодистрофии и артериальной гипертензии [3, 4, 5]. Учитывая множественные системные эффекты половых гормонов на организм женщины, наиболее патогенетическим подходом к коррекции эстрогендефицитных состояний, возникающих в результате хирургической менопаузы, является использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [2, 3]. Однако остается много нерешенных вопросов, связанных с противоречивыми данными о роли ЗГТ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [6]. Поэтому поиск альтернативных эффективных и безопасных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений у женщин с хирургической менопаузой является актуальной медицинской задачей. В настоящее время большое внимание уделяется возможности использования в лечении больных метода адаптации организма к периодическому гипоксическому воздействию. Проведенные исследования показали положительный эффект гипокситерапии в профилактике и лечении

некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы [7, 8, 9], ожирения [10], коррекции психофизиологических и гормональных нарушений у женщин перименопаузального возраста [11, 12].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности метода гипобаротерапии в коррекции клиничко-метаболических и кардиоваскулярных нарушений у женщин с хирургической менопаузой.

Материалы и методы

Проведено обследование 98 женщин с хирургической менопаузой. Все пациентки в зависимости от полученного лечения были разделены на 3 группы: 1-я группа – 36 женщин – прошли курс гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1». 2-я группа – 32 женщины, которые получили комплексное лечение, включающее применение гипобарической гипокситерапии и препарат заместительной гормональной терапии (17β-эстрадиол трансдермально по 1 мг ежедневно в течение 6 месяцев). Применение препарата ЗГТ пациентки начинали одновременно с началом курса адаптации к периодической барокамерной гипоксии в барокамере «Урал-1». 3-я группа – 30 женщин получали препарат заместительной гормональной терапии в течение 6 месяцев наблюдения (17β-эстрадиол трансдермально по 1 мг ежедневно). Обследование проводилось исходно и через 1, 3 и

ТАБЛИЦА 1.

Динамика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в результате различных вариантов лечения ($M \pm m$) у женщин с хирургической менопаузой ($n=98$)

Этапы исследования	Первая группа Гипобаротерапия ($n=36$)	Вторая группа ($n=32$) Гипобаротерапия +ЗГТ	Третья группа ($n=30$) ЗГТ
ММИ нейро-вегетативных нарушений			
Исходно	30,2±1,2	32,6±1,2	30,8±1,4
Через 1 месяц	20,4±0,8*	9,8±0,8*	21,2±1,02*
Через 3 месяца	17,4±1,6*	5,4±1,6*	15,2±1,2*
Через 6 месяцев	14,2±1,8*	3,2±1,8*	7,1±1,6*
ММИ психоэмоциональных нарушений			
Исходно	15,8±1,2	17,3±1,2	16,8±1,4
Через 1 месяц	13,3±1,9*	6,3±1,9*	12,6±1,2*
Через 3 месяца	4,2±1,6*	4,2±1,6*	6,9±1,3*
Через 6 месяцев	5,5±1,3*	2,5±1,3*	4,5±1,5*
ММИ обменно-эндокринных нарушений			
Исходно	5,8±0,4	5,6±0,4	5,2±0,9
Через 1 месяц	4,8±0,5	4,4±0,5	5,1±0,8
Через 3 месяца	3,9±0,82*	3,7±0,82*	4,8±0,7
Через 6 месяцев	3,9±0,89*	3,8±0,89*	4,5±0,9
ММИ			
Исходно	51,8±2,1	55,5±1,2	52,8±1,5
Через 1 месяц	38,5±1,5*	20,5±1,5*	38,9±1,9*
Через 3 месяца	25,5±1,8*	14,2±1,8*	27,1±1,6*
Через 6 месяцев	23,6±1,7*	10,5±1,7*	17,1±1,8*

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

ТАБЛИЦА 2.

