

На правах рукописи

**ФОТЕЕВА
ТАТЬЯНА СТЕПАНОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПЛАЗМАФЕРЕЗА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Федорова Татьяна Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор **Майорова Ольга Андреевна**

Официальные оппоненты:

Зуев Владимир Михайлович - доктор медицинских наук, профессор (ООО
«Клиника ЛМС»), главный специалист по акушерству и гинекологии)

Юренева Светлана Владимировна - доктор медицинских наук (ФГБУ
«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития
России, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической
эндокринологии)

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы - доктор медицинских наук, профессор
(ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.
Петровского» РАМН, руководитель отдела трансфузиологии и лабораторных
технологий)

Ведущее учреждение: ГУЗ «Московский областной научно-
исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится « » _____ 2012г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета Д208.041.06 при ГОУ ВПО
«Московский государственный медико-стоматологический университет» по
адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

*С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского
государственного медико-стоматологического университета (127206, г.
Москва, ул. Вучетича, д. 10а).*

Автореферат диссертации разослан « » _____ 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

М.М. Умаханова

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Климактерический синдром (КС) – это своеобразный клинический симптомокомплекс, развивающийся у части женщин в период угасания функции репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма [Вихляева Е.М., 2006]. Его развитие осложняет течение климактерического периода, который наступает у женщины в возрасте 48-50 лет и совпадает с периодом ее наиболее активной социальной и профессиональной деятельности [Сметник В.П., 2006]. Наиболее ранние и типичные симптомы КС – это вегето-сосудистые нарушения, проявляющиеся в приливах жара, потливости, сердцебиении, головокружении, нарушениях сна и др. Особенности этого периода заключаются в том, что именно в это время возникают или проявляются многие заболевания: доброкачественные и злокачественные новообразования, неврозы, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, нарушения функции эндокринных желез и др. [Крымская М.Л., 1989]. Развитие экстрагенитальных заболеваний на фоне общего старения организма приводит к нарушению энергообеспечения, липидного обмена, снижению устойчивости организма ко всем внутренним и внешним неблагоприятным факторам [Донцов В.И., 1997]. Отсутствие своевременного лечения климактерических расстройств обуславливает впоследствии развитие постменопаузального остеопороза, атеросклероза, ишемической болезни сердца, урогенитальных расстройств, что может вести к утрате трудоспособности и ухудшению качества жизни [Юренева С.В., 1999; Доброхотова Ю.Э., 2003].

В связи с увеличением продолжительности жизни внимание многих исследователей привлечено к медицинским проблемам женщин данного возраста, причем особое место занимают вопросы корригирующей терапии, обеспечивающей адаптацию организма женщины к новому метаболическому равновесию после угасания функции яичников [Вихляева Е.М., 2006].

Лечение и реабилитация пациенток данной группы представляют определенные трудности в связи с наличием противопоказаний к медикаментозной терапии, ее побочных эффектов. Высокая частота сопутствующих соматических заболеваний, возрастные изменения системы гемостаза, функции нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма в этом возрасте определяют необходимость комплексного подхода к тактике ведения этих сложных больных, рационального сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

В связи с этим весьма актуальна проблема разработки новых методов терапии КС, направленных на нормализацию функций перечисленных систем организма. Эти методы должны рассматриваться как комплексная система профилактики, терапии и реабилитации женщин с КС.

В настоящее время особое внимание привлекают неспецифические немедикаментозные методы терапии, позволяющие влиять на нарушения деятельности адаптационных и компенсаторно-защитных механизмов – такими возможностями обладают эфферентные методы воздействия, а из них самым доступным является плазмаферез [Гаврилов А.О., 1991; Воробьев П.А., 1998; Неймарк А.И., 2000; Коновалов Г.А., 2011].

Лечебный эффект плазмафереза (ПА) обусловлен многими механизмами: удалением из кровеносного русла токсических, вазоактивных веществ, аутоантител, компонентов разрушенных тканей и клеток, повышением функциональной активности кроветворных, стромальных и иммунокомпетентных клеток, улучшением микроциркуляции.

Однако, до настоящего времени данный метод, несмотря на его преимущества и комплексность воздействия, не нашел своего применения для лечения и реабилитации больных с КС. Не определены критерии отбора пациенток с данной патологией для лечения эфферентными методами. Не решены вопросы объемов эксфузии плазмы и плазмозамещения при ПА. Не изучено влияние метода на состояние сердечно-сосудистой, нервной,

эндокринной, дыхательной систем, функцию печени, коагуляционные свойства крови. Не разработаны методики и варианты комплексного использования ПА при лечении и реабилитации этих больных.

Целью настоящего исследования явилось клинико-патогенетическое обоснование и оценка эффективности применения плазмафереза для лечения больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

Для реализации цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить физиологические механизмы действия плазмафереза в эксперименте при моделировании патологических состояний, характерных для проявлений климактерического синдрома.

2. Разработать показания к проведению плазмафереза у больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

3. Уточнить особенности состояния центральной нервной системы, системы гемостаза, морфологии крови, нейро-эндокринной и кардио-респираторной систем и основные показатели метаболизма у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

4. Изучить влияние плазмафереза на состояние центральной нервной системы, системы гемостаза, морфологии крови, нейро-эндокринной и кардио-респираторной систем и основные показатели метаболизма у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

5. Установить влияние плазмафереза на клиническое течение, качество жизни у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

6. Определить клиническую эффективность, продолжительность действия плазмафереза при лечении женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

7. На основании проведенных исследований разработать систему реабилитационных мероприятий с использованием плазмафереза, определить

количество процедур и кратность проведения для лечения пациенток с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

Научная новизна исследования. В работе впервые патогенетически обосновано применение плазмафереза у больных с тяжелым и атипичным климактерическим синдромом с учетом состояния всех систем, вовлеченных в патологический процесс. Впервые проведено комплексное изучение функционального состояния центральной нервной системы, системы гемостаза, морфологии крови, нейроэндокринной и кардио-респираторной систем и их изменения под влиянием плазмафереза у больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома. Впервые проведено изучение в эксперименте на старых животных особенности компенсаторно-защитных механизмов при моделировании гипоксического состояния на фоне проведения плазмафереза. Научно обоснованы принципы и методики проведения плазмафереза для стимуляции компенсаторных возможностей организма больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома. Впервые изучено влияние плазмафереза на самооценку и качество жизни больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

Практическая значимость. На основании изучения патогенеза заболевания разработаны принципы лечения и реабилитации больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома с применением эфферентного метода воздействия – плазмафереза. Определены оптимальные режимы и варианты плазмафереза в лечении больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома. Контроль за характером компенсаторных реакций организма, осуществляемый по клиническим данным, результатам анализов периферической крови, гемостазиограммы, позволяет индивидуально подбирать режимы проведения и длительность курса плазмафереза.

Разработано обоснование включения плазмафереза в терапию климактерического синдрома в гинекологических лечебно-профилактических учреждениях, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях с применением недорогостоящего отечественного медицинского оборудования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Антигипоксический эффект плазмафереза, подтвержденный проведенными экспериментальными исследованиями, способствует снижению тяжести гипоксических повреждений и предотвращению срыва системы компенсации в условиях патологического процесса, что позволяет применить его при лечении женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

2. Полисистемные нарушения адаптивно-регуляторных механизмов в комплексе с патологическими изменениями состояния системы гемостаза, нейро-эндокринной и кардиореспираторной систем, липидного обмена являются показаниями к проведению плазмафереза у больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома при наличии противопоказаний для назначения медикаментозной терапии.

3. Высокая лечебная эффективность плазмафереза у всех больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома обусловлена сочетанным воздействием различных механизмов плазмафереза: детоксикационного, коагулокорригирующего, антигипоксического, приводящих к нормализации системы гемостаза и микроциркуляции, улучшению активности регуляторных нейро-гуморальных систем.

4. Плазмаферез у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома является эффективным, патогенетически обоснованным методом лечения, который способствует оптимальному проявлению адаптивных реакций организма за счет нормализующего влияния на состояние основных органов и систем, вовлеченных в

патологический процесс, что клинически выражается в улучшении общего состояния и повышении качества жизни.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения.

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, внедрены в учебный процесс и практическую работу ФГБУ «НЦ АГ и П им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России. На основании полученных результатов изданы методические рекомендации «Эфферентные методы лечения в акушерстве и гинекологии» (1995), получен патент на изобретение «Способ терапии климактерического синдрома» № 2185195, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20 июля 2002 г. Разработанный метод терапии удостоен Премии правительства РФ в области науки и техники за 2000 год.

Апробация диссертационной работы состоялась 5 сентября 2011г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НЦ АГ и П им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России. Результаты диссертационной работы обсуждены 12 июля 2010г. на межклинической конференции. Материалы диссертации доложены на семинарах для практических врачей, VI (1998), VII (1999), VIII (2000), XI (2003), XII (2004), XIV (2006), XV (2007), XVI (2008) Конференциях Московского общества гемафереза, Конференции «Критические состояния в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (2003, Москва), симпозиуме «Современные плазмозаменители: Волювен (ГЭК 130/0,4) – безопасность и эффективность» (2004, Москва), совещании акушеров-гинекологов Ханты-Мансийской области (2004, Ханты-Мансийск), Республиканском совещании акушеров-гинекологов и педиатров республики Башкортостан (2005, Уфа), VII Научном Форуме «Мать и дитя» (2005, Москва), Республиканском совещании акушеров-гинекологов и неонатологов Чувашской республики (2005, Чебоксары), Сертификационном курсе по трансфузиологии (2005, Чебоксары), Конференции «Новые медицинские технологии в акушерстве,

гинекологии и перинатологии» (2005, Москва), Конференции «Современные взгляды на применение мембранного плазмафереза в медицине» (2006, Новосибирск), Семинаре «Применение мембранного плазмафереза в клинической практике» (2006, Москва), Научно-практической Конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии» (2007, Москва), тренинговых курсах ВОЗ «Рациональное использование крови в акушерстве и гинекологии» (2006, Калининград), «Клиническое использование крови» (2007, Сочи), «Рациональное использование крови в клинической практике» (2007, Санкт-Петербург), Семинаре «Эфферентная терапия в акушерстве и гинекологии» (2007, Москва), Научно-практической Конференции «Актуальные вопросы использования методов эфферентной терапии в лечении заболеваний различной этиологии» (2007, Киев, Украина), Межобластной Научно-практической Конференции «Новые медицинские технологии в анестезиологии и реаниматологии» (2007, Воронеж), Конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, анестезиологии и реанимации в акушерстве и гинекологии» (2008, Оренбург), Научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ совместно с Московским обществом гемафереза «Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа» (2009, Москва), Научно-практической конференции акушеров-гинекологов Ставропольского края (2009, Ставрополь), на Ученом совете Центра 8 сентября 2009г., Научно-практической конференции «Эфферентные методы лечения в медицине» (2010, Владивосток), Научно-практической конференции Центрального Федерального округа РФ «Актуальные вопросы заместительной почечной терапии, гемафереза и трансплантационной координации» (2010, Москва), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (2010, Уфа), Научно-практической конференции «Плазмаферез: за и против. Аспект широкого применения в медицинской практике» (2010, Харьков, Украина), VI

Конференции Региональной общественной организации содействия развитию муниципального здравоохранения Подмосковья «Новые биомедицинские технологии муниципального здравоохранения Подмосковья» (2010, Дубна), Научно-практической конференции «Центральный Федеральный округ: инновационные компании - системе здравоохранения» (2011, Дубна), Круглом столе «Применение методов эфферентной терапии в клинической практике» (2011, Новосибирск), Общероссийском семинаре «Применение методов эфферентной терапии в клинической практике» (2011, Дубна).

