

На правах рукописи

Любарова Инна Борисовна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.00.01 – акушерство и гинекология

14.00.13 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ТОМСК – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Тихоновская Ольга Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор Алифирова Валентина Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент Михеенко Галина Александровна
доктор медицинских наук, профессор Мирютова Наталья Федоровна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярская государственная медицинская академия им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «___» _____ 2008 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Со второй половины XX века наблюдается рост численности населения, особенно пожилого и старческого возраста [Пушкова Э. С. с соавт., 1996; Титов С. А. с соавт., 1996]. По данным ООН (1996) за последние 50 лет население Земли выросло в 2,5 раза за счет увеличения продолжительности жизни, которая в индустриально развитых странах к 2010 году составит 85 лет [Бурчинский С. Г. с соавт., 1994; Комаров Ф. И. с соавт., 1995; Вихляева Е. М., 1997]. Доля женщин старше 45 лет, по прогнозам ВОЗ, к 2015 году составит 46%. Современная популяция женщин проводит одну треть жизни и более в периодах пери- и постменопаузы [Савельева Г. М. с соавт., 1997; Балан В. Е. с соавт., 1998; Вихляева Е. М., 1998; Кулаков В. И. с соавт., 2001].

Возрастные изменения в этот период доминируют в репродуктивной системе и характеризуются постепенным снижением функции яичников и развитием сложных эндокринных процессов в организме. Наиболее значимые последствия эстрогенного дефицита включают нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства, обменноэндокринные и урогенитальные нарушения, развитие атеросклероза сосудов головного мозга и сердца, остеопороза и др. [Липовецкий Б. М., 1997; Бескровный С. В. с соавт., 1998; Кулаков В. И. с соавт., 2001; Сметник В. П. с соавт., 2003]. Вегетативные проявления встречаются почти у 90% женщин с климактерическим синдромом [Сметник В. П. с соавт., 2003]. Нарушение адаптационных и компенсаторных механизмов при климаксе приводит к астении – одной из составляющих вегетативных нарушений и неспецифической форме реагирования нервной системы на различные факторы [Соколовская Л. В., 1989, 1991; Тупицын Ю. Я., 1992; Маликова К. Т., 1993].

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в Российской Федерации. Наблюдается тенденция повышения заболеваемости. Преобладают ишемические нарушения мозгового кровообращения, доля которых составляет 80% [Гусев Е. И., 2003].

На течение климактерического синдрома влияет экстрагенитальная патология, одновременно климактерический синдром усугубляет тяжесть этой патологии [Зайдиева Я. З. с соавт., 2002; Сметник В. П. с соавт., 2003; Тагильцева Н. В., 2006]. Представляется актуальным изучение климактерия у женщин с ишемией головного мозга с детальным анализом вегетативных нарушений, что позволит прогнозировать и проводить коррекцию патологических процессов, характерных для этого периода жизни.

Эффективным методом лечения вегетативных нарушений климактерического периода является заместительная гормональная терапия, но при этом широко обсуждается вопрос о ее положительном и отрицательном влиянии [Кулаков В. И. с соавт., 2001; Сметник В. П. с соавт., 2008; Rossouw J. at al., 2002; Manson J. at al., 2003]. Назначение гормональных препаратов имеет

ряд противопоказаний, ограничивающих их использование, в том числе при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Выше сказанное обуславливает актуальность поиска альтернативных методов лечения вегетативных проявлений климактерического синдрома.

Цель работы. Изучить вегетативные и другие климактерические нарушения у женщин с хронической ишемией головного мозга в пременопаузе и постменопаузе, разработать метод их лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить течение климактерического периода у женщин с хронической ишемией головного мозга.
2. Провести сравнительный анализ климактерических расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и женщин, не имеющих признаков поражения сосудов головного мозга.
3. Провести анализ климактерических нарушений у женщин с хронической ишемией головного мозга в зависимости от наличия в анамнезе эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения.
4. Разработать и оценить эффективность использования препаратов, обладающих ноотропным, антиоксидантным, антигипоксическим, анксиолитическим действием, в лечении вегетативных проявлений климактерического синдрома у женщин с хронической ишемией головного мозга.

Научная новизна. Впервые проведен анализ климактерических расстройств и вегетативных нарушений у женщин с хронической ишемией головного мозга в период пре- и постменопаузы. Разработан метод, позволяющий проводить коррекцию вегетативных проявлений климактерического периода, в том числе астенических нарушений, у женщин с хронической ишемией головного мозга, заключающийся в назначении препаратов, обладающих ноотропным, антиоксидантным, антигипоксическим, анксиолитическим действием.

Практическая значимость работы. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава в разделе «Климактерический синдром», на кафедре неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава в разделе «Сосудистые заболевания головного мозга».

Положения, выносимые на защиту.

1. В климактерическом периоде выраженность вегетативных, обменноэндокринных, психоэмоциональных нарушений и астении у женщин увеличивается при наличии хронической ишемии головного мозга по сравнению с женщинами без признаков поражения сосудов головного мозга.
2. Частота и выраженность климактерических симптомов у женщин с хронической ишемией головного мозга не зависит от наличия в анамнезе эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения.
3. У женщин с хронической ишемией головного мозга вегетативные проявления климактерического синдрома уменьшаются при назначении

препаратов, обладающих ноотропным, антиоксидантным, антигипоксическим, анксиолитическим действием

Личный вклад автора. Клинический материал исследования собран, обработан и проанализирован лично автором.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, в том числе из перечня ВАК РФ – 2 статьи. Получен патент на изобретение (№2282445 от 27.08.2006). Материалы диссертации доложены на XII Российско-Японском международном симпозиуме медицинского обмена (Красноярск, 2005), расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (2008).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 268 источников, из которых 205 на русском и 63 на иностранном языке. Диссертация содержит 20 таблиц, 1 рисунок.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор материала осуществлялся в 2004 – 2007 годах в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, в неврологическом отделении узловой больницы станции Томск II Западно-Сибирской железной дороги, женской консультации МЛПМУ Родильный дом имени Н. А. Семашко.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии включения: письменное согласие пациентки на данное исследование; наличие ХИГМ (согласно МКБ-10); пременопауза или постменопауза не более 10 лет. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; оперативные вмешательства с удалением яичников; онкологические заболевания; тяжелые последствия перенесенного инсульта – неспособность самообслуживания и самостоятельного передвижения; экстрагенитальная патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

Проведено проспективное исследование 70 пациенток с ХИГМ (1 группа) в возрасте пре- и постменопаузы. 2 группу (сравнения) составили 65 женщин, не имеющих признаков ишемии головного мозга, сопоставимых по возрасту.