Влияние различных схем лечения на липидный спектр у пациенток с хирургической менопаузой ($n=96$)

Этапы исследования	Первая группа Гипобаротерапия ($n=36$)	Вторая группа ($n=32$) Гипобаротерапия +ЗГТ	Третья группа ($n=30$) ЗГТ
ХС, ммоль/л			
Исходно	6,19±0,21	6,27±0,21	6,16±0,19
Через 1 месяц	5,3±0,18*	5,2±0,18*	5,8±0,16
Через 3 месяца	5,2±0,36*	5,1±0,32*	5,6±0,21*
Через 6 месяцев	5,3±0,27*	5,2±0,27*	5,5±0,23*
ХС ЛПВП, ммоль/л			
Исходно	1,20±0,07	1,21±0,04	1,23±0,06
Через 1 месяц	1,31±0,08*	1,32±0,07*	1,24±0,09
Через 3 месяца	1,36±0,05*	1,36±0,05*	1,27±0,07
Через 6 месяцев	1,36±0,08*	1,39±0,08*	1,29±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л			
Исходно	4,09±0,15	4,16±0,14	4,04±0,12
Через 1 месяц	3,15±0,12*	3,01±0,11*	3,86±0,15
Через 3 месяца	2,83±0,27*	2,87±0,27*	3,77±0,22*
Через 6 месяцев	2,8±0,27*	2,87±0,27*	3,66±0,29*
ТГ, ммоль/л			
Исходно	1,76±0,09	1,72±0,09	1,8±0,11
Через 1 месяц	1,57±0,07*	1,53±0,07*	1,76±0,08
Через 3 месяца	1,48±0,09*	1,43±0,09*	1,73±0,15
Через 6 месяцев	1,51±0,12*	1,41±0,12*	1,69±0,18
Индекс атерогенности			
Исходно	4,16±0,21	4,19±0,21	4,0±0,15
Через 1 месяц	3,05 ±0,14*	2,9 ±0,14*	3,7±0,19
Через 3 месяца	2,83 ±0,11*	2,7 ±0,11*	3,4±0,17*
Через 6 месяцев	2,9 ±0,13*	2,7 ±0,13*	3,3±0,21*

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

6 месяцев от начала лечения. Проводилось определение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Курретман и др. в модификации Е.В. Уваровой. Определение холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы производилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas integra 400 plus» (Швейцария). Вычисление уровня ХС ЛПНП производилось по формуле W. Freidwald (1972). Проводилось суточное мониторирование артериального давления (Кардиотехника-04, ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург), клиническое измерение артериального давления проводилось до начала каждого сеанса гипобаротерапии и после его завершения. Уровень базального иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли в сыворотке крови методом иммуноэлектрохемилюминесценции на аппарате «ELECSIS 1010» (Швейцария). Степень выраженности инсулинорезистентности определяли по индексу инсулинорезистентности (ИИР) НОМА, определяемого по формуле ИИР = гликемия натощак (ммоль/л) x ИРИ (мкМЕ/мл)/22,5 (D.M. Matthews и соавт., 1985). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистической программы Microsoft Excel с соблюдением рекомендаций для медицинских исследований. При оценке достоверности различий между средними значениями количественных показателей использовался парный критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при критическом значении t , соответствовавшим 95% доверительному интервалу ($p < 0,05$).

Адаптация проводилась с помощью первой отечественной медицинской вакуумной установки – барокамеры «Урал-1», установленной на базе Оренбургской областной клинической больницы № 2, построенной на основе медико-технического задания, совместно разработанного НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР и Оренбургским медицинским институтом в НПО «Криогенмаш». Основной курс адаптации состоял из 22 трехчасовых сеансов на «высоте» 3500 м (460 мм рт. ст.), проводимых ежедневно, кроме трех выходных дней и двух технических, первые сеансы проводились с постепенным увеличением высоты, начиная с 1000 м и далее, прибавляя ежедневно по 500 м до достижения максимальной «высоты» (3500 м). Скорость «подъема» и «спуска» составляла 3–5 м/с. В процессе лечения в барокамере на организм пациенток действовали два основных фактора. Один из них – пониженное барометрическое давление, другой фактор – уменьшенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе. В процессе выхождения больных на «плато» («высота» 3500 м) барометрическое давление снижалось с 759±1,1 до 467±2,1 мм рт. ст. Выход на «плато» проводился постепенно в течение первых пяти сеансов, во время которых постепенно нарастал уровень декомпрессии и, соответственно, снижалось PO_2 во вдыхаемом воздухе, что выполнялось для формирования плавной адаптации с целью снижения числа негативных реакций и увеличения эффективности лечения.