Личное участие автора выразилось в определении основной идеи исследования, его планировании, разработке методов его выполнения, осуществлении сбора, обработки и анализа полученного материала. Автор лично участвовал в проведении сеансов плазмафереза у всех больных, вошедших в исследование. Автором лично было проведено обследование 186 пациенток с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома с заполнением индивидуальных клинических карт. Лично проводились и анализировались диагностика самооценки, оценка качества жизни, а также анализ результатов данных лабораторного обследования и статистическая обработка материала.

Публикации. По теме диссертации в открытой печати опубликовано 60 печатных работ, в том числе в 11 журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Материалы данного исследования вошли в работу, удостоенную Премии Правительства Российской Федерации. Получен 1 патент РФ № 2185195.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 259 страницах машинописного текста, включая 41 таблицу и 15

рисунков. Список литературы состоит из 187 отечественных и 208 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Для изучения компенсаторно-защитных механизмов при моделировании гипоксического состояния на фоне ПА были проведены экспериментальные исследования на 32 белых неимбранных крысах-самках.

Для выполнения цели данного исследования было отобрано 186 больных с климактерическим синдромом, прошедших обследование в ФГБУ «НЦ АГ и П имени В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России с 1995 по 2009 годы в отделениях гравитационной хирургии крови, научно-консультативном и гинекологической эндокринологии.

Данным больным после обследования было проведено лечение с применением сеансов лечебного ПА. **Критериями отбора** больных для данного вида терапии явились:

- Наличие тяжелой и атипичных форм климактерического синдрома;
- Наличие сопутствующих соматических заболеваний (желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, кожных, заболеваний нервной системы);
- Непереносимость медикаментозной терапии;
- Наличие противопоказаний для назначения заместительной гормонотерапии.

Обследование пациенток проводилось до начала, после окончания курса, через 3 и 6 месяцев после лечения.

Для сравнительной оценки состояния адаптивных и компенсаторно-защитных сил организма 16 женщинам перименопаузального возраста ($48,33 \pm 3,6$ лет) без проявлений КС была проведена кардиоинтервалография (КИГ).

В работе использованы следующие **методы исследования**:

- Экспериментальные исследования проведены на 32 белых неимбредных крысах-самках в условиях острого опыта под общим комбинированным наркозом.
- Клинические: анамнез, объективное обследование.
- Биохимические: В1, глюкоза, креатинин, Na, K, Mg, Ca, ЩФ, АСТ, АЛТ, мочевины, липиды крови на анализаторе фирмы «Technicon» (США).
- Гемостазиологические: определение концентрации фибриногена по Рутберг, протромбинового индекса по Квику. Общая свертываемость крови оценивалась с помощью тромбоэластографии крови на тромбоэластографе («Hellige», Германия). Агрегация тромбоцитов оценивалась фотометрическим методом Вorne. В качестве маркеров внутрисосудистого тромбообразования исследовалось содержание продуктов деградации фибрина и фибриногена с помощью теста ингибиции гемагглютинации и полуколичественным методом при использовании наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). Определение ПДФ проводилось с помощью наборов Staphylo-Clumping Prest (Diagnostica Stago, France).
- Функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы: электроэнцефалограммы (ЭЭГ) регистрировались на 9-канальном энцефалографе фирмы «Nicho Konden», оценка производилась по данным визуального и гистографического анализа по Фору. Исследование уровня гормонов крови: радиоиммунологический метод с использованием наборов фирмы ИБОХ (Минск) для определения кортизола, тестостерона, эстрадиола и фирмой Immunometrics (Emersham, Англия) для определения гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ и пролактина).
- Цитохимические: определение содержания сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов периферической крови количественным цитохимическим анализом.

- Физиологические: для оценки состояния компенсаторно-защитных сил организма применяли метод КИГ на мингографе-82 (Швеция). Для определения реакции кардиореспираторной системы (КРС) на экзогенную гипоксию и гиперкапнию проводился тест «возвратное дыхание» на спирографе СГ-1М (Россия).
- Психологическое тестирование: вопросник для определения качества жизни у женщин в климактерии Саннибрукского Научного Центра Здоровья Университета Торонто в модификации В.Е.Балан (1998). Для диагностики самооценки была применена методика Ч. Д. Спилберга и Ю. Л. Ханина.
- Ультрасонографические: исследование матки и придатков, органов брюшной полости и почек, молочных желез, щитовидной железы при помощи прибора «В&К 3535» (Дания).
- Рентгенорадиологические: рентгеномаммографические исследования проводились перед началом терапии в двух проекциях – боковой и прямой. При показаниях проводились прицельные снимки.
- Статистические методы исследования с использованием стандартных программ, вычисляющими критерии Стьюдента и определяющими достоверность различия между группами по этим критериям.

Методика проведения плазмафереза. ПА проводился в дискретном или непрерывном режиме в отделении гравитационной хирургии крови, соответствующем предъявляемым санитарным нормам. За один сеанс удаляли 25-30% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Эксфузию крови производили путем пункции локтевой вены в пластикатные контейнеры для сбора крови на 450 мл с антикоагулянтом CPDA-1. Кровь центрифугировали в рефрижераторной центрифуге (Beckman-J6 MC) со скоростью 3800 об/мин при 22°C 6 минут. Плазму удаляли с помощью плазмоекстратора. Оставшиеся клетки разбавляли 150 мл физиологического раствора и реинфузировали пациентке. Плазмозамещение кристаллоидными и

коллоидными растворами осуществлялось в соотношении к объему эксфузии 1,2:1,0. Гепаринизацию проводили из расчета 50-100 ЕД на кг/массы тела.

Аппаратный плазмаферез проводили на аппарате «MCS+» или «PCS2» фирмы «Haemonetics» (США). Сборка систем магистралей осуществлялась в асептических условиях непосредственно перед процедурой. В качестве антикоагулянта использовали раствор АСД-А, подаваемый автоматически в соотношении к крови 1/12, гепаринизация – 50-100 ЕД на кг/массы тела. Подача крови в аппарат осуществлялась со скоростью 25-50 мл в минуту в зависимости от пропускной способности катетера и возможности вены. Скорость вращения центрифуги «MCS+» или «PCS2» - 7500 оборотов в минуту. Производилось плазмозамещение кристаллоидными и коллоидными растворами в соотношении 1,2:1,0 к объему удаляемой плазмы.

Для расчета программы плазмафереза использована математическая модель расчета, основанная на антропометрических данных пациентки и некоторых физиологических константах [Постников А.А., 1993].

Объемы удаляемой плазмы и плазмозамещение проводилось согласно рекомендациям, разработанным в отделении гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России (руководитель – профессор Т.А. Федорова).

Работа выполнена в отделении гравитационной хирургии крови (рук. проф. Т.А. Федорова), в научно-поликлиническом отделении (рук. проф. В.Н. Прилепская), отделении клинической эндокринологии (рук. проф. Г.Е. Чернуха), функциональной диагностики (рук. проф. А.И. Гус), рентгенорадиологии (рук. проф. Ю.Б. Курашвили), в научно-диагностической лаборатории (рук. к.м.н. Т.Ю. Иванец), в лаборатории клинической иммунологии (рук. к.м.н. Л.В. Кречетова).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности применения истинного и ложного плазмафереза у крыс при моделировании острой гипоксии

Учитывая общий стимулирующий адаптационный механизм ПА, его нормализующее влияние на систему гомеостаза было решено изучить в эксперименте на старых животных особенности ответных реакций целостного организма, его компенсаторно-защитные механизмы при моделировании гипоксического состояния на фоне ПА.

Экспериментальные исследования проведены на 32 белых неимбредных крысах-самках в возрасте 15 месяцев, разделенных на 4 группы: 1 – крысы с ПА и острой гипоксией; 2 – с ПА и острой гипоксией через 3 дня после ПА; 3 – крысы с ложным плазмаферезом (ЛПА) и острой гипоксией; 4 (контрольная) – крысы с острой гипоксией без ПА.

Результаты исследования показали, что ЧД крыс после забора крови снижалась на 12,4% по сравнению с фоном (принятым за 100%), а после ПА незначительно повышалась, но оставалась уменьшенной на 11,4%. При ЛПА отмечены аналогичные изменения. При анализе частоты сердечных сокращений (ЧСС) крыс опытной группы после забора крови выявлено снижение на 26%. Однако после ПА и ЛПА ЧСС увеличивалась, но не достигала исходного уровня (ПА – $91,3 \pm 3,0\%$, ЛПА – $91,9 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$).