После изучения климактерического периода, характера и выраженности вегетативных нарушений, женщинам с ХИГМ проведено лечение. Длительность общего наблюдения за пациентками составила 8 недель.

Клиническая верификация неврологических расстройств проводилась совместно с неврологом в соответствии с МКБ-10. Всем женщинам проведена комплексная оценка климактерических нарушений с углубленным изучением вегетативных изменений. Использовался Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой (1982). Исследование вегетативного тонуса проводилось по А. М. Вейну (1991): тестирование по вопроснику и схеме, определение вегетативного индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта.

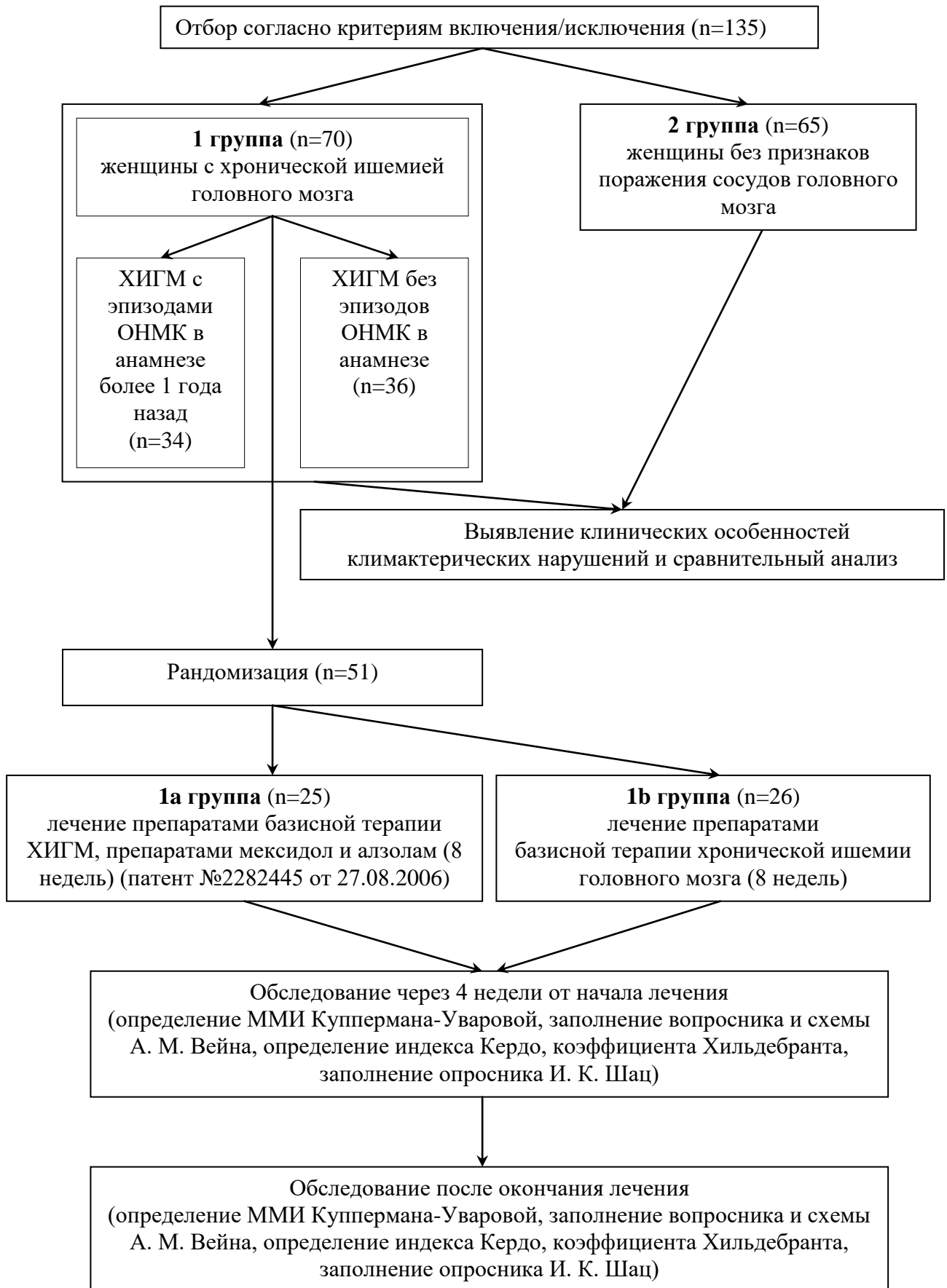


Рис. 1. Дизайн исследования.

Дополнительно для функционально-динамической оценки вегетативной нервной системы использовался метод кардиоинтервалографии. Оценка выраженности и характера астении, являющейся важной составляющей частью вегетативных нарушений, выполнялась по модифицированному опроснику И. К. Шац (1991), кривым истощаемости (корректирующая проба Бурдона, счет по Крепелину – Шульте), оценка памяти по Е. И. Рогову (2002). Масса тела оценивалась по значению индекса массы тела (критерии ВОЗ, 1999). Количественное определение плотности костной ткани методом ультразвуковой остеометрии на аппарате "Achilles Express" 6550 (США).

Характеристика используемых препаратов. *Мексидол*. Относится к группе гетероароматических антиоксидантов – аналогов соединений группы витамина В6. Имеет широкий спектр фармакологической активности: обладает ноотропным, избирательным анксиолитическим, антиоксидантным и антигипоксическим действием. *Алзолам*. Транквилизатор, производное триазоло-бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое, седативное, мягкое снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ MS Excel, Statistica 6.0. Сравнение показателей проводилось по непараметрическому критерию Манна-Уитни, χ^2 -критерию Пирсона, точному критерию Фишера, внутри групп между разными этапами исследования (зависимые выборки) – по непараметрическому критерию знаков, непараметрическому критерию Фридмана [Тюрин Ю. Н., Макаров А. А., 1998; Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., 2002; Зайцев В. М. с соавт., 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Характеристика климактерического периода у женщин с хронической ишемией головного мозга.