Результаты исследования

На момент обследования средний возраст пациенток составил 51,8±3,2 года (45–55 лет). Все пациентки находились в состоянии хирургической менопаузы продолжительностью от 11 месяцев до 3 лет, средняя продолжительность менопаузы – 2,9±0,4 года. Возраст наступления менопаузы (на момент операции) – 48,6±1,7 года. В качестве причин

оперативного вмешательства выступали миома матки, эндометриоз, тубоовариальные образования придатков матки. Из 98 прооперированных женщин 30 (30,6%) перенесли пангистерэктомию, 37 больных (37,8%) – гистерэктомию без удаления придатков, 31 (31,6%) пациентка – гистерэктомию с сохранением одного яичника. При анализе экстрагенитальной патологии обращала на себя внимание высокая частота различных соматических заболеваний, с большей частотой встречались заболевания сердечно-сосудистой системы – 93,9%, желудочно-кишечного тракта – 46,9%, мочевыделительной системы – 32,7%. У 52 (53%) пациенток диагностирована средняя степень тяжести менопаузального синдрома, у 46 (47%) – тяжелая степень. В результате лечения через месяц выявлены выраженные положительные сдвиги, средний срок наступления которых на фоне различных вариантов проводимой терапии составил $17,4 \pm 1,3$ дня в первой группе, $12,4 \pm 1,6$ дня во второй и $23,7 \pm 1,5$ дня в третьей группе.

Как видно из таблицы 1, через месяц от начала лечения установлено достоверное уменьшение показателей модифицированного менопаузального индекса во всех обследуемых группах пациенток как по отдельным группам жалоб, так и в целом. Применение гипобаротерапии и самостоятельно, и в комплексе с препаратом ЗГТ, уже в течение первого месяца лечения оказывало положительное воздействие на патологические проявления менопаузального синдрома, такие как приливы жара и потливость, снижение работоспособности, повышенная утомляемость, депрессия. Максимальный эффект коррекции клинических проявлений менопаузального синдрома был выявлен во 2-й группе, получавшей комплексную терапию (гипобаротерапия и ЗГТ), но в 1-й группе на фоне проведения только гипобарической гипокситерапии отмечен выраженный клинический эффект, практически сопоставимый с применением заместительной гормональной терапии в 3-й группе.

Через месяц от начала лечения произошло снижение массы тела в среднем на 4,2% у 97,2% женщин первой группы (исходно вес $81,3 \pm 4,6$ кг, ИМТ $31,5 \pm 2,7$ кг/м²) и на 4,4% у 93,8% пациенток второй группы (исходно вес $78,9,1 \pm 3,4$ кг, ИМТ $30,5 \pm 2,3$ кг/м²). В дальнейшем снижение массы тела продолжилось, достигнув через 3 месяца 6,1% от исходной ($p < 0,05$) в первой группе и 5,8% во второй ($p < 0,05$), через полгода вес сохранялся в данных пределах в обеих группах. В третьей группе пациенток, получавших ЗГТ (исходно вес $82,7 \pm 2,9$ кг, ИМТ $29,8 \pm 2,5$ кг/м²), не выявлено достоверных изменений веса в течение полугодия наблюдения.

При измерении аускультативным методом исходное систолическое артериальное давление (САД) у обследуемых пациенток составило $138,5 \pm 6,2$ мм рт. ст.; диастолическое артериальное давление (ДАД) – $88,6 \pm 3,4$ мм рт. ст. По данным клинического измерения артериального давления лечение в барокамере у пациенток первой и второй групп привело к выраженному гипотензивному эффекту. Показатели динамики артериального давления не имели достоверных различий между первой и второй группами, антигипертензивный эффект выражено проявился в обеих группах. В процессе гипобаротерапии, при измерении АД после завершения каждого сеанса, было выявлено его постепенное снижение. Уже с 8–9-го дня лечения систолическое артериальное давление (САД) у пациенток снизилось до $132,3 \pm 6,5$ мм рт.

ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) снизилось до $83,7 \pm 4,5$ мм рт. ст., а к окончанию курса баротерапии достигло величин $122,7 \pm 6,5$ мм рт. ст. САД и $81,6 \pm 5,8$ мм рт. ст. ДАД ($p < 0,05$). По результатам суточного мониторирования АД применение гипобаротерапии, как самостоятельной, так и в комплексе с заместительной гормональной терапией, способствовало достоверному снижению через 1 месяц среднесуточного систолического артериального давления на 12,2%, среднесуточного диастолического артериального давления на 7,9%, среднесуточного пульсового артериального давления на 9,2%, частоты сердечных сокращений на 3,8%. Спустя полгода гипотензивный эффект сохранялся в указанных пределах. В третьей группе в течение всего периода (6 месяцев) наблюдения гипотензивного эффекта выявлено не было.

При изучении показателей липидного спектра крови у женщин с хирургической менопаузой под воздействием гипобарической гипоксии и при гипобаротерапии в комплексе с заместительной гормональной терапией выявлено прогрессивное, в течение полугодия наблюдения, снижение атерогенных свойств крови (таблица 2). Исходно повышенный уровень холестерина через месяц достоверно снизился на 14,4% в первой группе (с $6,19 \pm 0,21$ до $5,3 \pm 0,18$ ммоль/л) и на 17,1% во второй группе (с $6,27 \pm 0,21$ до $5,2 \pm 0,18$ ммоль/л), через 3 месяца на 16% в первой группе (до $5,2 \pm 0,36$ ммоль/л) и на 18,7% во второй (до $5,1 \pm 0,32$ ммоль/л) от начала лечения и через полгода сохранялся в этих же пределах ($p < 0,001$). Через 1 месяц уровень ХС ЛПНП и ТГ в первой группе снизился через 1 месяц на 23% и 10,8%, во второй группе на 27,7% и 11,8% соответственно, а показатели ХС ЛПВП повысились и в первой, и во второй группе на 9% от исходного. Через 6 месяцев в первой группе уровень ХС ЛПНП и ТГ был меньше исходного на 31,5% и 14,2%, во второй группе уровень ХС ЛПНП и ТГ был меньше исходного на 31,1% и 17,1% соответственно, а показатели уровня ХС ЛПВП повысились в первой группе на 13,3%, во второй на 14,9%. Индекс атерогенности в первой группе уменьшился через месяц на 30,3%, во второй группе на 31%, через 3 месяца на 32% в первой и на 35,7% во второй и сохранился в данных пределах через 6 месяцев от начала лечения. Показатели общего холестерина в третьей группе в среднем составили $6,16 \pm 0,19$ ммоль/л. В результате заместительной гормональной терапии уровень ХС снизился достоверно лишь через 3 месяца на 9,1%, а спустя полгода был ниже исходного на 10,8%. Индекс атерогенности достоверно снизился в третьей группе через 3 и 6 месяцев на 15,1% и 17,5% соответственно.

При исследовании углеводного обмена базальная гиперинсулинемия исходно диагностирована у 72,2% пациенток 1-й группы и у 78,1% во 2-й группе. В результате гипобаротерапии произошло положительное изменение по изучаемым показателям углеводного обмена, но межгрупповые различия между 1-й и 2-й группами спустя 3 и 6 месяцев были статистически недостоверны. В первой группе произошло снижение уровня глюкозы натощак на 21,3% к концу курса баротерапии (с $6,32 \pm 0,97$ до $5,21 \pm 0,89$ ммоль/л; $p < 0,001$) и на 18,9% спустя 3 месяца от начала лечения. Нормализация показателя сохранялась в течение 6 месяцев, к концу данного периода уровень гликемии был $5,61 \pm 0,91$ ммоль/л, соответственно меньше исходного на 12,7% ($p < 0,05$). В отношении