При моделировании у животных острой гипоксии было обнаружено быстро прогрессирующее расстройство сердечной деятельности, нарастание брадикардии и исчезновение биоэлектрической активности сердца. Однако у крыс 1-ой группы время наступления глубокой гипоксии было в 1,3 раза более замедленным, чем у контрольных самок ($p < 0,05$). Полное прекращение деятельности сердца наступало также позже в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Во 2-ой группе крыс наблюдались аналогичные изменения, хотя по временным параметрам и менее выраженные. Увеличивалось в 1,2 раза время

до наступления глубокой гипоксии ($p < 0,05$). Время до полного прекращения биоэлектрической активности сердца, также как и в 1-ой группе, было более продолжительным (в 1,3 раза), чем у контрольных крыс ($p < 0,05$).

У животных 3-ей группы время наступления глубокой гипоксии было более замедленным, чем в контроле, но быстрее, чем при ПА ($p < 0,05$). У самок с ЛПА полное прекращение деятельности сердца наступало раньше, чем в 1-й группе ($p > 0,05$), но по сравнению с контрольными животными время переживания было увеличено в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что проведение ПА старым животным способствовало повышению эффективности их компенсаторно-защитных реакций, что проявилось в увеличении продолжительности функционирования организма в условиях гипоксического состояния как непосредственно после ПА, так и спустя 3 дня после его проведения. В нашем исследовании в стрессовой ситуации (острой гипоксии) корригирующие свойства ПА были более выражены, чем ЛПА. Это, по-видимому, связано с улучшением транспортно-трофической функции в связи с удалением циркулирующих в крови патологических факторов, продуктов метаболизма, а также с улучшением микроциркуляции, реологических свойств крови и процессов адаптации.

Таким образом, проведенный эксперимент убедительно доказывает адаптогенный эффект плазмафереза.

Клинический этап работы. Обследовано 186 больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома. Возраст больных в среднем составил $51,95 \pm 6,51$ лет (41-70), длительность менопаузы – $4,4 \pm 4,69$ года. 82 (44,1%) женщины находились в перименопаузальном периоде ($48,88 \pm 4,48$ лет), в постменопаузе – 104 (55,9%) больных ($53,62 \pm 6,74$ лет).

При изучении анамнеза выявлено, что у каждой пациентки имелось не менее двух соматических заболеваний. Обращала на себя внимание высокая частота рака молочной железы (15,6%), других злокачественных

новообразований (27,9%), нарушений жирового обмена (59,7%), заболеваний органов дыхания (62,4%), желудочно-кишечного тракта (39,8%), гепатобилиарного комплекса (39,3%), аллергических заболеваний (32,8%), тромбоэмболических осложнений (22%). Каждая четвертая пациентка страдала гипертонической болезнью (26,9%), заболеваниями щитовидной железы (23,1%), мочевыводящих путей (23,1%), суставов и позвоночника (22%). Гинекологические заболевания в анамнезе были отмечены у 116 (62,4%) женщин. У всех больных выявлены абсолютные или совокупность относительных противопоказаний к назначению заместительной гормональной терапии. Ситуация отягощалась наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарного комплекса, а также аллергических проявлений, что исключало возможность применения фитопрепаратов и биологически активных добавок.

У всех обследованных нами больных был типично женский фенотип. Массо-ростовой коэффициент соответствовал норме у 75 (40,3%) больных. У остальных 111 женщин (59,7%) наблюдался избыточный вес. Ожирение характеризовалось преобладанием подкожно-жировой клетчатки в области живота и бедер, индекс объема талии к объему бедер составил $>0,8$.

При первичном посещении пациентки предъявляли жалобы, которые сами относили к проявлениям климактерия. Оценка симптомов проводилась по балльной системе, для чего использовался модифицированный менопаузальный индекс (ММИ). У всех женщин выявлено наличие тяжелых проявлений климактерического синдрома, атипичное течение КС отмечено у 123 (66,1%) больных. Средний показатель ММИ составил $60,48 \pm 2,56$.

При анализе всего симптомокомплекса КС по данным ММИ, обращало на себя внимание преобладание нейровегетативного и психоэмоционального синдромов тяжелой степени, обменно-эндокринные проявления у подавляющего большинства больных относились к легкой степени.

Наиболее частыми проявлениями нейровегетативного синдрома были: головные боли и потливость (93%), нарушения сна и плохая переносимость высокой температуры (90,3%), сердцебиения (88,2%), головокружения (87,1%), повышенная возбудимость (79%), приливы (76,3%), симпатoadреналовые кризы (66,1%), сонливость (65,6%), чувство ползания «мурашек» (50,5%). Обменно-эндокринные нарушения в основном характеризовались болями в мышцах и суставах (84,4%), прибавкой в весе (56,5%). К психоэмоциональным жалобам относились повышенная утомляемость (96,8%), изменение настроения (91,4%), ослабление памяти и раздражительность (90,9%). У женщин, находящихся в перименопаузе раздражительность, головокружение, сонливость, боли в мышцах встречались с наибольшей частотой, а повышение артериального давления (АД) и симпато-адреналовые кризы отмечались чаще у больных в постменопаузе.

Таким образом, данная группа больных представляется весьма сложной и многообразной по клиническим проявлениям заболевания. Лечение этих женщин также представляет трудности в связи с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем организма. Учитывая наличие абсолютных или совокупность относительных противопоказаний к медикаментозной терапии, нами предложено лечение таких больных методом плазмафереза, который относится к неселективным, неспецифическим методам гравитационной хирургии крови. ПА позволяет оказывать влияние на все системы и органы за счет непосредственного воздействия на такую универсальную систему, какой является кровь.

Результаты исследования лечебной эффективности плазмафереза у больных с атипичными и тяжелыми проявлениями КС

Результаты обследования больных с атипичными и тяжелыми проявлениями КС явились обоснованием для применения ПА. **Показаниями**

для проведения ПА у 186 больных явились: наличие нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов КС по данным клинического обследования, нарушений липидного обмена, гемостаза, микроциркуляции, наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний (печени, желудка, почек, легких, кожи и др.), абсолютных и совокупность относительных противопоказаний к назначению медикаментозных средств.

Противопоказаниями для проведения ПА у женщин были: гипокоагуляция, тромбоцитопения, анемия (гемоглобин менее 90 г/л), отсутствие периферического венозного доступа.

Всего проведено 830 сеансов плазмафереза, частота осложнений составила 1,6% - это были аллергические реакции на введение коллоидных плазмозаменителей. Тяжелых осложнений в нашем исследовании не было.

При исследовании состояния системы гемостаза выявлены различные отклонения в показателях коагулограммы у 90% больных с КС: хронометрическая гиперкоагуляция определялась у 72,5% женщин, повышение агрегационной активности тромбоцитов у 35%, активизация плазменного звена гемостаза и наличие процессов фибринообразования у 20%, маркеры активации гемостаза в 15% наблюдений.

В результате лечения с использованием ПА произошло достоверное снижение гемоконцентрации (уменьшение гематокрита на 6,7%, показателей та на 5,4% и И.Т.П. на 12,1%). В тромбоцитарном звене наблюдалась тенденция к снижению агрегационной способности. После проведения ПА отмечены тенденции к нормализации начальных проявлений тромбиногенеза и фибринообразования, соответственно в 85% и 90% наблюдений. Однотипные тенденции после ПА и через 3 месяца сохранялись при оценке практически всех исследованных показателей маркеров внутрисосудистой активации процессов тромбинообразования, фибриногенеза и тромбогенеза. Через 6 месяцев все показатели приближались к первоначальным значениям.

Такой выраженный коагуло- и реокорректирующий эффект ПА связан, очевидно, с механической элиминацией вазоактивных веществ, играющих роль в нарушении микроциркуляции и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Кроме этого при ПА происходит выведение части плазменных факторов свертывания крови, снижается агрегация тромбоцитов, улучшается текучесть крови. Применение антиагрегантов и антикоагулянтов, инфузионная терапия усиливают реокорректирующий эффект ПА.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности. Основными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин являются повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), фибриногена, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Снижение же повышенного уровня холестерина (ХС) позволяет снизить риск ИБС [La Rosa J.C., 1999].

В нашей работе при первичном обследовании различные варианты **нарушения липидного** спектра крови были выявлены у 90% женщин. У 67,5% больных имелось повышение ХС, причем у большинства с одновременным снижением ЛПВП (55%), что увеличивает риск развития атеросклероза [Barret-Connor E., 1990; Томпсон Н., 1996]. Кроме того, у 12,5% пациенток встречалось изолированное снижение ЛПВП при остальных нормальных показателях липидограммы.

В результате проведенного лечения нормолипидемия выявлялась у 40% женщин (до проведения ПА – только у 10%), через 3 месяца – у 47,5%, через 6 месяцев количество больных с нормолипидемией уменьшилось до 22,5%.

Было проведено детальное исследование концентрации различных классов липопротеинов. Для этого больные были разделены на подгруппы: находящиеся в пери- и постменопаузе, по индексу массы тела.

Таблица 1.

Отклонение от нормативных значений показателей различных классов липопротеинов у женщин с климактерическим синдромом (n=40)

	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Перименопауза (N=13)	N	+10,6%	-13%	N	+17%	+6,5%
Постменопауза (N=27)	N	+14,4%	-12%	N	N	+6,5%
ИМТ 20-26 (n=9)	N	+1,9%	N	N	N	N
ИМТ 26-30 (n=18)	N	+17,3%	-12,1%	N	+9%	+8,75%
ИМТ >30 (n=13)	N	+12,3%	-20,4%	N	N	+13%

Во всех подгруппах уровень триглицеридов и ЛПНП оставался в пределах нормы, однако в перименопаузе отмечалось более высокое содержание ЛПОНП. Наибольшие различия в исходных показателях выявлены в подгруппах с различным индексом массы тела (ИМТ) (таблица 1). Причем наиболее неблагоприятные изменения наблюдались в подгруппах с ИМТ>30, ИМТ 26-30, что согласуется с данными мировой литературы о значимости повышенной массы тела в возникновении дислипидемии [Rao S.V., 2001; Sharma A.M., 2001; Аметов А.С., 2001].

У всех больных после проведения ПА наблюдалось достоверное снижение уровня ХС на 8,5%, через три месяца – на 16,8% ($p<0,05$). Содержание ЛПВП через 3 месяца после лечения достоверно повысилось на 41,3% ($p<0,01$). Снижение ЛПНП и ЛПОНП происходило довольно активно - соответственно на 30% ($p<0,001$) и 26,2% ($p>0,05$). Эти изменения достоверно сопровождалось прогрессивным снижением коэффициента атерогенности (КА): после лечения на 24,8% ($p<0,05$) и на 45,4% ($p<0,001$) через 3 месяца.