Возраст обследованных женщин с ХИГМ (1 группа) составил $51,39 \pm 3,50$ лет; в группе женщин, не имеющих признаков поражения сосудов головного мозга (2 группа) – $50,95 \pm 3,51$ лет ($p=0,5$).

У подавляющего большинства обследованных с ХИГМ (93%) выявлена прямая корреляция между наступлением климактерического периода и течением сосудистой патологии головного мозга в виде первого появления различных симптомов ишемии головного мозга, верифицированных с помощью диагностических методов исследования, либо увеличения тяжести уже имеющегося заболевания.

В репродуктивном периоде менструальный цикл был регулярный у большинства обследованных женщин обеих групп (94% и 97%), что согласуется с результатами других исследований женщин в климактерии (90%) [Кобозева Л. Н., 2003].

Выявлена высокая частота предменструального синдрома: у 71% женщин с ХИГМ и 66% без патологии сосудов головного мозга. Причем, у женщин с ХИГМ имеющих эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения

(ОНМК) в анамнезе предменструальный синдром встречался чаще (82%), чем у женщин с ХИГМ без эпизодов ОНМК (61%). Полученные цифры превышают среднестатистические показатели, которые составляют 55% [Сметник В. П. с соавт., 2003] и соответствуют результатам исследования И. И. Черниченко (2007), в котором установлена высокая частота предменструального синдрома (70%) у женщин с климактерическим синдромом. По мнению автора, эти данные свидетельствуют о нарушениях в функционировании высших регуляторных центров, оказывающих влияние на регуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в репродуктивном периоде, которые в последствие привели к формированию нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов патологического климакса.

Наличие предменструального синдрома не оказывало влияния на возраст наступления менопаузы у женщин с ХИГМ и женщин группы сравнения. Аналогичные результаты получены в других исследованиях женщин в климактерическом периоде [Кобозева Л. Н., 2003].

Анализ репродуктивной функции (количество беременностей, родов, абортов), контрацептивного анамнеза не выявил статистически значимых различий между группами. Взаимосвязи между количеством беременностей, родов, искусственных абортов и частотой климактерического синдрома у женщин с цереброваскулярной патологией и без нее не выявлено.

В анамнезе у 20 (29%) пациенток с ХИГМ в структуре гинекологических заболеваний чаще наблюдались аномальные маточные кровотечения в перименопаузальном периоде, а во 2-й группе только у 8 (12%) женщин ($p=0,02$). Гиперпластические процессы эндометрия выявлены у 10 (14%) женщин 1-й и 1 (1,5%) 2-й группы ($p=0,003$).

В обеих группах отмечена высокая частота бессимптомной миомы матки малых размеров – у 43 (61%) и 45 (69%); фоновых заболеваний шейки матки – у 43 (61%) и 41 (63%); воспалительных заболеваний матки и придатков – у 20 (29%) и 26 (40%) человек, соответственно ($p>0,05$).

Частота случаев дисменореи у женщин с ХИГМ составила 27%, что статистически соответствовало показателю в группе сравнения (42%) и данным литературы (31-52%) [Сметник В. П. с соавт., 2003]. Однако, при анализе результатов внутри группы женщин с ХИГМ выявлено достоверное увеличение случаев дисменореи у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения без эпизодов ОНМК (44%) по сравнению с женщинами с ХИГМ с эпизодами ОНМК в анамнезе (9%). Причиной увеличения числа дисменореи у женщин с первично хронической ишемией головного мозга мог послужить сосудистый фактор, а также повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, которые имели место уже в пубертатном и репродуктивном периодах. Так, в исследовании К. А. Кологривова (2004) показано, что при дисменореи нарушается церебральная и местная гемодинамика. Дезорганизация центральной гемодинамики наблюдается в бассейне позвоночной артерии в первые дни менструального цикла и характеризуется повышением тонуса мелких периферических сосудов, понижением тонуса

магистральных сосудов и уменьшением венозного оттока. В бассейне сонной артерии также снижается кровенаполнение и нарушается венозный отток. При дисменорее наблюдается симпатическая гиперактивность, а также появляются эмоционально-психические, вегетативные и обменно-эндокринные системные симптомы. Следовательно, у женщин с ХИГМ еще далеко до наступления климактерического периода имели место нарушения, которые в последствие способствовали возникновению ХИГМ и развитию климактерического симптомокомплекса.

На момент осмотра у женщин с ишемическими НМК чаще встречался пролапс гениталий разной степени выраженности – в 20 (29%) случаях, в группе сравнения – в 8 (12%) ($p=0,02$); в обеих группах выявлена высокая частота урогенитальных расстройств – у 51 (73%) и 43 (66%) пациенток, соответственно ($p<0,05$). Стрессовое недержание мочи диагностировано более чем у половины обследованных в обеих группах независимо от наличия ХИГМ (64% и 54%). Полученные результаты превышают данные о частоте стрессового недержания мочи у женщин [Аполихина И. А. с соавт., 2004].

Структура соматической патологии у обследованных женщин с ишемическими НМК представлена высокой частотой артериальной гипертонии – у 59 (84%) человек, тогда как в группе сравнения – у 36 (55%) ($p=0,0003$). Все женщины с артериальной гипертонией в обеих группах отметили ухудшение состояния в пременопаузальном периоде. У женщин с ХИГМ чаще встречались остеохондроз шейного отдела позвоночника – у 70 (100%) по сравнению со 2-й группой – у 60 (92%) ($p=0,001$); ишемическая болезнь сердца – у 12 (17%) и 3 (4,6%) ($p=0,02$); врожденный и приобретенный порок сердца – у 7 (10%) и 1 (1,5%) ($p=0,02$); панкреатит – у 7 (10%) и 1 (1,5%) ($p=0,02$), соответственно. Полученные результаты являются закономерными, так как большинство из этих заболеваний являются факторами риска развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии. Они приводят к расстройству церебральной и системной гемодинамики и, как следствие, к хронической гипоперфузии головного мозга [Анисимова А. В. с соавт, 2003; Гусев Е. И. с соавт., 2003; Алифирова В. М. с соавт., 2005; Скворцова В. И. с соавт., 2006]. В частоте встречаемости другой соматической патологии статистически значимых различий между группами не выявлено.