уровня инсулина отмечено достоверное снижение данного параметра в первой группе через месяц на 20,2% (с $20,2 \pm 3,23$ до $16,8 \pm 2,98$ мкМЕ/мл; $p < 0,001$), через 3 месяца на 32,7%, а через 6 месяцев его уровень был ниже исходного на 23,2% ($p < 0,001$). Индекс инсулинорезистентности (исходно $5,67 \pm 1,32$) у пациенток первой группы снизился на 45,8% и 57% через 1 и 3 месяца, соответственно, и остался через полгода от начала лечения меньше исходных значений на 38,9% ($p < 0,001$). Во второй группе, получавших дополнительно к баротерапии препарат ЗГТ, отмечена практически такая же динамика лабораторных показателей (снижение уровня инсулина на 19,7% через месяц, на 30,9% через 3 месяца и сохранение ниже исходного на 25,3% спустя полгода). У пациенток третьей группы (базальная гиперинсулинемия исходно у 73,3%), получавших только ЗГТ, в течение всего периода наблюдения не было выявлено ни положительных, ни отрицательных достоверных изменений изучаемых параметров.

Заключение

Результаты исследования показывают, что применение немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии приводит к выраженной коррекции клинических проявлений менопаузального синдрома у женщин с хирургической менопаузой и спустя 1 и 3 месяца от начала лечения данный эффект сравним с эффектом заместительной гормональной терапии натуральными эстрогенами. Спустя полгода положительный эффект гипобаротерапии в отношении клинических симптомов сохраняется, но в сравнении с ЗГТ, проводимой в течение всего периода наблюдения, становится менее выраженным. В результате исследования выявлен гипотензивный эффект гипобаротерапии, одинаково проявившийся у пациенток 1-й и 2-й групп и не выявленный у пациенток, получавших только ЗГТ. При изучении влияния различных схем лечения на липидный профиль у пациенток с хирургической менопаузой выявлен выраженный антиатерогенный эффект гипобарической гипокситерапии, сохранявшийся на протяжении всего периода наблюдения. Полученные результаты также свидетельствуют о достоверном снижении гиперинсулинемии и уровня базальной гли-

кемии под воздействием гипобаротерапии. Данный эффект объясняется снижением массы тела в результате лечения в барокамере, повышением чувствительности тканей к инсулину под воздействием гипоксической стимуляции, что в результате привело к уменьшению выраженности инсулинорезистентности.

Таким образом, применение гипобарической гипокситерапии является эффективным и безопасным немедикаментозным способом коррекции клинико-метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у женщин с хирургической менопаузой.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постоваризектомический синдром. Клиническая лекция. М. 2003. С. 20.
2. Кулаков В.И., Уварова Е.В., Юренева С.В., Байрамова Г.Р. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников. Пособие для врачей. М. 2004. С. 17.
3. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). /Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник, С.В. Юреновой и др. М. 2003. С. 40.
4. Rivera C.M., Grossardt B.R., Rhodes D.J. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009. № 16. P. 15-23.
5. Parker W.H., Manson J.E. Oophorectomy and cardiovascular mortality: is there a link? *Maturitas*. 2009. № 16. P. 1-2.
6. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии. *Сердце*. 2006. № 7 (31). С. 340-344.
7. Алёшин И.А., Тиньков А.Н., Коц Я.И. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии. *Терапевтический архив*. 1997. № 1 (69). С. 54-58.
8. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. С.-Пб: ЭЛБИ, 2003. 534 с.
9. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. 70 с.
10. Федорова О.В., Цветкова А.М., Ткачук Е.Н. Роль интервальной гипоксической тренировки в общей схеме лечения ожирения. *Нурохиа Medical Journal*. 2003. V. 11. № 4. P. 59-63.
11. Bailina M.I., Roshchina E.S., Tkatchouk E.N. Influence of the interval hypoxic training on psycho physiological state of patient with climacteric syndrome. *Нур. Med.J.* 1998. V. 6. № 4. P. 162-165.
12. Bailina M.I., Roshchina E.S., Tkatchouk E.N. The effect of the interval hypoxic training on hormonal status in perimenopausal women. *Нур. Med. J.* 1997. V. 5. № 4. P. 14-17.