У больных в постменопаузальном периоде происходило более значительное сокращение концентраций общего холестерина и ЛПНП после проведения курса ПА, чем у женщин в перименопаузе.

Сравнивая результаты лечения больных с КС, разделенных на подгруппы по ИМТ, выявлены более значимые различия. В подгруппе с ИМТ 20-26 все изменения находились в рамках нормативных показателей. В подгруппах больных с ИМТ 26-30 и ИМТ>30 отмечено снижение уровня ХС и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) сразу после окончания процедур и через 3 месяца, нормализация показателей липидограммы произошла в основном за счет достоверного повышения ЛПВП и, соответственно, снижения КА.

Курс лечебного ПА оказал положительное влияние на липидный спектр крови и привел к снижению индекса атерогенности у больных с КС не только через неделю после начала лечения, но и наблюдался эффект последействия в течение 3 месяцев. Данные литературы говорят о подобных изменениях в липидограмме только через 3 месяца после использования статинов и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [Подзолкова Н.М., 2003; Аккер Л.В., 2007].

Таким образом, улучшение агрегатного состояния, нормализация уровня ХС и ЛПНП приводит к улучшению микроциркуляции, оксигенации тканей, что сказывается на улучшении общего состояния больных. Кроме того, по данным литературы, проведение ПА тормозит прогрессирование атеросклеротического процесса и приводит к частичной регрессии атеросклеротических бляшек [Seidel D., 1994; Bosh T., 1995; Thompson R., 1998; Климов А.Н., 1999]. Положительные изменения в системе гемостаза и липидограмме наблюдались в течение полугода после проведенного лечения.

Возрастные изменения касаются функциональных возможностей гепатоцитов, что нарушает все виды обмена и понижает детоксикационную функцию печени. Проведенное изучение лабораторных показателей функции печени не выявило нарушений на этапе набора пациенток. Показатели гемоглобина не изменились ни сразу после окончания курса терапии, ни через 3 и 6 месяцев. Уровень общего белка незначительно понизился после

проведения ПА на 2,7% за счет удаления некоторого объема плазмы, но через 3 месяца достоверно вырос на 4,6% ($p < 0,05$). Уровень общего билирубина через 3 месяца достоверно уменьшился на 25,8% ($p < 0,01$). Показатели АСТ и АЛТ достоверно снизились после проведения ПА на 25,1% и 33,7% ($p < 0,05$), через 3 месяца – на 30,5% и 41,4% ($p < 0,01$) соответственно. Содержание глюкозы в крови оставалось стабильным. Через полгода все показатели функции печени практически вернулись к исходному уровню.

Таким образом, несмотря на возрастное уменьшение функциональных возможностей гепатоцитов, снижение антитоксической функции печени, полученные результаты свидетельствуют не только об отсутствии какой-либо нагрузки на естественные органы детоксикации организма, но и об улучшении белоксинтезирующей и детоксикационной функции печени после проведения курса ПА у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома, что подтверждается многочисленными исследованиями других авторов при лечении различных заболеваний [Гуревич К.Я., 1993; Федорова Т.А., 2003; Сторожаков Г.И., 2006].

Одним из патогенетических звеньев КС является гипоксия [Green R.A., 1999]. При ней нарушается энергетический обмен клетки. Основная масса энергии образуется в митохондриях, где располагаются ферменты цикла Кребса, одним из которых является СДГ. Ее активность мы оценивали в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом.

Цитохимическое исследование у женщин с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома выявило слабость митохондриального аппарата лимфоцита. Отмечалась депрессия СДГ, разбалансированность клеточных пулов, избыток клеток с низкой активностью фермента. После ПА активность СДГ достоверно увеличилась, что свидетельствовало о положительном воздействии на окислительно-восстановительные процессы в лимфоцитах. Однако отмечались активация фермента в небольшой доле клеток

и низкий показатель разнообразия клеток. Данное состояние расценивается как стандартная реакция клеточного ответа в условиях гипоксии.

В течение 3 месяцев активность СДГ продолжала увеличиваться ($p < 0,05$). Ферментная структура популяции лимфоцитов подверглась значительной перестройке. Произошло увеличение количества гранул продукта, количество клеток с «типичной» активностью фермента оставалось выше, чем до проведения процедур ($p < 0,001$). Через полгода после курса ПА произошло снижение активности СДГ и клеток с «типичной» активностью фермента, хотя их уровень был выше, чем в исходных показателях.

Таким образом, проведение курса ПА женщинам с КС привело к улучшению тканевой биоэнергетики, образованию СДГ в митохондриях клеток. Причем в течение 3 месяцев после окончания лечения продолжалась интенсификация кислородзависимых реакций с образованием СДГ, что в свою очередь привело к восстановлению нарушенной саморегуляции организма. Через 6 месяцев интенсивность клеточного дыхания снижалась, хотя и была значительно выше, чем до начала лечения.

Для оценки состояния адаптивных и компенсаторно-защитных сил организма женщин применяли метод **кардиоинтервалографии** с проведением математического анализа вариабельности сердечного ритма по Р.М.Баевскому. С целью провоцирования компенсаторно-защитных механизмов использовали функциональную гипоксическую вентиляционную пробу в виде задержки дыхания на 20 секунд после выдоха.

Проведено обследование 52 женщин с клинически выявленным КС и 16 женщин без его проявлений (контроль). Женщин без проявления КС обследовали один раз, а пациенток с КС дважды: до назначения ПА и через 1-2 дня после проведенного курса лечения.

У женщин без проявлений КС вентиляционная проба приводила к снижению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (в.н.с.), усилению парасимпатического и уменьшению централизации

управления ритмом сердца. В последствии к 5-й минуте восстанавливался исходный уровень. Эти данные мы расценивали как базовые для женщин этой возрастной категории (таблица 2).

Таблица 2.

Результаты КИГ у женщин без проявлений КС (n=16)

	до обследования	после вентиляционной пробы	через 5 минут после пробы
Mo, с	0,82±0,5	0,84±0,13	0,84±0,15
AMo, %	28,5±3,4	19,2±1,5	22,0±2,4
ΔX	0,14±0,03	0,2±0,05	0,11±0,04
ИН, у.е.	128,0±24,0	65,4±14,2	122,4±18,6

В группе женщин с КС в состоянии покоя при исходном обследовании был выявлен широкий диапазон колебаний показателей кардиоритма, а в ответ на гипоксическую пробу несколько вариантов реагирования, что указывало на различную степень напряжения или перенапряжения регуляторных систем. Результаты исследования показали, что у 65,4% женщин до лечения выявлено преобладание активности парасимпатического звена регуляции вегетативной нервной системы, а у 34,6% - симпатического. У них установлен чрезвычайно широкий диапазон колебаний показателей степени напряжения регуляторных систем (ИН 17,4±2,0 – 490,6±70,5 у.е.). В ответ на вентиляционную гипоксическую пробу происходило упорядочение ритмов в виде нескольких вариантов реагирования, отражающих разные уровни реализации ответа. Так, при чрезмерном снижении централизации управления (в 7 раз ниже по сравнению с контролем) и усилении активности парасимпатического отдела в.н.с. в ответ на пробу развивалась выраженная компенсаторно-защитная реакция усиления централизации управления ритмом сердца с длительным ее сохранением в последствии. При значительно повышенной централизации управления (в 4 раза) и усиленной активности симпатического отдела в.н.с. – снижение централизации управления ритмом сердца (в 5,5 раза) с пролонгированным восстановлением в последствии. У женщин с умеренно повышенной активностью в.н.с. в

ответ на пробу развивалась реакция снижения централизации управления с восстановлением исходных показателей к 5-й мин последействия. Анализ полученных данных показал, что при тяжелых и атипичных формах КС реакция на гипоксическую пробу приобретает черты, свойственные ответам на экстремальные воздействия, что не наблюдается у здоровых женщин. Это говорит о снижении компенсаторно-защитных возможностей организма.

После проведенного ПА у 33 из 34 женщин с исходным преобладанием парасимпатической активности установлено повышение уровня централизации управления, то есть более физиологичное соотношение активности вегетативных звеньев регуляции. Лишь у одной женщины по данным КИГ терапевтический эффект был незначителен.

У остальных 16 женщин до лечения выявлено преобладание централизации управления ритмом сердца разной степени выраженности. Применение ПА у 12 из них с умеренно повышенным напряжением регулирующих систем вызывало снижение напряжения практически до нормальных величин, а у 4-х женщин с чрезмерно увеличенным напряжением регуляторных систем и очень высокой централизацией управления ритмом сердца, высоким АД, терапия ПА оказалась менее эффективной, хотя и отмечалась тенденция к нормализации показателей.

Таким образом, применение ПА у женщин с КС вызвало такие перестройки активности уровней регуляции деятельности сердца, которые способствовали нормализации баланса взаимодействия симпатической и парасимпатической в.н.с., что повысило функциональные резервы организма для обеспечения оптимального проявления компенсаторно-защитных реакций и процессов адаптации. Лишь у 10% женщин с КС, у которых выявлены значительные формы нарушений состояния адаптивных механизмов, ПА оказал менее выраженный эффект.

Для более глубокого понимания патогенеза сформировавшихся нарушений при КС и корригирующего действия ПА изучена **реакция**

кардио-респираторной системы у 22 ($52,5 \pm 2,5$ лет) больных с тяжелыми и атипичными проявлениями КС на проведение ПА с помощью теста «возвратное дыхание».

После проведения КИГ-анализа по исходным данным пациентки были распределены на 3 группы: 1-я – больные с ваготонией (8); 2-я – с умеренной симпатикотонией (10); 3-я – с гиперсимпатикотонией (4).

В ответ на пробу «возвратное дыхание» у всех женщин после ПА достоверно увеличивалось время дыхания в замкнутом объеме, наиболее значительно при симпатикотонии – на 25,3%, при ваготонии – на 8,1%, при гиперсимпатикотонии – на 13,4%. Это свидетельствовало об уменьшении потребления кислорода и более эффективном метаболизме после проведенных процедур. К концу пробы, в связи с повышенной потребностью организма в кислороде, значения минутного объема дыхания во всех группах увеличивались в среднем в 2-3 раза, преимущественно за счет повышения дыхательного коэффициента и частоты дыхания.