Результаты ультразвуковой остеометрии статистически не различались и выглядели следующим образом: нормальная плотность костной ткани выявлена у 50% обследованных 1-й и 67% 2-й группы, остеопения наблюдалась у 44% и 26%, остеопороз диагностирован у 6% и 7% женщин, соответственно ($p=0,57$). Аналогичные показатели плотности костной ткани у женщин в климактерическом периоде получены в работе М. И. Фоминых (2007).

Большинство женщин в обеих группах имели избыточную массу тела и ожирение разной степени (75% и 69%). Медиана индекса массы тела составила 28,5 (25,7-34,5) в 1-й и 28,0 (24,5-30,4) во 2-й группе ($p>0,05$). Полученные результаты подтверждают данные других авторов о высокой частоте

увеличения массы тела у женщин в климактерическом периоде [Акимова А. В. с соавт., 2002; Кобозева Л. Н., 2003; Тагильцева Н. В., 2006; Poehlman E. T., 1994].

Средний возраст наступления естественной менопаузы был практически одинаковым в обеих группах ($48,53 \pm 2,90$ лет и $49,13 \pm 3,08$ лет, $p=0,4$) и соответствовал данным литературы [Кулаков В. И. с соавт, 2001; Кобозева Л. Н., 2003; Сметник В. П. с соавт., 2003]. При этом установлено, что у женщин с ХИГМ чаще первые проявления климактерического синдрома возникали в периоде пременопаузы – у 37 (53%) человек, с наступлением менопаузы – у 29 (41%), а через 1-2 года после менопаузы только у 4 (5,7%). У женщин без признаков поражения сосудов головного мозга климактерические симптомы впервые появлялись преимущественно в пременопаузальном периоде – у 41 (63%), с наступлением менопаузы – только у 4 (6,2%), в постменопаузе – у 20 (31%) человек ($p < 0,001$).

Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой показал наличие климактерических симптомов (нейровегетативных, обменноэндокринных, психоэмоциональных) у всех женщин с ХИГМ; в группе сравнения обменноэндокринные и психоэмоциональные симптомы также были выявлены у все пациенток, а нейровегетативные проявления климактерического синдрома у 60 (92%) женщин 2-й группы.

Наличие цереброваскулярной патологии способствовало увеличению выраженности климактерических симптомов. Так, общая сумма баллов в группе нейровегетативных нарушений составила 23,5 (18,0-28,0) балла в 1-й и 21,0 (14,0-25,0) во 2-й группе ($p=0,02$). Обменноэндокринные нарушения имели выраженность 6,0 (5,0-8,0) баллов у женщин с ХИГМ против 5,0 (3,0-7,0) баллов в группе сравнения ($p=0,03$). В группе психоэмоциональных нарушений общий балл составил 10,0 (8,0-11,0) в 1-й и 8,0 (6,0-10,0) во 2-й группе ($p=0,02$).

Согласно вопросу и схеме А. М. Вейна вегетативная дисфункция имела у всех женщин при наличии ХИГМ и у 59 (91%) женщин, не имеющих признаков поражения сосудов головного мозга ($p=0,01$).

По данным "Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений" частота встречаемости и выраженность отдельных вегетативных симптомов преобладала у женщин 1-й группы. ХИГМ способствовала увеличению общей выраженности вегетативных изменений. Показатель составил в 1-й группе 64,5 (51-82) балла против 51 (35-67) балла во 2-й группе ($p < 0,001$).

Результаты "Схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений", заполняемой врачом, показали достоверные различия в отношении частоты и выраженности отдельных вегетативных симптомов в сторону их увеличения у женщин с ХИГМ. Общая выраженность вегетативных нарушений была выше при наличии НМК и составила в 1-й группе 57 (48-69) баллов, во 2-й – 43 (33-53) балла ($p < 0,001$).

Подсчет индекса Кердо определил у 56 (80%) женщин с ХИГМ преобладание влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с парасимпатическим (10-14%) и эйтонией (4-6%); во 2-й группе – у 14 (22%), 43 (66%) и 8 (12%) человек, соответственно ($p < 0,001$). Наличие симпатикотонии у женщин с ХИГМ привело к формированию симптомокомплекса в виде повышенного артериального давления, лабильности артериального давления, лабильности пульса и частоты дыхательных движений, повышенной раздражительности, плаксивости, возбудимости, неустойчивости внимания, а также нарушения сна в виде трудности засыпания и частых ночных пробуждений и др. Эти данные согласуются с мнением И. И. Черниченко (2007) о взаимосвязи симпатикотонии с клиническими проявлениями климактерического синдрома у женщин в виде нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств.

Величина коэффициента Хильдебранта в обеих группах была в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии рассогласования в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако, величина его была достоверно выше при наличии НМК – 4,1 (3,8-4,4) в 1-й и 3,9 (3,8-4,1) во 2-й группе ($p = 0,02$).

Установлена высокая частота распространенности астении у женщин в климактерическом периоде – у 67 (96%) 1-й и 61 (94%) 2-й группы. В обеих группах преобладала тяжелая степень астенических нарушений ($p > 0,05$). Выраженность астении по опроснику И. К. Шац была выше при наличии НМК: общий балл в 1-й группе составил 12,0 (9,0-14,0), во 2-й – 11,0 (8,0-12,0) баллов ($p = 0,01$). Длительное существование гипертонической болезни привело к истощению резервных возможностей организма и на момент обследования большинство пациенток имели астенические реакции преимущественно по гипостеническому типу (67% и 62%), то есть в клинике преобладали явления общей слабости, истощаемости, раздражительной слабости, быстро наступающего утомления, постоянная сонливость, сон не приносящий чувства отдыха и подъема работоспособности, снижение настроения.

Анализ климактерических нарушений и астении внутри группы женщин с ХИГМ не показал взаимосвязи с наличием эпизодов ОНМК в анамнезе.

2. Способ коррекции вегетативных проявлений климактерического синдрома у женщин с хронической ишемией головного мозга.