Направленность реакций к концу пробы была однотипной во всех группах. Однако после проведения ПА у женщин с ваготонией и симпатикотонией изменения показателей внешнего дыхания на действие гипоксии и гиперкапнии были менее выражены, чем до него. При гиперсимпатикотонии к концу пробы изменение показателей внешнего дыхания до и после курса ПА не различались между собой.

КРС является центральным звеном в системе транспорта кислорода и во многом определяет функциональные резервы организма. Результаты исследования состояния КРС у женщин с разными типами вегетативного гомеостаза показали, что применение ПА способствует мобилизации функциональных резервов организма, повышению эффективности КРС в покое и в экстремальных условиях (воздействие гипоксии и гиперкапнии).

Гормональный фон здоровых женщин пери- и постменопаузального возраста, а также больных с климактерическим синдромом хорошо изучен

[Вихляева Е.М., 2006; Сметник В.П., 2006]. **Динамика гормонального статуса** в условиях проведения курса ПА представляет научный и практический интерес. Для изучения динамики уровня половых гормонов были обследованы по 12 больных, находящихся пери- и в постменопаузе.

Исходные уровни эстрадиола составили в перименопаузе – $144,80 \pm 98,42$ пмоль/л, в постменопаузе – $59,13 \pm 31,62$ пмоль/л. Поскольку процентное изменение уровня эстрадиола (E_2) в крови в обеих подгруппах было близко по значениям, мы сочли возможным их объединить: сразу после окончания ПА имелась тенденция к росту E_2 на 30,7% ($p > 0,05$), которая сохранялась в течение следующих 3 месяцев (47,0%). Через 6 месяцев после окончания курса терапии содержание эстрадиола снижалось до уровня, равного концентрации E_2 в момент обследования по окончании сеансов ПА.

При рассмотрении исходного уровня гонадотропинов выявлено более высокое их содержание в подгруппе женщин с КС в постменопаузе – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) $69,09 \pm 29,16$ МЕ/л, лютеинизирующего гормона (ЛГ) – $39,65 \pm 16,63$ МЕ/л, в подгруппе перименопаузы – $33,71 \pm 28,81$ МЕ/л и $26,29 \pm 15,53$ МЕ/л соответственно. В результате проведенного лечения уровни гонадотропинов снизились в обеих подгруппах и продолжали уменьшаться в течение последующих 3 месяцев, причем снижение ЛГ в подгруппе перименопаузы было более выраженным – на 23,7% после лечения и на 42,9% через 3 месяца против – 14,9% ($p > 0,05$) и 25,0% ($p < 0,05$) соответственно в постменопаузе. Через 6 месяцев тенденция к росту гонадотропинов наблюдалась у всех больных.

Исходный уровень пролактина у пациенток двух подгрупп различался: перименопауза – $279,0 \pm 133,18$ мЕ/л, постменопауза – $195,6 \pm 69,06$ мЕ/л. Проведение курса плазмафереза вызвало тенденцию к уменьшению его уровня в обеих подгруппах больных: у женщин в перименопаузе – на 13% после курса терапии и на 26,8% ($p > 0,05$) через 3 месяца, у пациенток в

постменопаузе – на 10,9% и 19,5% ($p < 0,05$) соответственно. Через полгода после лечения имелась тенденция к возврату к первоначальным значениям.

Известно, что гипотиреоз чаще встречается у женщин, чем у мужчин [Sawin CT, 1985; Malliet R., 1995]. При этом в период менопаузы патология щитовидной железы увеличивается – частота гипотиреоза составляет от 10 до 40% [Woeber K.A., 1997; Mulder J.E., 1998].

При исследовании уровня тиреоидных гормонов у женщин с КС не было выявлено различий между показателями больных, находящихся в пери- и постменопаузе. До начала лечения было выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у одной из пациенток; снижение трийодтиронина (T_3) – у 2-х, тироксина (T_{4cb}) – у 4-х больных, что говорит о наличии у них субклинической формы гипотиреоза. При УЗ-исследовании щитовидной железы патологии не выявлено.

После проведенного лечения и через 3 месяца была выявлена тенденция к понижению уровня ТТГ на 4,2% и 17,4% соответственно (показатели уровня ТТГ у всех больных находились в пределах нормативных значений). После окончания курса ПА содержание T_3 и T_{4cb} в плазме крови несколько возросло – на 8,4% и 9,1% соответственно. Через 3 месяца T_3 достоверно увеличился на 17,6% ($p < 0,05$), а T_{4cb} имел дальнейшую тенденцию к росту на 13,9% (исследуемые показатели не выходили за рамки нормативных показателей). Через 6 месяцев уровни тиреоидных гормонов приближались к исходным.

Таким образом, проведенный курс лечения позволил нивелировать возрастную тенденцию к гипотиреозу, повысив уровень тиреоидных гормонов в пределах физиологических колебаний. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в результате проведенного курса ПА появилась тенденция к увеличению уровня эстрогенов и снижению гонадотропных гормонов и пролактина, что привело к уменьшению выраженности симптомов КС. Вероятно, тенденция к повышению уровня

эстрадиола в периферической крови после проведения ПА происходит вследствие улучшения микроциркуляции, в том числе и в жировой ткани, и усиления ароматизации циркулирующих андрогенов стромальными клетками жировой ткани. Соответственно повышению эстрогенов произошло и снижение гонадотропных гормонов. Но, поскольку новых источников поступления эстрогенов в организм нет, в течение полугода уровни указанных гормонов возвращаются к первоначальным значениям.

В научной литературе имеется ряд работ по исследованию состояния нейро-эндокринной системы у больных хроническим воспалительным заболеванием внутренних половых органов в условиях ПА [Федорова Т.А., 1996; Немченко О.И., 1999]. Вместе с тем исследований нейро-эндокринной системы у женщин с тяжелыми и атипичными формами КС под влиянием эфферентной терапии в литературе мы не встретили.

Нами было проведено изучение характера **электрической активности мозга** и ответных реакций на функциональные нагрузки в исходном состоянии и после лечения у 20 больных с КС. Выключение гормональной функции яичников и нарушение циклической секреции гонадотропных гормонов вызвало у всех женщин изменение электрогенеза мозга.

У 6 больных (30%) отмечалась дисфункция верхнестволовых и диэнцефальных структур мозга при вовлечении в процесс структур переднего гипоталамуса и синхронизирующих образований медиобазальных отделов коры (I группа). На фоне гипервентиляции у всех пациенток отмечалось увеличение количества вспышек θ -ритма и генерализованной билатеральной активности сложной структуры.

У 5 женщин (25%) фоновую биоэлектрическую активность мозга характеризовала дезорганизация α -ритма со смещением полосы оптимальной перестройки ритмов к более высоким частотам раздражений, наличие патологических форм активности, нарушение процессов внутренней при усилении внешней синхронизации (II группа).

У 9 больных (45%) выявлено усиление активирующих влияний на кору больших полушарий и повышение активности диэнцефальных структур мозга при снижении кортикофугальных влияний, нарушения в характере электрической активности мозга проявлялись дисфункцией мезодиэнцефальных структур (III группа).

После проведенного лечения у всех больных на ЭЭГ отмечено снижение количества медленной активности, улучшение реакций на эфферентные раздражители и метаболизма корковых нейронов. Только у одной больной I группы отмечено снижение влияния верхнестволовых структур мозга. У 60% больных II и III групп отмечалось усиление процессов внутреннего торможения при снижении внешней синхронизации. Отмечался сдвиг основных ритмов в сторону более низких частот, увеличение α -ритма, генерализация его в передние отделы мозга, повышение его индекса, уменьшение количества медленной активности. Реакция усвоения ритма световых мельканий смещалась к частотам α -диапазона. Следовательно, рисунок ЭЭГ свидетельствовал об изменении корково-подкорковых взаимоотношений и активности синхронизирующих и десинхронизирующих структур ствола мозга в сторону более физиологических. У остальных 40% больных этих групп отчетливых изменений характера электрической активности мозга не наблюдалось. Через месяц у большинства больных рисунок ЭЭГ возвращался к исходным показателям. Таким образом, данные ЭЭГ свидетельствуют об улучшении активности регуляторных систем, повышении резервных возможностей организма после проведенной терапии.

Поскольку в литературе имеются указания на изменения в ЭЭГ при нарушениях психической деятельности, когнитивных функций, возникла необходимость для объективизации психологического состояния больных [Ray W., 1985; Поворинский А.Г., 1987]. Для решения этой задачи мы применили методику диагностики самооценки Ч. Спилберга и Ю. Л. Ханина.

Обследование 30 больных с КС выявило значительные расхождения в **оценках личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ)**. Высокая ЛТ была выявлена у 2/3 больных. РТ характеризовалась как средняя у большинства пациенток (16 человек), низкая – у 12 больных, высокая – у 2 женщин.

У больных с уровнем средней РТ все изменения в динамике терапии происходили в рамках нормативных показателей, тогда как в подгруппах с высокой и низкой РТ исходные показатели стремились к норме, что говорит о более адекватной оценке собственного состояния после лечения.

При изучении изменений показателей ЛТ до, после, через 3 и 6 месяцев после проведения ПА выявлено, что показатель, исходно превышающий норму, достоверно снижается до 86,9% от первоначального уровня и продолжает снижение и через 3 месяца. В подгруппе с высокой ЛТ: сразу после терапии очень высокий показатель ЛТ ($56,35 \pm 8,0$) достигает верхней границы нормы и в течение следующих 3 месяцев продолжает снижаться, составляя 79,9% от исходного ($p < 0,001$). Через 6 месяцев ЛТ в этой подгруппе увеличивается, хотя и остается на 11% ниже исходного. Поскольку ЛТ является устойчивой индивидуальной характеристикой, отражающей предрасположенность субъекта к тревоге, нормализация его говорит о более адекватном восприятии окружающей действительности и устранении жесткого стереотипа реагирования на психоэмоциональную нагрузку. Таким образом, проведенный курс терапии оказывает значительное влияние на внутренние, глубинные структуры личности, снижая личностную тревожность.

Качество жизни – оптимальное состояние, при котором физические, эмоциональные и личные аспекты жизни человека не подвержены влиянию заболевания и/или его лечения [Fletcher A.E., 1987]. Недостаточно достигнуть цели лечения, необходимо оценить нежелательные побочные эффекты от проводимой терапии, которые могут оказать такое же, или даже большее,

влияние на качество жизни, как и само заболевание [Arora R., 1986]. В нашей работе использовался вопросник, разработанный в Саннибрукском Научном Центре Здоровья Университета Торонто в модификации В.Е. Балан (1998). По данным вопросника у больных с тяжелыми и атипичными формами КС отмечается снижение качества жизни на 55,34%, причем максимальные изменения происходят в подразделе физических изменений – 51,35%. У больных, находящихся в пери- и постменопаузе, качество жизни улучшается сразу после проведения курса терапии практически одинаково и составляет 79,4% ($p > 0,05$) и 76,2% ($p < 0,01$) соответственно от исходного показателя. В дальнейшем, через 3 месяца этот показатель продолжает снижаться и составляет 68,9% ($p < 0,05$) и 67,3% ($p < 0,001$).

Рассматривая изменение показателей качества жизни в зависимости от возраста, видно, что улучшение после лечения происходит во всех трех подгруппах (41-50, 51-55, 56-60 лет), причем в старшей – достоверно более выражено (на 73,3%). В течение 3 месяцев наблюдается дальнейшая положительная динамика. Через 6 месяцев после лечения достоверных различий в оценке показателей качества жизни в подгруппах пери- и менопаузы, а также подразделенных по возрасту, не выявлено.

Рассматривая изменения показателей качества жизни по разделам вопросника оказалось, что наиболее значительные изменения в процессе лечения происходят в подгруппе вегетативно-сосудистых нарушений: после лечения результат составляет 70,8% от исходного показателя и в течение следующих 3 месяцев продолжает снижаться, достигая 57,6%. Через 6 месяцев результат сравнивается с предыдущим – 70,5%, хотя достоверно отличается от исходного ($p < 0,01$).

Психо-эмоциональные (76,14% и 67,1%) и физические нарушения (79,4% и 69,7%) также достоверно становятся менее выраженными. Урогенитальные расстройства изменяются незначительно (80,63%) и в дальнейшем имеют тенденцию к улучшению (73,43%), причем результат

лечения сохраняется в течение последующего полугодия. При сравнении результатов лечения в вышеуказанных подгруппах статистически достоверных различий выявлено не было.

Клиническая эффективность терапии оценивалась по окончании лечения, через 3 и 6 месяцев по ММИ в модификации Е.В.Уваровой (1982).

После проведения курса ПА было отмечено достоверное снижение показателей ММИ у всех больных с тяжелыми и атипичными формами КС, которое происходило сразу по окончании курса ПА и в течение следующих 3 и 6 месяцев. Так, после проведения ПА и в

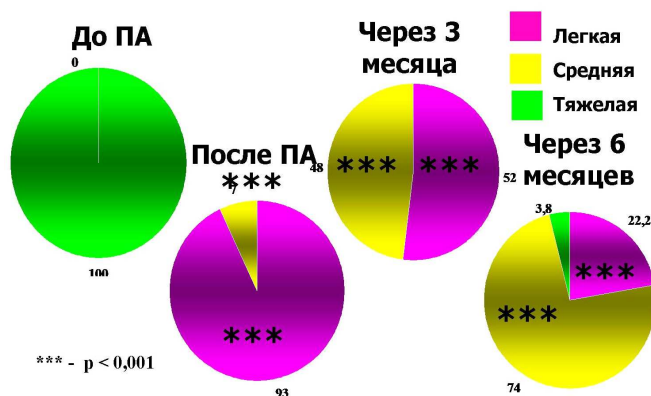


Рисунок
Степень тяжести климактерического синдрома по ММИ (%) в условиях проведения лечебного ПА

течение следующих 3 месяцев тяжелая степень КС не зарегистрирована ни у одной пациентки ($p < 0,001$). Сразу после лечения установлена легкая степень заболевания у 93% больных, средняя – у 7%. Через 3 месяца – 52% и 48% соответственно. Но через 6 месяцев у 7 (3,8%) больных отмечалось нарастание симптоматики до тяжелой степени КС, и количество женщин с легкой степенью заболевания уменьшилось до 22,2% (рисунок). При сравнении результатов лечения в подгруппах женщин в пери- и постменопаузе достоверных различий выявлено не было.

Оценка проведенного лечения показала достоверное снижение показателей ММИ по нейровегетативному и психоэмоциональному синдромам, тогда как изменений в обменно-эндокринном практически не наблюдалось.

На фоне проведения курса лечебного ПА наблюдалось ослабление интенсивности основных симптомов КС: уменьшились количество и интенсивность «приливов», головные боли, потливость, изменение

настроения, раздражительность, склонность к отекам, частота симпато-адреналовых кризов, боли в мышцах и суставах, улучшился сон. В течение 3 месяцев после окончания курса лечения отмечалась значимая положительная динамика улучшения самочувствия. При этом уменьшение выраженности симптомов или их исчезновение быстрее происходило у женщин, находящихся в перименопаузе.

Через 6 месяцев для проведения повторного курса лечения обратились 55 женщин (29,6%), через год - 25 пациенток (13,4%).

Максимальное значение ММИ у 55 больных, обратившихся для повторного лечения через 6 месяцев, равнялось 49 баллам, в среднем $37,55 \pm 7,67$ баллов, что на 37,9% ниже первоначального значения. Легкая степень КС отмечалась у 16 (29,1%) женщин, средняя – у 32 (58,2%) пациенток, тяжелая степень – у 7 (12,7%) больных. Через 12 месяцев у вновь обратившихся больных тяжелой степени КС не выявлялось, максимальная оценка ММИ – 57 баллов, в среднем $24,73 \pm 6,29$. Тяжесть КС у повторно обратившихся больных определялась, как и при первичном посещении, за счет нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов.

Оценка проведения повторного курса терапии показала достоверное снижение показателей ММИ, которое произошло сразу по окончании ПА и не изменялось в течение следующих 3 месяцев. Так, после проведения курса лечения больных со средней и тяжелой степенью КС не оказалось, через 3 месяца большинство пациенток (40% и 32%) отметили исчезновение симптомов КС. При сравнении результатов лечения в подгруппах женщин в пери- и постменопаузе достоверных различий выявлено не было.

Тяжелая и средняя степень выраженности психоэмоциональных симптомов после проведения ПА не выявлялась ни у одной больной, а легкая – увеличилась в 5,5 раза, причем через 3 месяца результат сохранялся. Через 6 и 12 месяцев после лечения наблюдалась стабилизация позитивных изменений при оценке выраженности симптомов КС.

При анализе сопутствующих заболеваний выявлено улучшение их течения, особенно у больных с инфекционно-аллергическими заболеваниями, такими, как бронхиальная астма, хронический бронхит, гастрит, колит, заболеваниях кожи. Очевидно, это связано с нормализацией общих обменных процессов, со стимуляцией неспецифической резистентности организма, элиминацией эндо- и экзотоксинов [Федорова Т.А., 1986].

Изучение функционального состояния органов и систем у женщин с климактерическим синдромом и изменение показателей в динамике ПА и после него позволяет говорить в целом о положительном влиянии ПА на организм больной. В результате ПА улучшаются показатели гемостаза, липидограммы, функции печени, состояние нейро-эндокринной системы, адаптационно-защитных реакций, показатели самооценки, качества жизни. Такое многогранное действие ПА объясняется его неспецифичностью. Общий лечебный эффект представляет собой результат многообразного взаимодействия всех механизмов ПА, включая и адаптационные реакции организма в ответ на изменение гомеостаза. Кроме того, проведенный курс терапии явился стимулом для большинства больных с КС к более внимательному отношению к своему здоровью, соблюдению диеты, спортивным занятиям.

Проведенное исследование позволяет заключить, что применение плазмафереза способствует нормализации состояния целого ряда систем, вовлеченных в патологический процесс при КС, что выражается в улучшении клинических и лабораторных показателей. Однонаправленность изменений изученных параметров в динамике терапии связана со стабилизацией благоприятных адаптационных реакций, что приводит к значительному улучшению качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. Тяжелые и атипичные формы климактерического синдрома сопровождаются нарушением адаптивно-регуляторных механизмов в целом комплексе изменений состояния нейро-эндокринной, кардиореспираторной систем, гемостаза, функции естественных систем детоксикации, клеточного дыхания. Плазмаферез, обладающий многокомпонентным воздействием, является патогенетически обоснованным в лечении больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома.

2. Экспериментальное исследование воздействия плазмафереза на организм при моделировании острой гипоксии показало выраженный протекторный, антигипоксический эффект, активизацию адаптационных и компенсаторно-защитных механизмов, что достоверно подтверждено увеличением времени глубокой гипоксии и времени переживания организма старых крыс-самок в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

3. Комплексное клинико-лабораторное обследование больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома выявило преобладание тяжелого нейровегетативного (56,5%) и психоэмоционального (60,6%) синдромов, при этом отмечалось снижение качества жизни на 55,34%. Нарушение метаболических процессов определялось у 90% пациенток, что характеризовалось различными вариантами нарушения липидного спектра крови, гемостаза. Наличие сопутствующей патологии характерно для всех женщин обследованного контингента: рак молочной железы (15,6%) в анамнезе и другие онкологические заболевания (27,9%), тромбоэмболические осложнения (22%), заболевания желудочно-кишечного тракта (79,1%), миома матки (21,5%), аденомиоз (20,4%), их сочетание (18,8%) и другие исключают возможность применения медикаментозной терапии.

4. Лечебная эффективность плазмафереза обусловлена выраженным метаболическим эффектом, что подтверждается снижением уровня общего

холестерина (16,8%), ЛПНП (30%), коэффициента атерогенности (45,4%), концентрации продуктов обмена веществ (ЩФ, билирубина, АСТ, АЛТ), повышением ЛПВП (41,3%), общего белка (4,6%), что способствует активации обменных процессов, детоксикационной и белоксинтезирующей функции печени.