В климактерическом периоде у большинства женщин имеется несколько соматических заболеваний, в том числе требующих медикаментозной коррекции. Лечение сочетанных форм климактерического синдрома с цереброваскулярной патологией является сложной задачей, мало освещенной в литературе. У женщин в климактерическом периоде нарушается циклическая и количественная продукция гонадотропинов, гормонов яичников, в том числе эстрогенов. В организме женщины насчитывается большое количество точек приложения действия эстрогенов [Кулаков В. И. с соавт., 2001; Сметник В. П. с соавт., 1988, 2003]. В результате дефицита эстрогенов в период пре- и

постменопаузы страдает и головной мозг. Исследования по изучению влияния гормональной терапии на головной мозг показали, что эстрогены улучшают мозговое кровообращение, усиливают транспорт и метаболизм глюкозы, повышают когнитивные функции, особенно способность к обучению, кратковременную память и внимание [Ристо Э., 1999; Ohgura T. et al., 1995; Sands R. H. et al., 1995; Shewin B. V. et al., 1997]. Мозг является не только мишенью, но и источником гормонов – он способен синтезировать и секретировать нейростероиды. С возрастом эта функция нарушается, что влияет на передачу нервного импульса и другие психофизиологические феномены, такие как возбудимость, реактивность, сон и другие. Вероятно, снижение памяти с возрастом также связано с уменьшением синтеза нейростероидов [Mellon S. H., 1994; Baulieu E. S. et al., 1997; Stomati M. et al., 1998]. Назначение гормональных препаратов позволяет устранить физиологические и патологические нарушения на патогенетическом уровне и невелировать патологические симптомы климакса.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что если женщине с климактерическим синдромом противопоказано назначение гормональной терапии из-за наличия ХИГМ, то патогенетически обоснованным является применение препаратов, улучшающих метаболизм, гемодинамику и трофику головного мозга.

Выше сказанное явилось основанием для проведения рандомизированного открытого параллельно-группового исследования по изучению клинической эффективности комплексной терапии вегетативных и других климактерических нарушений у женщин с ХИГМ, включающей назначение препаратов обладающих ноотропным, антиоксидантным, антигипоксическим, анксиолитическим действием. Пациентки с цереброваскулярной патологией (n=51) были разделены на 2 группы: 1а группа (основная, n=25) получали препараты базисной терапии ХИГМ (ноотропил 400 мг 2 раза в сутки 8 недель, ацетилсалициловая кислота 50 мг в сутки 4 недели, глицин 0,1 г 2 раза в сутки 8 недель) и одновременно препарат мексидол в дозе 125 мг 3 раза в сутки в течение 8 недель, препарат алзолам в дозе 0,25 мг 1 раз в сутки за 30 минут до сна в течение 4 недель (Патент на изобретение №2282445 от 27.08.2006); 1б группа (сравнения, n=26) получали аналогичные препараты базисной терапии хронической ишемии головного мозга в течение 8 недель (рис. 1).

Согласно данным ММИ Куппермана-Уваровой у пациенток 1а группы до начала лечения степень тяжести нейровегетативных симптомов была выше по сравнению с 1б группой. В процессе лечения женщин с ХИГМ препаратами мексидол и алзолам через 8 недель 11 (44%) пациенток отметили исчезновение нейровегетативных симптомов ($p<0,05$) (табл. 1). У остальных достоверно уменьшилась их тяжесть. Количественная оценка нейровегетативных нарушений в 1а группе до лечения составила 24 (18-31) балла, через 8 недель от начала терапии – 11 (6-17) ($p<0,001$); в группе сравнения – 24,5 (21-27) и 21,5

Таблица 1

Динамика степени тяжести климактерических нарушений на фоне лечения (ММИ Куппермана-Уваровой)

Степень тяжести	1а группа (n =25)				1б группа (n =26)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	Отн.част., % (95%-й ДИ)	Абс.	Отн.част., % (95%-й ДИ)	Абс.	Отн.част., % (95%-й ДИ)	Абс.	Отн.част., % (95%-й ДИ)
Нейровегетативные нарушения								
Нет	0	0,0 (0,0-13,8)	11	44,0* ^ (23,5-64,5)	0	0,0 (0,0-13,3)	0	0,0^ (0,0-13,3)
Легкая	11	44,0^ (23,5-64,5)	10	40,0 (19,8-60,2)	4	15,4^ (4,0-32,4)	11	42,3 ° (22,4-62,3)
Средняя	7	28,0^ (9,5-46,5)	4	16,0^ (4,1-33,6)	19	73,1^ (55,2-91,0)	13	50,0^ (29,8-70,2)
Тяжелая	7	28,0^ (9,5-46,5)	0	0,0* (0,0-13,8)	3	11,5^ (2,1-27,2)	2	7,7 (0,6-21,6)
Обменноэндокринные нарушения								
Легкая	17	68,0 (48,7-87,3)	19	76,0 (56,7-90,9)	21	80,8 (62,8-93,8)	21	80,8 (62,8-93,8)
Средняя	8	32,0 (12,7-51,3)	6	24,0 (9,1-43,3)	5	19,2 (6,2-37,2)	5	19,2 (6,2-37,2)
Тяжелая	0	0,0 (0,0-13,8)	0	0,0 (0,0-13,8)	0	0,0 (0,0-13,3)	0	0,0 (0,0-13,3)
Психоэмоциональные нарушения								
Легкая	5	20,0 (6,5-38,6)	23	92,0* ^ (77,6-99,4)	5	19,2 (6,2-37,2)	10	38,5^ (18,8-58,1)
Средняя	18	72,0 (53,5-90,5)	2	8,0* ^ (0,6-22,4)	21	80,8 (62,8-93,8)	16	61,5^ (41,9-81,2)
Тяжелая	2	8,0^ (0,6-22,4)	0	0,0* (0,0-13,8)	0	0,0^ (0,0-13,3)	0	0,0 (0,0-13,3)

Примечание: различия в 1а группе достоверны по сравнению с показателями до лечения * - $p < 0,05$; различия в 1б группе достоверны по сравнению с показателями до лечения ° - $p < 0,05$; различия между 1а и 1б группой достоверны ^ - $p < 0,05$

(19-24) балла, соответственно ($p < 0,001$). Различия между группами составили до лечения – $p = 0,75$; через 8 недель – $p < 0,001$.

Выраженность обменноэндокринных нарушений до начала лечения была выше у женщин 1а группы. Положительная динамика на фоне лечения отмечена в обеих группах. При этом показатель был лучше у пациенток основной группы и составил до лечения 7 (5-9) баллов, через 8 недель – 6 (5-7) ($p < 0,001$); в 1b группе – 5 (3-7) и 5 (3-6) баллов, соответственно ($p = 0,022$). Различия между группами составили до лечения – $p = 0,028$; через 8 недель – $p = 0,098$.