5. В условиях проведения лечебного плазмафереза у больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома происходит нормализация плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, повышение фибринолитического потенциала крови, о чем свидетельствуют нормализация содержания маркеров тромбинемии и фибринемии (исчезновение ранних фрагментов ПДФ, Д-димера и РКМФ) и снижение гемокоагуляционного потенциала (снижение концентрации фибриногена на 8,4%, ИТП на 12,1%, удлинение АЧТВ на 11%).

6. Проведение лечебного плазмафереза женщинам с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома приводит к оптимизации проявлений адаптивных реакций организма, что выражается в существенном улучшении баланса взаимодействия симпатической и парасимпатической нервной систем и повышении функциональных резервов по данным кардиоинтервалографии, улучшении функции внешнего дыхания (увеличение времени дыхания в замкнутом объеме на 25,3%) у 90% больных, улучшении клеточного дыхания и тканевой биоэнергетики (увеличение средней активности СДГ, возрастание количества лимфоцитов периферической крови с «типичной» активностью СДГ).

7. В динамике терапии плазмаферезом у больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома выявлена тенденция к повышению эстрадиола (47%), снижению гонадотропных гормонов (ФСГ – 22,9%, ЛГ – 40,6%), пролактина (26,3%), тиреотропного гормона (17,4%), отмечалось достоверное увеличение концентрации трийодтиронина (17,6%),

что свидетельствует о регулирующем влиянии плазмафереза на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему.

8. Лечебный плазмаферез у 70% больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома приводит к восстановлению корково-подкорковых взаимоотношений, соотношения активности синхронизирующих и десинхронизирующих структур ствола мозга, нормализации характера электрической активности головного мозга и ответных реакций на афферентные раздражители.

9. Проведение лечебного плазмафереза больным с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома оказывает выраженное положительное воздействие, позволяя значительно ослабить интенсивность основных симптомов заболевания: количества и интенсивности «приливов» (у 33,7%), головных болей (у 47,8%), потливости (у 26,9%), раздражительности (у 54,8%), частоты симпато-адреналовых кризов (у 77,4%), болей в мышцах и суставах (у 49,5%), улучшение сна отмечено у 73,7% женщин. Улучшение общего состояния и уменьшение количества и интенсивности симптомов приводит к достоверному улучшению качества жизни на 31,8%, нормализует показатели реактивной и личностной тревожности. Это отражается в улучшении физического и психического состояния, нормализации социального и ролевого функционирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Плазмаферез является эффективным методом лечения больных с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома, абсолютными и совокупностью относительных противопоказаний к назначению медикаментозной терапии, с преобладанием нейро-вегетативных и психо-эмоциональных симптомов. Применение плазмафереза позволяет добиться значительного улучшения клинических и лабораторных показателей, характеризующих состояние систем, вовлеченных в

патологический процесс при климактерическом синдроме, а также течения сопутствующих соматических заболеваний у этой категории больных.

2. Лечебный плазмаферез показан больным с тяжелыми и атипичными формами климактерического синдрома при наличии абсолютных или совокупности относительных противопоказаний к назначению медикаментозной терапии, при повышении коагуляционных свойств и нарушениях реологических показателей крови, при выраженной дислипидемии, наличии сопутствующих хронических инфекционно-аллергических заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем. При проявлении начальных симптомов климактерического синдрома целесообразно проводить курс лечебного плазмафереза для профилактики более тяжелой заболеваемости, что может способствовать социальной реабилитации женщин, ведущих активный образ жизни, улучшению их качества жизни.

3. Для получения клинического эффекта при лечении и реабилитации больных с климактерическим синдромом достаточно удаление за сеанс 25-30% ОЦП. При этом плазмозамещение производится сочетанием коллоидных (ГЭК 200/0,5 или ГЭК 130/0,4 в зависимости от исходных данных гемостазиограммы) и кристаллоидных растворов в соотношении к удаленной плазме 1,2:1,0. При гипопротейнемии (уровень общего белка ниже 60 г/л) показано введение в программу плазмозамещения белковых препаратов. У больных с климактерическим синдромом курс терапии состоит из 3-4 сеансов плазмафереза с удалением 25-30% ОЦП за один сеанс, интервал между сеансами составляет 1-2 дня. Повторение курса лечения целесообразно проводить через 6 месяцев.

4. Для расчета объема удаляемой плазмы за один сеанс плазмафереза следует использовать математические формулы расчета с учетом массы тела, уровня гемоглобина, гематокрита у каждой больной.

5. Контроль за эффективностью проводимой терапии осуществляется по клиническим показателям и данным анализов крови (клинический, биохимический, гемостазиограмма).

6. Противопоказаниями для проведения плазмафереза у женщин с климактерическим синдромом являются гипокоагуляция, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, выраженная анемия, аллергические реакции на плазмозамещающие растворы, отсутствие периферического венозного доступа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кулаков В.И., Гудкова М.А., Фотеева Т.С. Климактерический синдром / Методы гравитационной хирургии крови и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии: сб. клин. лекций // В.И. Кулаков, В.Н. Серов.- М., 1996.- с.102-108.

2. Абубакирова А.М., Федорова Т.А., Баранов И.И., Фотеева Т.С., Цахилова С.Г., Куземина С.В. Эфферентные методы терапии и фотомодификации крови в акушерстве и гинекологии // **Акушерство и гинекология.**-1997.- № 6.- с. 57-60.

3. Ефремова Л.Д., Сотникова Е.И., Абубакирова А.М., Фотеева Т.С. Плазмаферез и эндоваскулярное лазерное облучение крови в лечении воспалительных осложнений внутриматочной контрацепции у женщин перименопаузального возраста // VI конференция Московского общества гемафереза: Тезисы докладов.- М., 1998.- С.28.

4. Абубакирова А.М., Баранов И.И., Фотеева Т.С., Рогачевский О.В. Плазмаферез и озонотерапия в комплексном лечении послеоперационных осложнений у акушерских и гинекологических больных // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин: Сборник научных трудов II съезда акушеров-гинекологов Северного Кавказа.- Ростов-на-Дону, 1998.- С.342.

5. Фотеева Т.С. *Нейроэндокринные синдромы (глава в монографии)// Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы) / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова, Т.А. Федорова. – М., МИА, 1998, С. 168-191.*

6. Фотеева Т.С., Абубакирова А.М., Прилепская В.Н., Баранов И.И., Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М. Результаты лечения плазмаферезом больных с климактерическим синдромом // Сборник научных трудов VII конф. Московского общества гемафереза. – М., 1999.- С.142.

7. Фотеева Т.С., Абубакирова А.М., Прилепская В.Н., Балан В.Е. Опыт использования плазмафереза в лечении климактерического синдрома // Акушерские кровотечения: Материалы научно-практической конференции.- М., 1999.- С.26.

8. Фотеева Т.С., Абубакирова А.М., Прилепская В.Н., Балан В.Е., Баранов И.И. Экстракорпоральная гемокоррекция климактерических расстройств // Региональные проблемы профилактической Медицины: Материалы международной конференции.- Великий Новгород, 1999.- С.48.

9. Фотеева Т.С., Абубакирова А.М., Прилепская В.Н., Балан В.Е. Немедикаментозное лечение климактерического синдрома // Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности: Сборник научных трудов всероссийского пленума ассоциации акушеров и гинекологов. – М., 2000.- С. 258.

10. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Чернуха Е.А., Баранов И.И., Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Бакуридзе Э.М. *Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии // Современные аспекты эфферентной терапии, фотомодификации крови и озонотерапии (глава в монографии) / – М., «Триада-Х», 2000. – С. 353-373.*

11. Фурсова З.К., Фотеева Т.С., Прилепская В.Н., Абубакирова А.М. Использование метаболической терапии у женщин в пременопаузе в

условиях плазмафереза // Сборник научных трудов VIII конференции московского общества гемафереза. – М., 2000.- С. 63.

12.Шевелева Г.А., Акинъшина В.С., Абубакирова А.М., Филимонов В.Г., Фотеева Т.С. Изучение влияния плазмафереза на реактивность женского организма в эксперименте // Сборник научных трудов VIII конференции московского общества гемафереза. – М., 2000. - С. 88.

13.Фотеева Т.С., Прилепская В.Н., Абубакирова А.М. Новый способ терапии климактерических расстройств // Сборник научных трудов VIII конференции московского общества гемафереза. – М., 2000. - С. 119.

14.Кулаков В.И., Абубакирова А.М., Антонов А.Г., Баранов И.И., Гуртовой Б.Л., Коновалов Г.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н., Серов В.Н., Сидельникова В.М., Смольников В.С., Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Чебышев А.Н., Чернуха Е.А. *Современные технологии гемафереза в профилактике и лечении патологических состояний в клинической медицине: Работа на соискание Премии Правительства РФ в области науки и техники / - М., 2000.- 100с. (Получена премия).*

15.Филимонов В.Г., Акинъшина В.С., Шевелева Г.А., Фотеева Т.С., Абубакирова А.М., Прилепская В.Н. Особенности адаптационных реакций на гипоксическое воздействие у женщин при климактерических расстройствах // Эколого-физиологические проблемы адаптации: Материалы X международного симпозиума.- М., 2001. - С. 558.

16.Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Антонов А.Г., Макацария А.Д., Баранов И.И., Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Рогачевский О.В. *Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М., «Триада-Х», 2001. - 336 с.*

17.Фотеева Т.С. Использование плазмафереза в лечении климактерического синдрома // Материалы III Российского форума «Мать и дитя». – М., 2001. - С. 509.

18.Фотеева Т.С., Прилепская В.Н., Федорова Т.А. Экстракорпоральная гемокоррекция климактерических расстройств // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Материалы научно-практической конференции. - Ереван, 2001.- С.184.

19.Фотеева Т.С., Федорова Т.А., Акинъшина В.С., Филимонов В.Г., Шевелева Г.А. Адаптационные особенности организма при использовании эфферентных методов лечения у больных с климактерическим синдромом // Здоровье, труд, отдых в XXI веке: Труды V международной конференции. – М., 2002.- С.250-251.

20.Кулаков В.И., Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Рогачевский О.В., Бакуридзе Э.М., Грибова М.В., Очан А.С., Мамаева Т.Н., Омарова М.Р. Экстракорпоральные методы терапии в акушерстве и гинекологии // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** - 2002. - № 2. - С. 781-785.