Степень тяжести психоэмоциональных нарушений у женщин 1а группы до начала терапии так же была выше по сравнению с 1b группой. В 1а группе на фоне лечения, включающего назначение препаратов мексидол и алзолам, наблюдалось достоверное уменьшение степени тяжести психоэмоциональных нарушений ($p < 0,05$) (табл. 1) и количественной их выраженности. Так, в 1а группе до лечения она составила 10 (8-11) баллов, через 8 недель – 3 (2-5) ($p < 0,001$); в 1b группе – 10 (8-11) и 8 (7-9) баллов, соответственно ($p < 0,001$). Различия между группами составили до лечения – $p = 0,97$; через 8 недель – $p < 0,001$.

У 10 (40%) женщин 1а группы на фоне проводимой терапии удалось достигнуть нормализации вегетативного баланса по индексу Кердо ($p < 0,05$). Коэффициент Хильдебранта на фоне лечения статистически между группами не различался.

Динамическое исследование вегетативного тонуса по А. М. Вейну на фоне лечения согласно "Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений", заполняемому пациенткой, выявило положительную динамику у женщин 1а группы в отношении снижения частоты нарушения работоспособности – на 44%, поверхностного, неглубокого сна с частыми пробуждениями – на 32%, приступообразных головных болей – на 28%, нарушения сна в виде трудности засыпания – на 28% ($p < 0,05$) (табл. 2). Общий балл в 1а группе до начала лечения составил 66 (47-88), через 8 недель – 29 (19-40) баллов ($p < 0,001$); в 1b группе – 62 (52-72) и 52 (44-66) балла, соответственно ($p < 0,001$). Различия между группами составили до лечения – $p = 0,73$; через 8 недель – $p < 0,001$.

Анализ динамики данных "Схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений", заполняемой врачом, обнаружил в группе женщин, принимающих препараты мексидол и алзолам, достоверное уменьшение частоты таких симптомов как повышенная тревожность, раздражительность, гневливость, несдержанность, чувство беспокойства, страха, резкие смены настроения – на 40%, вегетососудистых кризов, мигрени, склонности к обморокам – на 28% ($p < 0,05$) (табл. 3). Положительная динамика общей выраженности вегетативных нарушений выглядела следующим образом: в 1а группе до лечения общий балл составил 57 (46-73), через 8 недель – 29 (20-38) баллов ($p < 0,001$); в группе сравнения – 57 (49-66) баллов и 51 (41-57) балл,

Таблица 2

Динамика изменения частоты и выраженности вегетативных нарушений на фоне лечения (вопросник А. М. Вейна)

Симптомы	1а группа (n =25)				1б группа (n =26)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы
1. Склонность к: а) покраснению лица	20 (80)	5 (5-9)	15 (60)	2 (0,5-4)* ^	17 (65)	6 (5-8)	17 (65)	6 (4-7) ° ^
б) побледнению лица	4 (16)	3,5 (2-6)	1 (4)	0 (0-2)* ^	4 (15)	7,5 (3-10)	4 (15)	6,5 (2,5-9,5)^
2. Онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп	7 (28)	7 (2-10)	6 (24)	6 (2-8)*	10 (39)	6,5 (2-10)	10 (39)	6,5 (2-10)
б) целиком кистей, стоп	16 (64)	10 (9-10)	14 (56)	8 (7,5-8,5)*	16 (62)	10 (5,5-10)	16 (62)	9,5 (5,5-10) °
3. Изменение окраски: а) пальцев кистей, стоп	3 (12)	5 (2-8)	3 (12)	5 (2-6)	4 (15)	4 (2,5-5)	4 (15)	4 (2,5-5)
б) целиком кистей, стоп	9 (36)	8 (5-10)	9 (36)	5 (5-8)*	6 (23)	9 (5-10)	6 (23)	8 (5-10)
4. Повышенная потливость	22 (88)	6,5 (5-10)	19 (76)	2,5 (2-4)* ^	24 (92)	5 (5-7)	24 (92)	5 (4-6) ° ^
5. Сердцебиение, «замирание», «остановка» сердца	19 (76)	7 (5-10)	16 (64)	3 (1-5)* ^	22 (85)	5 (3-8)	22 (85)	4,5 (3-8) ° ^
6. Ощущение затруднения при дыхании	22 (88)	9 (5-10)	20 (80)	4,5 (2-5)* ^	23 (89)	5 (5-10)	23 (89)	5 (5-8) ° ^
7. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	18 (72)	8 (5-10)	16 (64)	7 (4-8)*	21 (81)	10 (4-10)	21 (81)	9 (4-9) °
8. Обмороки, головокружение	13 (52)	7 (5-10)	10 (40) ^	3 (2-5)* ^	19 (73)	6 (3-8)	18 (69) ^	5 (3-6) ° ^
9. Приступообразные головные боли	25 (100)	10 (7-10)	18 (72) *	4 (0-5)* ^	26 (100)	10 (6-10)	22 (85) °	4 (4-7) ° ^
10. Снижение работоспособности, быстрая утомляемость	24 (96)	10 (6,5-10)	13 (52)* ^	2 (0-5)* ^	24 (92)	9 (5-10)	24 (92) ^	7 (5-8) ° ^
11. Нарушения сна а) трудность засыпания	15 (60)	10 (10-10)	8 (32) *	1 (0-3)* ^	14 (54)	10 (7-10)	14 (54)	7,5 (5-8) ° ^
б) поверхностный сон с частыми пробуждениями	17 (68)	10 (5-10)	9 (36) * ^	1 (0-2)* ^	19 (73)	10 (7-10)	19 (73) ^	8 (7-10)^
в) чувство усталости при пробуждении утром	12 (48) ^	10 (10-10)	10 (40) ^	2,5 (2-5)* ^	21 (81) ^	10 (7-10)	21 (81) ^	8 (5-9) ° ^

Примечание: различия в 1а группе достоверны по сравнению с показателями до лечения * - $p < 0,05$; различия в 1б группе достоверны по сравнению с показателями до лечения ° - $p < 0,05$; различия между 1а и 1б группой достоверны ^ - $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика изменения частоты и выраженности вегетативных нарушений на фоне лечения (схема А. М. Вейна)

Симптомы	1а группа (n =25)				1б группа (n =26)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы	Абс. (%)	Me (P ₂₅₋₇₅), баллы
1а) пятнистая гиперемия на шее, лице и груди	8 (32)	6,5 (3,5-10) [^]	5 (20)	2 (0-3)*	8 (31)	3,5 (1,5-8) [^]	7 (27)	3,5 (1,5-7)
б) изменение цвета кистей, стоп	7 (28)	5 (5-8)	7 (28)	5 (5-8)	8 (31)	5 (4-7,5)	8 (31)	5 (4-7)
2. Дермографизм стойкий	1 (4)	5 (5-5)	0 (0)	0 (0-0)	1 (3,8)	6 (6-6)	1 (3,8)	6 (6-6)
3. а) локальная потливость	15 (60)	5 (5-10)	12 (48)	2 (1-4)* [^]	15 (58)	5 (4-6)	15 (58)	5 (4-5) [°] [^]
б) генерализованная потливость	6 (24)	10 (5-10) [^]	6 (24)	4 (3-5)*	10 (39)	5 (5-8) [^]	10 (39)	5 (4-8) [°]
4.а) постоянный субфебрилитет	5 (20)	3 (3-3) [^]	4 (16)	3 (2-3) [^]	5 (19)	7 (5-10) [^]	5 (19)	7 (5-10) [^]
б) внезапные подъемы Т	0 (0)	-	0 (0)	-	1 (3,8)	5 (5-5)	1 (3,8)	5 (5-5)
5. Ухудшение самочувствия при смене погоды	23 (92)	10 (10-10)	21 (84)	5 (2-5)* [^]	25 (96)	10 (10-10)	25 (96)	8 (7-8) [°] [^]
6. Плохая переносимость холода, жары, духоты	22 (88) [^]	10 (10-10)	22 (88) [^]	4,5 (2-5)* [^]	26 (100) [^]	10 (5-10)	26 (100) [^]	8,5 (5-10) [°] [^]
7. Лабильность АД	1 (4)	10 (10-10)	1 (4)	5 (5-5)	1 (3,8)	3 (3-3)	1 (3,8)	3 (3-3)
8. Лабильность сердечного ритма	1 (4)	10 (10-10)	1 (4)	5 (5-5)	0 (0)	-	0 (0)	-
9. Гипервентиляционный синдром	22 (88)	8 (5-10) [^]	20 (80)	4 (2-5)* [^]	21 (81)	5 (5-10) [^]	21 (81)	5 (5-8) [°] [^]
10. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	18 (72)	8 (5-10)	17(68)	7 (4-8)*	21 (81)	10 (4-10)	21 (81)	9 (4-9) [°]
11. Наличие вегетосудистых кризов, мигреней, обмороков	25 (100)	10 (7-10)	18 (72) *	4 (0-5)* [^]	26 (100)	10 (6-10)	22 (85) [°]	4 (4-7) [°] [^]
12. Тревожность,беспокойство	25 (100)	10 (5-10)	15 (60) * [^]	1 (0-3)* [^]	26 (100)	10 (5-10)	26 (100) [^]	8 (5-9) [°] [^]
13. Повышенная возбудимость	18 (72)	5 (4-10)	16 (64)	5 (3-8)*	16 (62)	6,5 (5-10)	16 (62)	5,5 (5-8) [°]

Примечание: различия в 1а группе достоверны по сравнению с показателями до лечения * - $p < 0,05$; различия в 1б группе достоверны по сравнению с показателями до лечения [°] - $p < 0,05$; различия между 1а и 1б группой достоверны [^] - $p < 0,05$

соответственно ($p < 0,001$). Различия между группами составили до лечения – $p = 0,99$; через 8 недель – $p < 0,001$.

Наблюдался регресс астенических нарушений. До начала терапии они были выявлены у всех пациенток. После лечения, включающего назначение препаратов мексидол и алзолам по предложенной схеме, у 16 (64%) человек 1а группы астении не обнаружено, остальные пациентки отметили уменьшение интенсивности симптомов ($p < 0,05$). Выраженность астенических нарушений в 1а группе до лечения составила 13 (11-14) баллов, через 8 недель – 4 (2-6) ($p < 0,001$); в 1б группе – 12 (11-14) и 10 (8-12) баллов, соответственно ($p < 0,001$). Различия между группами составили до лечения – $p = 0,88$; через 8 недель – $p < 0,001$.

Побочных эффектов в процессе лечения не наблюдалось. Аллергических реакций не выявлено.

Выбор препаратов, назначаемых дополнительно к базисной терапии пациенткам 1а группы, обусловлен механизмом их действия, а также результатами ранее проведенных рандомизированных исследований по изучению их эффективности в лечении больных с различной патологией. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) относится к группе гетероароматических антиоксидантов и является лекарственным средством многопланового действия. Используется в комплексной терапии ишемии головного мозга и других заболеваний. Рекомендовано введение мексидола в комплекс оказания ранней неотложной помощи больным с ОНМК [Скворцова В. И. с соавт., 2006]. Антиоксидантное, нейропротекторное и др. действие препарата мексидол изучалось при лечении ишемического инсульта З. А. Суслиной с соавт. (2000), Н. В. Мироновым с соавт. (2002), Н. В. Жулевым, В. Г. Пустозеровым (2003). В ряде исследований показано гемокорректорное и нейропротективное действие мексидола в виде усиления мозгового кровотока у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, особенно в зонах с исходной гипоперфузией [Суслина З. А. с соавт., 2002, 2003; Скворцова В. И. с соавт., 2006].

Учитывая то, что почти все женщины исследуемой группы с ХИГМ ведут социально активный образ жизни, наиболее обоснованным и удобным был выбор лекарственной формы препаратов в виде таблеток, позволяющий проводить амбулаторный курс лечения.

Для усиления анксиолитического действия препарата мексидол в схему лечения включен транквилизатор, производное триазоло-бензодиазепа – алзолам (алпразолам). Препарат обладает анксиолитическим, седативным действием, умеренным антидепрессивным эффектом, слабым снотворным действием [Машковский М. Д., 1998].