21.**Патент на изобретение** С 1 2185195 RU 7 А 61 М 1/38, А 61 Р 15/12. Способ терапии климактерического синдрома / Т.С. Фотеева, А.М. Абубакирова, В.Н. Прилепская, Т.А. Федорова, И.И. Баранов, В.Е. Балан (НЦ АГ и П РАМН).- Заявл. 2000131296/14, 15.12.2000; Опубл. 20.07.2002, Бюл. № 20.

22.Шевелева Г.А., Акинъшина В.С., Филимонов В.Г., Федорова Т.А., Фотеева Т.С. Оценка эффективности применения плазмафереза у крыс при моделировании острой гипоксии // **Мать и дитя: Материалы IV Российского Форума.**- М., 2002.- Ч.1.- С.481-482.

23.Акинъшина В.С., Фотеева Т.С., Шевелева Г.А., Филимонов В.Г., Бакуридзе Э.М., Стрельникова Е.В. Изучение адаптогенного действия плазмафереза у женщин в менопаузе // **Материалы XI конференции московского общества гемафереза.**- М., 2003.- С.6.

24.Шевелева Г.А., Акинъшина В.С., Федорова Т.А., Фотеева Т.С. Сравнительное исследование эффективности применения истинного и ложного плазмафереза при острой гипоксии в эксперименте // **Критические**

состояния в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Материалы конференции. - М., 2003. - С.94-96.

25.Фотеева Т.С., Федорова Т.А., Прилепская В.Н., Очан А.С. Динамика изменений некоторых показателей системы гемостаза у женщин с климактерическим синдромом в условиях проведения плазмафереза // Материалы XI конференции московского общества гемафереза. - М., 2003. - С. 73.

26.Федорова Т.А., Фотеева Т.С. *Возможности использования плазмафереза в лечении климактерического и предменструального синдромов // Медико-соціальні проблеми сім'ї.- Донецк. – 2004. – Т. 9, № 1. - С.77-81.*

27.Северин А.Е., Торшин В.И., Бакаева З.В., Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Акиньшина В.С., Шевелева Г.А. Влияние плазмафереза на параметры внешнего дыхания у больных с климактерическим синдромом // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. - С.473.

28.Фотеева Т.С. Эфферентные методы в терапии климактерических расстройств // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. - С.473.

29.Фотеева Т.С., Федорова Т.А., Акиньшина В.С., Филимонов В.Г., Шевелева Г.А., Бакаева З.В. Состояние системы адаптации у больных с климактерическим синдромом (КС) в условиях плазмафереза (ПА) // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. - С.518.

30.Федорова Т.А., Серов В.Н., Фотеева Т.С., Рогачевский О.В. Плазмаферез в лечении патологических состояний в акушерстве и гинекологии // Материалы первого Всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». – М., 2005. - С.276-277.

31.Фотеева Т.С., Шевелева Г.А., Акиньшина В.С., Филимонов В.Г. Применение истинного и ложного плазмафереза при острой гипоксии в эксперименте (сравнительное исследование эффективности методов) //

Материалы первого Всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». – М., 2005. - С.280.

32.Фотеева Т.С. Диагностика самооценки больных с климактерическим синдромом в условиях плазмафереза // Материалы конференции «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии». – М., 2005. - С.81-82.

33.Фотеева Т.С. Современные технологии в лечении тяжелого климактерического синдрома // Материалы конференции «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии». – М., 2005. - С.145-153.

34.Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Рогачевский О.В., Бакуридзе Э.М., Анпалуш М.В., Мамаева Т.Н. Экстракорпоральные методы в акушерстве и гинекологии // *Здравоохранение и медицинская техника*. – 2005. - № 9 (23). - С.16-17.

35.Фотеева Т.С. Современные технологии в лечении климактерического синдрома // **Вестник Российского университета дружбы народов**. Серия медицина. 2005. - № 2 (30). - С. 190-192.

36.Фотеева Т.С. Реакция липидного спектра крови больных с климактерическим синдромом (КС) на проведение курса лечебного плазмафереза // Тезисы Международного Конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». – М., 2006. - С.200.

37.Фотеева Т.С. Влияние курса лечебного плазмафереза на липидный спектр крови больных с климактерическим синдромом (КС) // Труды четырнадцатой конференции Московского общества гемафереза «Трансфузионная и дезинтоксикационная терапия при неотложных состояниях». – М., 2006. - С.51.

38.Фотеева Т.С., Шевелева Г.А., Акиньшина В.С., Филимонов В.Г. Сравнительное исследование эффективности применения истинного и ложного плазмафереза при острой гипоксии в эксперименте // Труды

четырнадцатой конференции Московского общества гемафереза «Трансфузионная и дезинтоксикационная терапия при неотложных состояниях». – М., 2006. - С.51.

39.Фотеева Т.С. Качество жизни больных с климактерическим синдромом в условиях плазмафереза // Проблемы репродукции. - 2006.- Специальный выпуск. - С.260.

40.Фотеева Т.С., Очан А.С., Аппалуп М.В. Плазмаферез при климактерическом синдроме / Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения: учебное пособие. - М.: ЗАО «Трекпор технолоджи», 2006. - С.31-32.

41.Фотеева Т.С., Федорова Т.А., Очан А.С., Стрельникова Е.В. Методы гемафереза в акушерстве и гинекологии // Тезисы конференции «Современные взгляды на применение мембранного плазмафереза в медицине». - Новосибирск, 2006. - С.2.

42. Бакаева З.В., Северин А.Е., Торшин В.И., Федорова Т.А., Фотеева Т.С., Акиншина В.С., Шевелева Г.А. Изменение параметров внешнего дыхания у больных с климактерическим синдромом в условиях плазмафереза // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». – М., 2007. - С.54-55.

43.Фотеева Т.С. Изменение показателей качества жизни больных с климактерическим синдромом в условиях плазмафереза // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». – М., 2007. - С.56-57.

44.Фотеева Т.С. Динамика изменений модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в условиях проведения лечебного плазмафереза (ПА) // Материалы Международного симпозиума «Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины». - М., 2008. - С.256.

45.Фотеева Т.С., Акиншина В.С., Бакуридзе Э.М., Данилов А.Ю. Влияние плазмафереза на реактивность организма у женщин с климактерическим синдромом // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** - 2008. - Т. 7, № 1.- С. 247-250.

46.Адамян Л.В., Данилов А.Ю., Бакуридзе Э.М., Фотеева Т.С. Плазмаферез в сочетании с озонотерапией как метод профилактики спаечного процесса у больных после миомэктомии // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах.** - 2008. - Т. 7. № 1.- С. 38-41.

47.Фотеева Т.С. Возрастные изменения функции эндокринных желез и характер ответной реакции на проведение курса плазмафереза (ПА) // Материалы 16-ой научно-практической конференции московского общества гемафереза «Методы гемафереза и квантовая терапия в клинической медицине». – М., 2008. - С.77.

48.Фотеева Т.С. Изменения цитохимических показателей в условиях плазмафереза (ПА) у больных с климактерическим синдромом // Материалы 16-ой научно-практической конференции московского общества гемафереза «Методы гемафереза и квантовая терапия в клинической медицине». – М., 2008. - С.79.

49.Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Фотеева Т.С., Бакуридзе Э.М., Очан А.С., Стрельникова Е.В., Аппалул М.В., Митря И.В. *Современные эфферентные технологии в акушерстве и гинекологии / // **Здравоохранение и медицинские технологии.** – 2008. - № 2. - С.40-41.*

50.Бакуридзе Э.М., Данилов А.Ю., Фотеева Т.С., Митря И.В. Современные технологии в лечении пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза с трубно-перитонеальным бесплодием // **Общественное здоровье и здравоохранение.** – 2008. - № 4. - С. 71-75.

51.Данилов А.Ю., Бакуридзе Э.М., Фотеева Т.С., Алиева З.А. Влияние плазмафереза и озонотерапии на отдаленные результаты эндоскопической

миомэктомии // **Общественное здоровье и здравоохранение.** – 2008. - № 4. - С. 75-79.

52.Данилов А.Ю., Федорова Т.А., Бакуридзе Э.М., Фотеева Т.С. Влияние эфферентных методов и озонотерапии на процесс спайкообразования в малом тазу у больных, перенесших миомэктомию // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2008. – Т. XV, № 3. – С. 65-67.

53.Фотеева Т.С. Диагностика самооценки больных с климактерическим синдромом до и после проведения плазмафереза // **Материалы XVII научно-практической конференции Московского общества гемафереза «Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа».** – М., 2009. - С. 86.

54.Фотеева Т.С., Бакуридзе Э.М., Данилов А.Ю. Клиническая эффективность плазмафереза у больных с климактерическим синдромом // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2009. – Т. XVI, № 1. – С. 165-170.

55.Фотеева Т.С. Влияние плазмафереза на параметры качества жизни у больных с климактерическим синдромом // **Технологии живых систем.** - 2010. – Т.7, № 3. – С. 42-46.

56.Данилов А.Ю., Бакуридзе Э.М., Фотеева Т.С. Оценка эффективности использования плазмафереза и озонотерапии в ранней реабилитации больных, перенесших эндоскопическую миомэктомию // **Технологии живых систем.** - 2010. – Т.7, № 4. – С. 51-55.

57.Фотеева Т.С., Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Иванова Л.С. Клиническая эффективность плазмафереза у больных с климактерическим синдромом // **Материалы научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы заместительной почечной терапии, гемафереза и трансплантационной координации.** – М., 2010. - С. 50.

58.Фотеева Т.С., Шевелева Г.А., Северин А.Е., Титков О.А. Влияние плазмафереза на состояние кардиореспираторной системы // **Материалы**

ежегодной научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ совместно с 19-й конференцией Московского общества гематологов «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гематологии». - Москва, 2011. - С. 101-102.

59. *Фотеева Т.С., Шевелева Г.А. Влияние плазмафереза на состояние компенсаторно-защитных реакций у женщин с климактерическим синдромом // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2011. - № 3. – С. 36-39.*

60. *Фотеева Т.С., Шевелева Г.А., Филимонов В.Г., Северин А.Е. Влияние плазмафереза на состояние кардиореспираторной системы // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2011. - № 4. – С. 39-42.*