Базисная терапия ХИГМ проводится курсами по 2-3 месяца 2 раза в год [Скворцова В. И. с соавт., 2006]. Поэтому предложенный способ коррекции вегетативных проявлений климактерического синдрома рекомендуется назначать женщинам с ХИГМ не менее двух раз в год.

Предложенный способ позволяет нормализовать мозговой кровоток, улучшить гемореологические и гемокоагуляционные показатели кровотока, восстановить нарушенный обмен веществ в клетках головного мозга. Клинически это проявляется улучшением показателей вегетативного баланса, памяти, концентрации и устойчивости внимания, физической и умственной работоспособности, нормализацией сна, снижением частоты и выраженности вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов климактерического синдрома, снижением астенических нарушений. Применение в клинической практике способа лечения, включающего назначение препаратов мексидол и алзолам, позволит исключить полипрагмазию и сократить сроки лечения пациенток с ХИГМ, сочетающейся с вегетативными и психоэмоциональными симптомами патологического климакса.

ВЫВОДЫ

1. В климактерическом периоде у всех женщин с хронической ишемией головного мозга наблюдается вегетативная дисфункция и в 80% случаев она связана с преобладающим влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы.

2. Хроническая ишемия головного мозга способствует увеличению выраженности вегетативных, обменноэндокринных, психоэмоциональных нарушений и астении у женщин в климактерическом периоде по сравнению с женщинами без признаков поражения сосудов головного мозга. Одновременно наступление климактерия ухудшает течение хронической ишемии головного мозга у 93% женщин.

3. Наличие ишемического инсульта и/или преходящих нарушений мозгового кровообращения в анамнезе более года назад не оказывает значимого влияния на выраженность климактерических симптомов и астении по сравнению с женщинами с хронической ишемией головного мозга без эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения.

4. Назначение препаратов, обладающих ноотропным, антиоксидантным, антигипоксическим, анксиолитическим действием является эффективным методом снижения частоты и выраженности вегетативных, психоэмоциональных и астенических нарушений климактерического периода у женщин с хронической ишемией головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Климактерический период у женщин с хронической ишемией головного мозга должен проходить под наблюдением врачей нескольких специальностей: гинеколога (определение степени тяжести климактерических симптомов, исследование гинекологического статуса и коррекция имеющейся патологии), невролога (исследование неврологического статуса и лечение хронической ишемии головного мозга), терапевта (исследование соматического статуса, контроль артериального давления и коррекция имеющихся нарушений), других специалистов по показаниям.

2. Наличие вегетативных проявлений климактерического синдрома у женщин с хронической ишемией головного мозга является показанием для курсового назначения препаратов базисной терапии хронической ишемии головного мозга (ноотропил 400 мг 2 раза в сутки 8 недель, ацетилсалициловая кислота 50 мг в сутки 4 недели, глицин 0,1 г 2 раза в сутки 8 недель) и одновременно препарата мексидол в дозе 125 мг 3 раза в сутки в течение 8 недель, препарата алзолам в дозе 0,25 мг 1 раз в сутки за 30 минут до сна в течение 4 недель (Патент на изобретение №2282445 от 27.08.2006).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Любарова, И. Б. Степень выраженности вегетативных нарушений у женщин с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в перименопаузальном периоде / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Двадцать пять лет факультету повышения квалификации и проф. переподготовки специалистов : сб. науч. тр. / под общ. ред. Л. М. Огородовой, В. М. Алифириной. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2004. – С. 124-127.
2. Любарова, И. Б. Комплексная оценка вегетососудистых нарушений у женщин перименопаузального возраста / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика / прил. 2 Российская кардиология: от центра к регионам : материалы конгр. – Томск, 2004. – Т. 3, № 4. – С. 295.
3. Любарова, И. Б. Сравнительный анализ течения климактерического периода у женщин с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Мать и дитя в Кузбассе : Актуальные вопросы акуш. и гин. / рецензируемый науч.-практический журн. – 2005. – Спецвып. №1. – С. 107-111.
4. Любарова, И. Б. Сравнительный анализ вегетативных нарушений у женщин с дисциркуляторной энцефалопатией в период пременопаузы и постменопаузы / И. Б. Любарова // Науки о человеке : материалы VI конгр. молодых ученых и специалистов / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск : СибГМУ. – 2005. – С. 64.
5. Любарова, И. Б. Особенности течения климактерического периода у женщин, перенесших ишемический инсульт / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Актуальные проблемы цереброваскулярной патологии : материалы Сибирской науч.-практической конф. неврологов. – Иркутск, 2005. – С. 64-66.
6. Любарова, И. Б. Коррекция вегетативных проявлений климактерического синдрома у женщин с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // XII Российско-Японский международный симп. мед. обмена : сб. науч. тр. – Красноярск, 2005. – С. 135-136.
7. Любарова, И. Б. Расстройства памяти и внимания у женщин в климактерическом периоде / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М.

- Алифирова // Вестн. перинатологии, акуш. и гин. : вып. 13. – Красноярск, 2006. – С. 413-418.
8. Любарова, И. Б. Астенические нарушения у женщин в климактерическом периоде / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Вестн. Кузбасского науч. центра СО РАМН : материалы 11-й науч.-практической конф. Актуальные вопр. акуш. и гин. – Кемерово, 2007. – Вып. 4. – С. 274-277.
 9. Любарова, И. Б. Когнитивные нарушения в климактерическом периоде / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Клиническая геронтология / науч.-практический рецензируемый журн. – 2007. – Т. 13, №8. – С. 18-21.
 10. Любарова, И. Б. Влияние нарушений мозгового кровообращения на течение климактерического периода у женщин / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Бюл. сиб. мед. / науч.-практический рецензируемый журн. – 2008. – Т. 7, №2. – С. 84-89.
 11. Любарова, И. Б. Особенности клинического течения климактерического синдрома и способ коррекции вегетативных проявлений у женщин с хронической ишемией головного мозга / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова // Российский вестн. акуш.-гин. / науч.-практический рецензируемый журн. – 2008. – Т. 8, №3. – С. 81-83.
 12. Способ коррекции вегетативных проявлений климактерического синдрома у женщин с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / И. Б. Любарова, О. А. Тихоновская, В. М. Алифирова. – Патент на изобретение №2282445 от 27.08.2006; заявлено 24.05.2005; опубл. 27.08.2006, Бюл. №24. – С. 5.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга