

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Гаврилова Елена Игоревна

**Особенности нарушений сердечного ритма и проводимости
у женщин с патологией внутренних органов
в климактерическом периоде**

Специальности: 14.01.05 – кардиология
14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

руководители:

А.Н. Андреев

Изможерова

Научные

Д.м.н., профессор

Д.м.н., Н.В.

Екатеринбург - 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Менопауза как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	12
1.2. Постменопауза и нарушения сердечного ритма.....	13
1.2.1. Взаимосвязь ожирения и нарушений сердечного ритма у женщин в климактерическом периоде.....	14
1.2.2. Инсулинорезистентность как фактор риска развития нарушений сердечного ритма в постменопаузе	17
1.3. Взаимосвязь нарушений сердечного ритма и сердечно-сосудистых заболеваний.....	20
1.3.1. Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности	20
1.3.2. Артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма	22
1.4. Нарушения углеводного обмена в постменопаузе и их влияние на частоту возникновения нарушений сердечного ритма	24
1.5. Влияние патологии желудочно-кишечного тракта на развитие нарушений сердечного ритма.....	28
1.6. Факторы риска внезапной смерти	30
1.7. Подходы к лечению нарушений сердечного ритма.....	34
1.7.1. Общие принципы лечения аритмий	34
1.7.2. Использование небиволола в лечении экстрасистолии	36
1.7.3. Омега – 3 полиненасыщенные кислоты (Омакор).....	37
1.8. Качество жизни, когнитивная функция и тревожно – депрессивные расстройства у женщин с НСР в постменопаузе	42
1.9. Заключение	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн исследования	45

2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования	45
2.3. Методы математической обработки материала	59
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ	60
3.1. Частота и структура нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин в постменопаузе.....	60
3.2. Взаимосвязь желудочковой экстрасистолии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией желудочно-кишечного тракта у женщин в климактерии	61
3.3. Влияние нарушений углеводного обмена на нарушения сердечного ритма у женщин в климактерическом периоде	63
3.4. Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома у женщин с нарушениями сердечного ритма и патологией внутренних органов в постменопаузе	64
3.5. Биохимические показатели у женщин с нарушениями сердечного ритма и патологией внутренних органов в климактерическом периоде	66
3.6. Особенности нарушений сердечного ритма у женщин с абдоминальным ожирением в климактерии.....	67
3.7. Сравнительная оценка особенностей нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде	72
3.7.1. Структура нарушений сердечного ритма и сопутствующей патологии у женщин в позднем репродуктивном периоде	73
3.7.2. Сравнительная оценка частоты нарушений сердечного ритма и проводимости, ишемии миокарда у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде.....	74
3.7.3. Антропометрические и биохимические показатели у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде.....	75

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ, УРОВНИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ	77
4.1. Качество жизни женщин в климактерии с нарушениями сердечного ритма	77
4.2. Сравнительная оценка качества жизни и когнитивной функции у женщин в постменопаузе с ЖЭВГ и без нее	78
4.2.1 Сравнительная оценка уровней тревоги и депрессии у женщин в климактерическом периоде с ЖЭВГ и без нее.....	80
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НЕБИВОЛОЛОМ И СОЧЕТАНИЯ НЕБИВОЛОЛА С ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ (ОМАКОР) У ЖЕНЩИН С ЖЭВГ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ.....	82
ОБСУЖДЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АО – абдоминальное ожирение

ААП – антиаритмические препараты

БИМ – безболевого ишемиа миокарда
ВГН – высокая гликемия натощак
ВНС – вегетативная нервная система
ВС – внезапная смерть
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКБ – желчно-каменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИРИ – иммунореактивный инсулин
ИР – инсулинорезистентность
КА - коэффициент атерогенности
КС – климактерический синдром
ММИ – модифицированный менопаузальный индекс
МС – метаболический синдром
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
НСР – нарушения сердечного ритма
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ВВЕДЕНИЕ

А к т у а л ь н о с т ь п р о б л е м ы

Согласно данным популяционных исследований около 2/3 внезапно умерших женщин в постменопаузе не имели в анамнезе каких-либо распознаваемых симптомов [30, 69, 98, 117]. Дефицит эстрогенов в

климактерии приводит к развитию артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца и как следствие к развитию гипертрофии и дилатации левого желудочка, хронической сердечной недостаточности, что может служить основой для формирования нарушений сердечного ритма [34, 93, 106, 108].

В клинических наблюдениях зарегистрирован рост частоты эпизодов сердечных аритмий при дефиците эндогенных эстрогенов в постменопаузе. Учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца относятся к числу типичных проявлений вазомоторной симптоматики в рамках климактерического периода. В климактерии отмечается нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности, проявляющегося повышением активности симпатической нервной системы, что создает предпосылки для ухудшения коронарного кровоснабжения и развития аритмий у женщин с наибольшей выраженностью менопаузального синдрома, особенно при наличии метаболических расстройств [15, 69, 93, 214].

Сопутствующий постменопаузе метаболический синдром, основным субстратом которого является нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность, отягощает течение и прогноз климактерия у женщин и ведет к увеличению сердечно-сосудистой и общей смертности [69].

Более опасными нарушениями сердечного ритма могут стать в поздние сроки постменопаузы (>5 лет), когда у пациенток группы риска развиваются ИБС и /или АГ в условиях атеросклеротического повреждения сосудистой стенки. Сердечные аритмии в рамках постменопаузы могут принимать прогностически неблагоприятный (фибрилляция / трепетание предсердий) и жизнеугрожающий (желудочковая тахикардия) характер. Более высокая предрасположенность к внезапной сердечной смерти в постменопаузе отмечается у женщин, образ жизни которых связан с малой физической активностью, а также при наличии низкой вариабельности сердечного ритма [34, 44].

В настоящее время значительная часть практикующих врачей не обладают достаточными знаниями о факторах риска ССЗ у женщин и не

уделяют должного внимания их выявлению, в результате чего диагностика и лечение этих заболеваний оказываются несвоевременными или неадекватными. У женщин ССЗ развиваются, в среднем, на 10 лет позднее, чем у мужчин, как полагают, благодаря «защитному» влиянию эстрогенов на ССС [8, 118, 208]. После наступления менопаузы эта «защита» теряется, и у женщин с факторами риска резко повышается вероятность развития ИБС, ИМ, ХСН и ВС от сердечно – сосудистых причин [8, 118, 155].

В связи с этим актуальной задачей является раннее выявление женщин, относящихся к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти [8, 117].

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я : оценить особенности нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде.

З а д а ч и и с с л е д о в а н и я :

1. Оценить частоту и структуру нарушений сердечного ритма и проводимости и ассоциированных с ними заболеваний внутренних органов у женщин в климактерическом периоде.
2. Выявить особенности нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе.
3. Сравнить частоту и структуру нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде.
4. Охарактеризовать влияние нарушений сердечного ритма на качество жизни, когнитивную функцию, уровни тревоги и депрессии у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде.
5. В открытом рандомизированном проспективном исследовании сравнить эффективность терапии небивололом и сочетанием небиволола с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (Омакор, «Solvay Pharma») желудочковой экстрасистолии высоких градаций (3 – 5 классы по Lown) у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе.

Н а у ч н а я н о в и з н а . Впервые оценена частота нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде. Выявлены ассоциации развития нарушений сердечного ритма и проводимости с сопутствующими заболеваниями у женщин в постменопаузе. Оценены качество жизни, когнитивная функция, уровни тревоги и депрессии у пациенток с нарушениями сердечного ритма и патологией внутренних органов в климактерическом периоде. Проведено сравнение частоты и структуры нарушений сердечного ритма и проводимости у пациенток с патологией внутренних органов в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде. Показана эффективность совместного использования небиволола и Омакора в лечении желудочковых экстрасистолий высоких градаций у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе.

П р а к т и ч е с к а я з н а ч и м о с т ь . Выявленная высокая частота нарушений сердечного ритма и проводимости, а также их ассоциации с нарушениями углеводного обмена, абдоминальным ожирением у женщин в климактерическом периоде свидетельствует о необходимости раннего отбора таких пациенток в группы диспансерного наблюдения для проведения профилактических мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

На основании материалов исследования разработана тактика ведения пациенток с желудочковой экстрасистолией высоких градаций в климактерическом периоде. Показана эффективность совместного использования небиволола и Омакора в лечении желудочковых экстрасистолий высоких градаций.

В н е д р е н и е в п р а к т и к у .

Результаты работы внедрены в деятельность кардиологического отделения, отделения неотложной терапии МУ ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга, медицинского центра «Диагностика-2000» г. Екатеринбурга, «Клиники Павлова» г. Екатеринбурга, ЗАО «Медицинского центра ЧТПЗ» г.

Первоуральска и в учебный процесс у студентов 6-го курса лечебно-профилактического факультета, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор А.Н. Андреев).

А п р о б а ц и я р а б о т ы . Основные положения работы представлены на 63-й и 65-й научных конференциях молодых ученых и студентов УГМА (Екатеринбург, 2008, 2010), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008), на итоговой научно-практической конференции МУ ЦГКБ №6 (Екатеринбург, 2010), на X Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Санкт-Петербург, 2009), на III Всероссийском Конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Санкт-Петербург, 2009), на IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2009), на конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009), на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной диагностики» (Екатеринбург, 2009), доложены на заседании кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА (30.11.2010, Екатеринбург).

П у б л и к а ц и и . По теме и материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

О б ъ е м и с т р у к т у р а д и с с е р т а ц и и . Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 230 источников, в том числе 113 отечественных и 117 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 11 рисунками и двумя клиническим примерами.

О с н о в н ы е п о л о ж е н и я , в ы н о с и м ы е н а з а щ и т у :

1. У женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде наблюдается высокая частота нарушений сердечного ритма и

проводимости, у каждой пятой пациентки отмечается высокий риск внезапной смерти. Ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, хронический панкреатит и гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь ассоциируются с увеличением вероятности развития желудочковой экстрасистолии. Повышенный риск развития желудочковой экстрасистолии высоких градаций в постменопаузе ассоциируется с нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом.

2. Нарушения сердечного ритма и проводимости регистрируются у всех пациенток с абдоминальным ожирением в постменопаузе, при этом риск внезапной смерти определяется у каждой четвертой женщины. У каждой пятой пациентки выявляется ишемия миокарда, в 1/3 случаев – безболевая. Повышенный риск развития желудочковой экстрасистолии ассоциируется с абдоминальным ожирением.
3. Вероятность развития ишемии миокарда, суправентрикулярной и полиморфной желудочковой экстрасистолии, синусовой тахикардии, синусовой брадикардии выше у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе, чем в позднем репродуктивном периоде.
4. Нарушения сердечного ритма ассоциируются с повышенными уровнями тревоги, депрессии и существенным ухудшением качества жизни женщин в климактерии.
5. Комбинированная терапия небивололом и Омакором в течение 3 месяцев женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде более эффективно, чем монотерапия небивололом подавляет желудочковую экстрасистолию высоких градаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Менопауза как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

В предыдущем столетии произошло резкое увеличение продолжительности жизни населения в развитых странах. В Европе женщины

живут дольше мужчин: в 2002 году на каждые 100 женщин в возрасте старше 60 лет приходилось приблизительно 70 мужчин. Подсчитано, что количество женщин в возрасте 60 лет и старше в 2050 году приблизится к миллиарду, поэтому вопросы сохранения, поддержания их здоровья и качества жизни приобретают все большее медицинское и социально – экономическое значение [8].

К концу прошлого столетия существенно изменились не только продолжительность, но и качество и образ жизни женщин в целом. Наиболее тяжелыми и частыми заболеваниями современных женщин старшего возраста признаны ИБС, остеопороз и деменция. Вследствие большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами (в России эта разница составляет около 12 лет, в развитых странах мира – 6 – 8 лет), у них выше вероятность развития ССЗ и связанной с ними инвалидности и смертности. Важнейшими причинами инвалидности у женщин являются мозговой инсульт и ХСН, развившиеся на фоне АГ [8, 155, 169].

По статистическим данным среди причин смерти женщин в России первое место занимают ССЗ. Эпидемиологические данные Американской ассоциации сердца показывают, что почти половина всех случаев смерти женщин приходится на ИБС, что превышает смертность от рака всех видов. Среди женщин старше 60 лет смертность от ИБС превышает смертность от рака молочных желез примерно в 6 раз [8, 118, 155, 208].

У женщин в возрасте до 40 лет вероятность развития ССЗ является низкой. Еще до проведения WHI в ходе крупного Фремингемского исследования выявлено постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 и 55 годами, затем в постменопаузе эти показатели значительно повышались у всех женщин независимо от возраста [8, 177]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению и проявлению латентных факторов риска ССЗ, особенно у женщин с неблагоприятной наследственностью [8].

1.2. Постменопауза и нарушения сердечного ритма

В экспериментальных и клинических наблюдениях зарегистрирован рост частоты эпизодов сердечных аритмий при дефиците эндогенных эстрогенов в постменопаузе [106, 108, 214, 215]. Для появления НСР в климактерии важен не только факт снижения эндогенных эстрогенов, но и нарушения вегетативного контроля сердечной деятельности (повышение симпатической активности). Можно говорить о формировании относительного преобладания симпатических регуляций, что в связи с уменьшением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы создает предпосылки для развития аритмий у женщин [15, 69, 93, 125, 212, 214]. Как известно, именно автономная нервная система играет важную роль в инициации злокачественных желудочковых аритмий. Вероятность их возникновения принято связывать с повышением тонуса симпатической и снижением тонуса парасимпатической нервной системы [180, 227].

Дисфункция левого желудочка, развивающаяся на фоне АГ в климактерии, служит типичным проявлением и часто наиболее ранним маркером изменений внутрисердечной гемодинамики. Удлинение интервала QT является важным предиктором фатальных НСР и ВС. На ЭКГ в постменопаузе обнаруживают увеличение дисперсии скорректированных интервалов QT и ишемическую депрессию сегмента ST, для выявления которых могут потребоваться нагрузочные пробы и холтеровское мониторирование [34, 44].

Современная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин, около трети жизни находящихся в постменопаузе, делает актуальным поиск оптимальных путей профилактики и лечения сердечно – сосудистых заболеваний, индуцируемых эстрогенным дефицитом в постменопаузе [8, 34, 44, 117, 118].

1.2.1. Взаимосвязь ожирения и нарушений сердечного ритма у женщин в климактерическом периоде

В настоящее время катастрофический рост ожирения в западных странах, как среди мужчин, так и среди женщин, превратился в глобальную проблему. С возрастом, вне зависимости от пола, отмечается увеличение ИМТ, пик которого наблюдается между 50 и 59 годами, чему способствуют многие факторы: изменение липидного и углеводного обмена, снижение функции щитовидной железы, низкая физическая активность, уменьшение расхода энергии и скорости метаболических процессов [8].

У женщин дефицит эстрогенов является дополнительным негативным фактором, поскольку существенно влияет на метаболические процессы, лежащие в основе пищевого поведения, усвоения энергии, поступающей с пищей, способствует нарушению обмена лептина, ослаблению процессов окисления в жировой ткани и др. После наступления менопаузы примерно у 60 % женщин происходит увеличение веса тела на 2,5 – 5 кг и более [8, 197, 222]. В этот период происходит переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, что было убедительно продемонстрировано в исследованиях, выполненных с помощью рентгеновской абсорбциометрии двойной энергии [8, 222]. На фоне снижения продукции эстрогенов может отмечаться относительное преобладание андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов, что также способствует повышению веса тела и формированию висцерального ожирения [17, 149].

Висцеральное ожирение является особенно «опасным», поскольку связано со множеством неблагоприятных метаболических изменений, таких, как дислипидемия, ИР, АГ, и служит мощным предвестником повышения частоты ССЗ и смертности у женщин. В ходе исследования EUROASPIRE продемонстрировано, что АО более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %), страдающих ИБС [8, 154]. Полагают, что соотношение ОТ / ОБ, границей нормы которого у женщин считается 0,8, отражающее наличие АО, является более важным предвестником ССЗ у женщин по сравнению с ИМТ [8, 10].

Доказано, что ожирение является независимым фактором риска гиперхолестеринемии, СД 2 типа, тромбоэмболических осложнений, мозгового инсульта, ССЗ (ИБС, АГ, ХСН), остеоартроза суставов нижних конечностей. Риск внезапной остановки сердца значительно выше у тучных мужчин, а тучных женщин чаще наблюдается фибрилляция предсердий [10, 178]. Исследования показали, что ожирение увеличивает риск ХСН [10, 190, 204]. По данным Фремингемского исследования, увеличение ИМТ на каждый 1 кг/м² повышает риск ХСН на 5 % у мужчин и на 7 % у женщин. Риск ХСН у тучных больных был в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальным ИМТ [10, 190].

Частота ИБС и ХСН у женщин в климактерическом периоде увеличивается при наличии избыточной массы тела [70].

Показано, что ожирение приводит к ремоделированию миокарда предсердий и желудочков. Прогрессирование ремоделирования миокарда усугубляет АГ, которая у больных с избыточной массой тела встречается значительно чаще. У тучных людей определяются достоверно большие размеры левого предсердия, возникает гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ); все это способствует развитию диастолической дисфункции сердца [10, 226]. Со временем жировая ткань инфильтрирует промежутки между мышечными волокнами и может вызвать дегенерацию кардиомиоцитов. По мере прогрессирования жировой инфильтрации могут возникнуть те или иные нарушения проводимости. Жировая инфильтрация стенки правого желудочка часто сопровождается постепенным замещением клеток синусового узла жировой тканью с развитием синдрома слабости синусового узла. Аналогичный процесс, но в меньшей степени, может наблюдаться в атриовентрикулярном узле и в правой ножке пучка Гиса по мере заполнения жировой тканью атриовентрикулярной борозды. Жировая инфильтрация может увеличить жесткость миокарда и сформировать рестриктивный тип кардиомиопатии [10, 66].

Было обнаружено, что при ожирении происходит увеличение концентрации ТГ в миофибриллах под воздействием высоких концентраций

свободных жирных кислот, поступающих в миокард из циркулирующей крови. В свою очередь, в кровь они поступают из висцеральной и подкожной жировой ткани. Накопление ТГ ведет к апоптозу миокардиоцитов и замещению их фиброзной тканью, в результате усиливается жесткость левого желудочка, уменьшается его способность к расслаблению, возникает картина диастолической дисфункции [3].

Выявлено, что у больных с ожирением, даже при отсутствии у них СД, АГ и каких – либо других заболеваний сердца и легких, сердечный выброс и его ударный объем значительно увеличены и достоверно коррелируют с весом больных. Считают, что нарастание сердечного выброса при ожирении физиологически связано с удовлетворением метаболических потребностей возросшей тканевой массы тела. При сохранении прежней частоты сердечбиений повышение сердечного выброса происходит за счет увеличения ударного объема сердца. По мере накопления жировой ткани ЧСС в покое растет, что связывают с сопутствующим увеличением активности симпатической нервной системы и с первичным снижением тонуса парасимпатической нервной системы. Увеличение ЧСС способствует дальнейшему нарастанию сердечного выброса, что ведет к развитию диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, то есть к ХСН [3]. Также ожирение ассоциируется с повышенным риском развития желудочковых аритмий [120].

По данным Фремингемского исследования ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин, у которых значение относительной массы тела имело статистически достоверную связь с развитием инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ХСН, а также с уровнем сердечно-сосудистой смертности [52, 191].

1.2.2. Инсулинорезистентность как фактор риска развития нарушений сердечного ритма в постменопаузе

За последние 15 лет выполнено более 20 эпидемиологических исследований, посвященных распространенности МС. Мета – анализ

широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС диагностируется от 10 % в Китае до 24 % в США. В большинстве исследований были определены общие закономерности, играющие важную роль в развитии МС, такие как возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы – малоподвижный образ жизни и преобладание углеводной диеты, социально – экономический статус [26].

По данным российских исследований 20,6 % лиц в возрасте 30 – 69 лет имеют МС; у женщин он встречается в 2,4 раза чаще; с возрастом число больных увеличивается. В возрастном диапазоне 30 – 39 лет МС обнаружен у 1 %, в 40 – 49 лет у 3,6 %, в 50 – 59 лет у 9 %, в 60 – 69 лет у 7 % респондентов [26, 185].

Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Для определения этих нарушений, развившихся после наступления менопаузы, существует термин «менопаузальный метаболический синдром» [26].

В исследовании EUROASPIRE МС был выявлен у 56 – 72 % женщин в зависимости от используемых диагностических критериев, в противоположность 40 – 59 % у мужчин. Выявлено, что у женщин по сравнению с мужчинами распространенность ожирения была выше, а уровни ЛПВП ниже. Кроме того, для женщин более характерно повышение с возрастом уровней ЛПНП и липопротеина (а), чем для мужчин [8, 154].

Частота симптомов МС начинает увеличиваться с периода менопаузального перехода к постменопаузе [132]. АО является самым частым его симптомом [186]. В основе всех метаболических нарушений у женщин с МС лежит ИР и компенсаторная ГИ [1].

Инсулинорезистентность (ИР) – это сниженная чувствительность тканей к действию инсулина при его физиологических концентрациях. Выделяют три

группы механизмов, ответственных за развитие ИР: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. ИР на дорецепторном уровне обусловлена мутациями кодирующего инсулин гена; ИР на уровне взаимодействия гормона с рецептором обусловлена снижением либо числа самих рецепторов, либо их сродства к инсулину. В подавляющем большинстве случаев ИР представляет собой нарушения на пострецепторном уровне, где связанный с рецептором инсулин через систему вторичных посредников регулирует целый ряд метаболических процессов, в том числе транспорт глюкозы в клетку, а также внутриклеточный метаболизм глюкозы и липидов [59, 77]. В жировой ткани ИР сопровождается усиленным липолизом ТГ, что обусловлено сниженной плотностью рецепторов к инсулину на поверхности адипоцитов, локализованных в абдоминальной области. Абдоминальный жир легко подвергается действию липолитических ферментов; при этом в кровоток выбрасывается значительное количество свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (СЖК), которые по воротной вене поступают в печень. Здесь СЖК утилизируются двумя путями: (1) используются на синтез эндогенных ТГ, которые вместе с аполипопротеином В, синтез которого тоже увеличен, формируют ЛПОНП. В результате липолиза крупных ЛПОНП образуются мелкие плотные частицы ЛПНП, которые обладают повышенной атерогенностью. Атерогенность липидного профиля при сочетании ИР, АО и дислипидемии усугубляется низким уровнем ЛПВП. (2) СЖК инициируют процесс синтеза глюкозы (глюконеогенез), которая в избытке выбрасывается в кровь, способствуя развитию гипергликемии и, как следствие, избыточной секреции инсулина [1, 36, 59, 77].

В норме инсулин стимулирует образование гликогена в печени и тормозит глюконеогенез и гликогенолиз. При резистентности печени к действию инсулина происходит переключение процессов метаболизма: усиливаются синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетаются. В скелетных мышцах при ИР нарушаются поступление глюкозы и ее утилизация клеткой. Поглощение

глюкозы инсулин – зависимыми тканями осуществляется при участии специфических белков – глюкозных транспортеров (GLUT), локализованных на внутренней поверхности клеточной мембраны. Захват глюкозы в мышечной и жировой ткани опосредует транспортер GLUT – 4. При ИР транслокация транспортера GLUT – 4 угнетается. При ожирении увеличенные в размерах адипоциты наряду с СЖК продуцируют адипоцитокнины, в том числе, фактор некроза опухоли (TNF α), гормон резистин, угнетающий стимулируемую инсулином утилизацию глюкозы, а также лептин, основная функция которого направлена на сохранение в организме энергии, то есть аккумуляцию ТГ. Все эти вещества влияют на чувствительность тканей к инсулину. Так, TNF α ухудшает действие инсулина, препятствует транслокации GLUT – 4; лептин тормозит действие инсулина в печени [1, 36, 59, 207].

Компенсаторным ответом на тканевую ИР, независимо от ее причины, являются увеличение синтеза инсулина в β – клетках поджелудочной железы и его избыточная секреция в кровь, развивается гиперинсулинемия. В сочетании с ИР и абдоминальным ожирением гиперинсулинемия способствует развитию АГ за счет следующих механизмов: усиления реабсорбции натрия в почечных канальцах; активации симпатoadреналовой системы с повышением уровня катехоламинов, роста сердечного выброса и стимуляцией вазоконстрикции; повышения активности ренин – ангиотензин – альдостероновой системы; дисфункции эндотелия, нарушения инсулинзависимой вазодилатации [95]. Показано, что СЖК стимулируют вазоконстрикцию, приводя к росту АГ. В свою очередь АГ является одним из самых мощных факторов риска ИБС [1, 8, 9, 58, 59, 77].

МС является не только серьезным фактором риска ССЗ, но и предвестником развития СД 2 типа. Согласно последнему консенсусу Международной Федерации Диабета, наличие МС повышает риск развития СД в 5 раз [156]. Ведущие российские и зарубежные ученые рассматривают МС как предстadium атеросклероза и СД 2 типа, а эти заболевания относятся к одним из главных причин фатальных ССЗ и преждевременной смерти [8].

В исследованиях показано, что МС уже на начальных стадиях ассоциируется с увеличением доли желудочковых экстрасистол высоких градаций, нарастанием общего количества наджелудочковых экстрасистол и частоты пароксизмов суправентрикулярной тахикардии, а также пароксизмов трепетания/фибрилляции предсердий [121, 166, 184], с дисфункцией синусового узла [80]. Также было показано, что вероятность возникновения расстройств ритма напрямую зависит от количества компонентов МС у пациентов [80, 112].

Не менее важной представляется и вероятная взаимосвязь между МС и риском внезапной сердечной смерти, а, следовательно, и желудочковыми аритмиями [129, 139]. В исследованиях показано, что ожирение (один из компонентов МС) ведет к формированию кардиомиопатии, основными причинами смерти при которой являются хроническая сердечная недостаточность и ВСС [129, 139]. Хорошо известна взаимосвязь между увеличением QT-интервала и риском возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий. Так, было показано, что у 50 больных с МС в соответствии с АТР-III - критериями в сравнении с контрольной группой из 33 человек были достоверно выше минимальный и максимальный скорректированный QT-интервал, а также скорректированная QT-дисперсия [217].

1.3. Взаимосвязь нарушений сердечного ритма и сердечно-сосудистых заболеваний

1.3.1. Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности

НСР являются постоянным спутником сердечной недостаточности и оказывают существенное влияние на прогноз, в частности, являются одним из главных механизмов и причин внезапной сердечной смерти, а также одной из непосредственных причин развития и прогрессирования ХСН. По результатам Фремингемского исследования, наличие ХСН увеличивает риск ВС в 6 – 9 раз [19]. По данным многоцентровых исследований, первое место по частоте НСР

занимает постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) – 95%, второе место – различные виды желудочковых аритмий: желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – в 80 % случаев, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) – в 40 % [63].

ЖЭ наблюдается практически у всех больных ХСН, причем более чем в половине случаев выявляют частые ЖЭ (более 10 в час) и желудочковую экстрасистолию высоких градаций (ЖЭВГ) (в частности короткие пароксизмы ЖТ) [19, 88]. Частота серьезных желудочковых нарушений ритма выше при выраженной дисфункции левого желудочка. Аритмии нередко протекают бессимптомно, поэтому сведения об их распространенности могут быть заниженными. Частота регистрации аритмий отличается даже при суточном мониторинговании ЭКГ. Относительно невысокий риск госпитализаций по поводу злокачественных желудочковых аритмий объясняется тем, что многие больные просто не доживают до нее [88].

Доказана зависимость частоты возникновения «жизнеопасных» аритмий от повышения активности симпатического или угнетения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [63]. Дополнительным фактором, который может приводить к появлению парной, политопной экстрасистолии, является развитие дилатации полости левого желудочка, активирующее имеющиеся эктопические очаги [61].

Несмотря на появление эффективных средств профилактики ХСН, смертность при этом состоянии остается высокой, причем примерно 30 – 50 % больных умирают внезапно. Частота случаев смерти от прогрессирующей ХСН увеличивается с риском ее тяжести: с 12 % при II функциональном классе (ФК) до 29 % при III ФК и до 56 % при IV ФК. Частота же случаев, определенных как «внезапная сердечная смерть» уменьшается с 64 % при умеренной ХСН (II ФК) до 33 % при наиболее тяжелой (IV ФК) [19, 63].

Очевидно, не все случаи ВС связаны с аритмиями, однако роль желудочковых нарушений ритма в генезе ВС очень велика. Частота желудочковых расстройств ритма III и выше градаций у пациентов с ХСН

высока. Так, более 90 % больных ИБС и дилатационной кардиомиопатией с проявлениями ХСН II – IV ФК имеют выраженные желудочковые аритмии. ЖЭВГ – важнейшие признаки электрической нестабильности миокарда, являющейся маркером риска ВС [19].

1.3.2. Артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма

Данные эпидемиологических исследований, проведенных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2 % мужчин и у 41,1 % женщин. АГ является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста и коррелирует со значительным увеличением частоты ССЗ и ростом смертности. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что, в определенной мере, объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на ССС. Повышение АД долгое время считали более характерным для мужчин, однако к настоящему времени получены убедительные данные, что после менопаузы АГ более распространена среди женщин. После исключения влияния других факторов (возраст, нарушение жирового и углеводного обмена, избыточный вес) наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в 2 раза, распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет примерно 40 %, при этом у женщин в возрасте 65 лет и старше ее частота в три раза выше по сравнению с женщинами 45 – 54 лет [8, 96, 106, 108, 110, 169, 202].

По данным исследований у женщин в постменопаузе выявляется более высокий уровень систолического АД, пульсового давления, что способствует сердечно – сосудистому ремоделированию и развитию ГЛЖ [8, 211]. Доказано, что риск развития кардиоваскулярных осложнений многократно повышается при наличии ГЛЖ и его дисфункции. У большинства пациенток в период климакса наиболее часто развивается диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [92]. Риск развития аритмий у больных АГ с ГЛЖ связан с наличием диастолической дисфункции ЛЖ [29].

Экстрасистолическая аритмия выявляется у больных АГ достаточно часто. На разных стадиях заболевания в генезе аритмий ведущее значение

приобретают различные факторы, в первую очередь расстройства нейрогуморальной регуляции и гипертрофия миокарда. Выявлена определенная корреляция между аритмическим синдромом и клиническим течением АГ. Если у больных АГ без ГЛЖ аритмии чаще появляются при выраженных вегетативных реакциях и гиперкинетическом типе кровообращения, что может быть обусловлено повышенной симпатoadреналовой активностью, то появление ГЛЖ становится самостоятельным аритмогенным фактором, увеличивая частоту и степень тяжести аритмий. Так, при сопоставлении данных холтеровского мониторирования ЭКГ у больных АГ с наличием ГЛЖ и без нее ЖЭ значительно чаще выявляется при наличии ГЛЖ (80 % против 45 % случаев соответственно). Кроме того, при сочетании АГ с ГЛЖ появляется тенденция к учащению и утяжелению аритмии: экстрасистолия приобретает более стойкий характер, обнаруживаются частые, ранние и политопные экстрасистолы. Причины возникновения НСР при наличии ГЛЖ могут быть достаточно разнообразны. Тем не менее основную роль играет увеличение массы миокарда и возрастание в нем массы коллагена, вызывающие негетогенное увеличение времени реполяризации и изменение периодов абсолютной рефрактерности. Эти изменения обуславливают возникновение механизмов макро- и микроцентры. Снижение удельного коронарного кровотока, наблюдаемое при ГЛЖ, может не только приводить к появлению кардиального болевого синдрома, но и создавать предпосылки к возникновению аритмий вследствие относительной коронарной недостаточности и нарушений микроциркуляции, что подтверждается частым (35 %) выявлением смещения сегмента ST у больных АГ с ГЛЖ. Дополнительным фактором, приводящим к появлению более значимых аритмий (парные, политопные экстрасистолы), является развитие дилатации полости ЛЖ, активирующее имеющиеся эктопические очаги [29, 32, 61]. Также при АГ с ГЛЖ типично снижение вариабельности сердечного ритма и увеличение дисперсии интервала QT, что служит маркером нестабильности электрофизиологических свойств миокарда и предрасположенности к НСР [61].

1.4. Нарушения углеводного обмена в постменопаузе и их влияние на частоту возникновения нарушений сердечного ритма

Показано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной ГИ, увеличению уровня глюкозы в плазме натощак, НТГ и, в конечном счете, развитию СД типа 2, особенно при наличии дополнительных неблагоприятных факторов (например, АО). Женщины, у которых выявлены ВГН и НТГ, входят в группу риска по развитию диабета в будущем [8, 154, 156].

По данным Фремингемского исследования, наличие НТГ повышает риск развития СД. При этом именно НТГ является четким предиктором развития СД в ближайшем будущем, ее распространенность намного превышает распространенность СД. В основе развития НТГ и СД лежит ИР. Кроме того, наличие НТГ увеличивает риск сердечно – сосудистых осложнений (ССО), а также сердечно – сосудистой и общей смертности. Доказано, что НТГ по сравнению даже с ВГН повышает смертность более чем в три раза [95, 195]. В целом, риск возникновения СД у лиц с НТГ достаточно высокий ~50 % за 10 – 15 лет. Результаты проспективных исследований продолжительностью ≥ 5 лет продемонстрировали, что ежегодно у 4 – 9 % пациентов НТГ конвертируется в СД, а у остальных такой статус может сохраняться на протяжении длительного времени [171]. Однако риск развития ССО у больных НТГ остается высоким. По данным исследований, у лиц с НТГ постпрандиальная гипергликемия сопряжена с увеличением риска сердечно – сосудистой смертности в 1,32 раза, по сравнению с теми, у кого уровень сахара в крови был в пределах нормы. У лиц с ВГН риск ССЗ увеличивается в 1,14 раза [57]. Результаты многоцентрового исследования EuroHeart показали, что у 1/3 больных, госпитализированных в острой стадии ИБС, обнаружена НТГ, при этом СД зарегистрирован у 20 %, а ВГН у 7 % больных [57, 124]. Таким образом, накопилось достаточно много материалов, которые разрушают стереотипы о том, что НТГ представляет интерес только в качестве предиктора СД. Сегодня это нарушение рассматривается как независимый (самостоятельный) фактор

риска ССО [57, 74]. В связи с этим в настоящем анализе было принято решение объединить пациенток с НТГ и СД 2-го типа в группу нарушений углеводного обмена.

По данным большинства эпидемиологических исследований, СД у женщин встречается чаще по сравнению с мужчинами и в большей степени повышает смертность от ССЗ. Наличие СД, по сути, полностью нивелирует защитное влияние женских половых гормонов на ССС. У женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3 – 7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [8, 130, 153, 175]. В странах, достигших значительных успехов в снижении смертности от ИБС, эти сдвиги в положительную сторону у мужчин с СД типа 2 ниже, чем в популяции в целом, а у женщин, страдающих этим заболеванием, она продолжает расти [8, 130]. У женщин с СД риск ИМ увеличивается в 2 – 4 раза [8, 148]. Выявлено, что относительный риск смертности от ИБС и частота нефатального ИМ, связанного с СД, были выше у женщин [153]. Недавний метаанализ 22-х исследований показал, что относительный риск фатальной ИБС, связанной с СД, был на 50 % выше у женщин [8, 175]. К сожалению, примерно половина пациенток с СД 2 типа не знает о своем недуге и заболевание нередко диагностируется после первого ИМ [8].

Среди нейропатических осложнений СД наибольшую клиническую, диагностическую и прогностическую роль играют ССО, которые в 5 раз повышают риск летального исхода у таких больных и могут стать причиной ВС. Часто первым признаком диабетической нейропатии является тахикардия покоя. Развитие тахикардии покоя связывают с поражением в первую очередь блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС. По мере прогрессирования СД угнетается активность и симпатического отдела, что сопровождается уменьшением или исчезновением тахикардии; она в этом случае не появляется даже в ответ на стрессовые ситуации и на проводимые тесты по оценке функционального состояния сердца [176].

Поражение при СД афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия / ИМ в некоторых случаях протекают без боли. У больных СД каждый третий ИМ не сопровождается болевым синдромом. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, безболевая ишемия миокарда (БИМ) выявляется у 64,7 % больных СД, страдающих нейропатией, в то время как у пациентов без нейропатии она диагностируется лишь в 4,1 % случаев [176]. Также у пациентов с СД имеет место значительная эндотелиальная дисфункция, которая ведет к атеросклерозу [73, 220]. Сосудистый эндотелий чувствителен к инсулину, который оказывает вазодилатирующее, антитромботическое и ингибирующее действие на рост клеток. При СД 2 типа отмечается резистентность эндотелия к действию инсулина [73]. По данным исследований, у больных ИБС и СД снижена эндотелийзависимая вазодилататорная реакция, нарушение функционального состояния эндотелия сосудов коррелирует с частотой регистрации и продолжительностью эпизодов БИМ [102].

Аритмии также являются одним из признаков поражения ССС при СД. В соответствии с данными, полученными в экспериментах на животных, симпатическая активность приводит к дестабилизации сердечного ритма, в то время как повышение активности блуждающего нерва оказывает защитное действие при развитии потенциально фатальной желудочковой аритмии. Наиболее тяжелым проявлением служит ВС. Потенциальными причинами и механизмами ВС могут быть НСР (в том числе удлинение интервала QT, ведущее к повышению частоты возникновения желудочковой аритмии), безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне, кардиореспираторная остановка, тяжелая ортостатическая гипотензия, гипогликемия, дисфункция ЛЖ [73, 176]. СД ассоциируется с повышенным риском развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, а следовательно с риском ВС [173].

Среди многочисленных факторов, обуславливающих риск развития аритмий у больных СД, особого внимания заслуживает диабетическая миокардиодистрофия, ключевым моментом которой являются

генерализованные метаболические нарушения в миокарде, в первую очередь хроническая гипергликемия. У пациентов с СД наблюдается снижение метаболизма глюкозы в миокарде, повышение обмена свободных жирных кислот и накопление потенциально токсичных промежуточных продуктов их окисления, увеличение потребности миокарда в кислороде, активизация процессов неферментативного гликозилирования белков, полиолового пути метаболизма глюкозы, перекисного окисления липидов. Эти изменения обмена веществ способствуют нарушению целостности мембран кардиомиоцитов и изменяют трансмембранный потенциал, что может явиться метаболической предпосылкой к электрической неоднородности миокарда [98, 203, 214]. По данным исследований, наличие СД 2 типа сопровождалось большей частотой прогностически неблагоприятных аритмий, таких, как ФП, ЖЭВГ и их сочетание; выраженная декомпенсация углеводного обмена (гликированный гемоглобин больше 8,5 %) более часто ассоциировалась с желудочковыми нарушениями ритма; низкие показатели гликированного гемоглобина (менее 7,0 %) характеризовались частыми суправентрикулярными аритмиями (пароксизмы ФП) [75, 76, 98, 134, 203].

Выявлено, что у больных СД типа 2, даже при отсутствии АГ, наблюдается увеличение массы левого желудочка, обусловленное гипертрофией кардиомиоцитов и ростом интерстициального компонента. В условиях сочетания СД типа 2 с АГ, присоединение гемодинамического фактора может привести к изменению геометрии ЛЖ, то есть к его ремоделированию и развитию диастолической дисфункции [5, 83, 109, 163]. Результаты многих исследований свидетельствуют о значительном влиянии ремоделирования сердца на прогноз в отношении становления и прогрессирования ХСН, возникновения аритмий, а также сердечно – сосудистой смертности [62, 83, 213]. Выявлено, что гипертрофические типы ремоделирования являются прогностически неблагоприятными в отношении ЖЭВГ, наджелудочковых аритмий (в том числе пароксизмальной ФП) у больных СД в сочетании с АГ. Суправентрикулярные НСР преобладают у

больных СД в сочетании с АГ в отличие от больных без СД. ЖЭ встречается с равной частотой у пациентов с СД и СД в сочетании с АГ [83].

1.5. Влияние патологии желудочно-кишечного тракта на развитие нарушений сердечного ритма

Показано, что в постменопаузе увеличивается частота хронического гастрита, наблюдается большая выраженность атрофического процесса слизистой оболочки желудка, также увеличивается частота ЖКБ, холестатических гепатитов и циррозов печени. Язвенная болезнь у женщин (в 80% - язва луковицы ДПК) в климактерии протекает несколько мягче, чем в молодом возрасте, эндоскопически выявляются рубцово-язвенные деформации, стенозирование антрального отдела желудка [107].

Взаимодействие между ЖКТ и ССС представляет несомненный интерес. Близость расположения с сердцем, общность иннервации способны при переполнении желудка, патологии пищевода по типу висцеро-висцеральных рефлексов провоцировать аритмии, имитировать ИБС. Патология верхнего отдела ЖКТ может приводить к функциональным расстройствам ССС, возникающим опосредованно через ВНС. Большинство клинических проявлений вегето-сосудистой дистонии, включая изменения синусового ритма и отчасти эктопические аритмии, зависит от дисбаланса вегетативных влияний. При патологии ЖКТ наблюдается повышение тонуса парасимпатической нервной системы, совпадающее с обострениями хронических заболеваний внутренних органов (ЖКБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь) [46, 105].

Заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности гастродуоденальной зоны, могут приводить к дисбалансу ВНС и нарушению электрофизиологических свойств прежде всего сино-атриальной зоны, синусового узла и предсердий, что приводит к повышению автоматизма эктопических очагов и появлению тахикардий преимущественно по механизму микроцентри. По данным исследований, у 80% таких пациентов выявляются изменения функционального состояния синусового узла и проводящей системы

сердца. Органическая несостоятельность синусового узла выявлялась в 20% случаев при эрозивном гастрите, в меньшей степени при язвенной болезни ДПК, дуодено-гастральном рефлюксе (ДГР), при язве желудка парасимпатическое угнетение синусового узла встречалось в 11% случаев. Изменения функции атриовентрикулярного соединения встречаются у таких пациентов реже, они возникают либо за счет парасимпатического его угнетения при язвенном или эрозивном поражении слизистой оболочки желудка, либо за счет органического изменения у пациентов с атрофическим гастритом, при рубцовых изменениях ДПК [105].

Эктопические нарушения ритма сердца (преимущественно суправентрикулярная экстрасистолия) более чем в 50% случаев встречаются при наличии атрофического или эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка, эрозивного и катарального дуоденита, ДГР. ЖЭ чаще выявляется у больных с язвенной болезнью ДПК, катаральным бульбитом [105].

Пароксизмальные тахиаритмии (пароксизмальная мерцательная аритмия, предсердная и атриовентрикулярная-узловая реэнтри тахикардии) чаще регистрируются (55%) при эрозивном, атрофическом гастритах, катаральном дуодените, язвенной болезни ДПК, рубцовых изменениях ДПК, ДГР, реже – при язвенной болезни желудка. В 80% случаев при гастро-дуоденальной патологии выявляется пароксизмальная мерцательная аритмия [105].

Блокады сино-атриальные и атровентрикулярные регистрируются чаще при атрофическом гастрите, язвенной болезни ДПК, чем при эрозивном гастрите и язвенной болезни желудка [105].

По данным исследований при хроническом панкреатите отмечается снижение вольтажа ЭКГ, выявляется экстрасистолическая аритмия [14].

Выявлено, что наличие ГЭРБ ассоциируется с повышенным риском развития фибрилляции предсердий [174]. Кислотный рефлюкс при ГЭРБ индуцирует локальное и системное воспаление, повышение триггерной активности в миокарде и легочных венах, ведет к расстройствам в парасимпатической нервной системе и, как следствие, к риску развития

аритмий [114, 179]. Наличие ГЭРБ увеличивает частоту нарушений внутрижелудочковой проводимости [46]. Можно предположить, что повышенная эктопическая активность у больных ГЭРБ связана с одновременным повышением симпатических и парасимпатических влияний на сердце, что не противоречит литературным данным, так как такие изменения variability сердечного ритма считаются потенциально неблагоприятными. При параллельном суточном мониторинге внутрипищеводного рН и ЭКГ индекс симптома составляет 60–80%, что подтверждает связь между нарушениями сердечного ритма и ГЭРБ. Исходный показатель времени восстановления функции синусового узла при электрофизиологическом исследовании достоверно выше у больных язвенной болезнью, чем при патологии пищевода и кардии [46, 105].

1.6. Факторы риска внезапной смерти

Внезапная смерть (ВС) – естественная кардиальная смерть, неожиданная по характеру и времени даже в случае установленного ранее заболевания сердца, первым проявлением которой служит потеря сознания в пределах 1 часа с момента возникновения симптомов [12, 116]. В проблеме ВС наибольшее значение имеет вопрос об остановке кровообращения, связанной с аритмиями сердца. К внезапной аритмической смерти следует относить смерть, наступившую в течение нескольких минут в случаях, когда на вскрытии не было выявлено несовместимых с жизнью морфологических изменений [12].

Популяционные исследования показали, что факторы риска для ВС в популяции представлены общими факторами риска возникновения ИБС: возраст, семейный анамнез, дислипидемии, АГ, курение, ожирение, сахарный диабет [12, 116, 136]. Частота возникновения ВС в США колеблется от 200 до 450 тысяч случаев ежегодно [116], по данным авторов разных стран, от 0,36 до 1,28 случаев на 1000 населения [12, 55].

По данным эпидемиологических исследований, наиболее часто внезапная остановка кровообращения имеет место у больных ИБС, на долю которой приходится не менее 80% случаев ВС [55]. Остальные 10% внезапной

аритмической смерти связаны с заболеваниями, вызывающими гипертрофию миокарда, миокардитами, алкогольным поражением сердца, пролапсом митрального клапана, синдромами предвозбуждения желудочков и удлиненного интервала QT, кардиомиопатиями, аритмогенной дисплазией миокарда и др. Известно, что ВС может иметь место и у лиц, не имеющих явных признаков органического поражения сердца, являясь следствием так называемой идиопатической фибрилляции желудочков [55, 116, 219].

Наиболее вероятным, хотя и не единственным, непосредственным механизмом ВС при ИБС являются нарушения ритма, а именно - желудочковая тахикардия (75-80%) [194]. По данным амбулаторного холтеровского мониторирования ЭКГ, в момент наступления ВС последняя, как правило, обусловлена фибрилляцией желудочков и трансформирующимися в нее желудочковыми аритмиями (примерно 80% случаев) и реже - брадиаритмиями, переходящими в асистолию сердца. Редким механизмом внезапной остановки кровообращения является электромеханическая диссоциация сердца [55, 116].

По данным исследований, число случаев ВС больше у мужчин по сравнению с женщинами молодого и среднего возраста вследствие защитного влияния эстрогенов от развития коронарного атеросклероза до наступления менопаузы [116, 218, 221]. Риск коронарных событий в постменопаузе увеличивается, пропорционально этому и увеличивается риск ВС [116, 198].

У женщин по сравнению с мужчинами ВС чаще возникает при отсутствии ИБС в анамнезе. Желудочковая экстрасистолия без признаков ИБС увеличивает риск ВС только у женщин [91].

Помимо угрожающих аритмий известны и другие факторы риска ВС. Важнейшим из них считается снижение сократительности левого желудочка, которое имеет самостоятельное прогностическое значение. Наличие ХСН является важным аритмогенным фактором и маркером риска внезапной аритмической смерти у больных ИБС [55, 63, 84, 116].

Большое число клинических исследований показывает, что, как симптомная, так и безболевого ишемия миокарда являются информативным

маркером риска ВС больных различными формами ИБС. Ишемия миокарда, электрическая нестабильность и дисфункция левого желудочка составляют так называемый треугольник риска внезапной смерти больных ИБС [116].

Помимо указанных, известны другие факторы риска ВС, в частности, нарушение вегетативной регуляции сердца с преобладанием симпатической активности. Важнейшим маркером этого состояния служит снижение variability синусового ритма, а также увеличение продолжительности и дисперсии интервала QT [82, 116, 122]. Снижение variability ритма и удлинение интервала QT считаются дополнительными показателями электрической нестабильности миокарда. Одним из факторов риска ВС считается наличие выраженной ГЛЖ [61].

При определении подходов к профилактике внезапной аритмической смерти существенное значение имеет вопрос об аритмиях, непосредственно предшествующих и трансформирующихся в фибрилляцию и асистолию желудочков. Эти аритмии обозначаются как "угрожающие". Длительное мониторирование ЭКГ показало, что как в стационарных условиях у больных ИМ, так и у амбулаторных пациентов, фибрилляции желудочков чаще всего предшествуют пароксизмы ЖТ с постепенным учащением ритма, переходящие в трепетание желудочков. Желудочковые аритмии и короткие пароксизмы ЖТ могут протекать бессимптомно или с жалобами на усиленное сердцебиение и головокружение. Эти НСР могут встречаться как у лиц без сердечной патологии, так и с заболеваниями сердца. В 1-3 % случаев при обследовании лиц в возрасте от 20 до 30 лет без патологии сердца выявляют желудочковые аритмии, в том числе ЖТ. У лиц в возрасте от 60 до 85 лет число таких аритмий возрастает до 11%. У больных возможно развитие нескольких тысяч ЖЭ, у здоровых лиц – в пределах сотни. К сожалению, и у здоровых лиц, и у больных эти аритмии могут вызывать механизмы повторного входа волны возбуждения, что может привести к развитию фатальных аритмий и ВС [86, 87, 116].

Частыми предвестниками фибрилляции желудочков являются: 1) полиморфные ЖЭ – III класс по Лауну, которые связывают с асимметричной

рефрактерностью ткани и триггерным механизмом. Они могут вызывать очень серьезные нарушения ритма вплоть до желудочковой фибрилляции; 2) повторяющиеся ЖЭ (парные, «пробежки» из трех и более комплексов) – IV класс по Лауну. Наибольшее значение в плане угрозы развития фатальных аритмий имеют парные ЖЭ при бигеминии и парные политопные. Появление повторяющихся парных групповых экстрасистол может указывать на ухудшение функции возбудимости сердца; 3) ЖЭ типа "R на T" – V класс по Лауну, могут регистрироваться как у больных, так и у здоровых людей. Ранние экстрасистолы являются неблагоприятной прогностической находкой, однако оценивать их следует вместе с другой информацией о пациенте. Наиболее опасно сочетание указанных видов экстрасистол. Поэтому ЖЭ, представляющие собой сочетание III-V-й градаций, следует относить к угрожающим аритмиям. Наличие указанных видов экстрасистол и ЖТ характеризует так называемую электрическую нестабильность миокарда, которая считается одним из важнейших факторов риска ВС. Важно подчеркнуть, что при отсутствии выраженных изменений коронарных артерий и при нормальной сократимости ЛЖ, указанные аритмии не считаются прогностически опасными, хотя факты ВС лиц, у которых при вскрытии не удается выявить патологических изменений коронарных артерий и миокарда, заставляют относиться к этому положению с определенной осторожностью [84, 86, 87].

Выявлено, что у пациентов с ИБС, особенно перенесших ИМ, ЖЭ вне зависимости от ее градации относятся к потенциально злокачественной желудочковой аритмии, а риск ВС характеризуется как существенный. Риск ВС у таких пациентов при наличии ЖЭВГ повышается в 2,5 раза [55]. Имеются данные многоцентровых исследований, согласно которым риск смерти от аритмий начинает увеличиваться даже при ЖЭ более 1 в час. У 70-86% больных ИБС ЖЭ могут быть выявлены при длительном мониторинге [47].

По данным исследований, почти треть больных, у которых причиной смерти была ИБС, умерла внезапно. При этом вероятность ВС не имела прямой связи с тяжестью заболевания: большинство внезапно умерших страдали стенокардией невысокого функционального класса (I-II ФК) или не имели приступов стенокардии в течение последних 6-18 мес наблюдения, менее трети из них ранее перенесли ИМ. Желудочковые нарушения ритма в анамнезе имелись у половины из внезапно умерших больных [47].

1.7. Подходы к лечению нарушений сердечного ритма

1.7.1. Общие принципы лечения аритмий

На сегодняшний день существуют следующие подходы к лечению аритмий пациентов: 1-й – ведение пациента с отсутствием органического поражения сердца (аритмия у практически здорового человека) и 2-й – у больного регистрируется наличие органического поражения сердца (перенесенный ИМ, порок сердца, кардиопатия, ГЛЖ). По данным исследований выявлено, что лечение антиаритмическими препаратами (ААП) 1 класса (пропафенон, аллапинин), особенно при органическом поражении сердца, увеличивает смертность в 2-3 раза. Проаритмогенный эффект может наблюдаться практически у всех ААП в 8-10 % случаев [54]. Опыт последних лет показал, что препараты 1 класса не увеличивают продолжительности жизни и при некоторых назначениях (например, при ЖЭ) могут быть даже опасными. Напротив, амиодарон (3 класс) увеличивает выживаемость, а препараты 2 класса (бета-блокаторы) успешно используются в лечении ИБС и увеличивают продолжительность жизни после перенесенного ИМ. Поэтому наметились тенденции перехода от использования препаратов 1 класса к препаратам 2 и 3 классов. Бета-блокаторы положительно влияют на отдаленный прогноз и являются препаратами выбора у больных с ЖЭ, протекающими бессимптомно [54]. Терапия ЖЭВГ кардиоселективными бета-блокаторами снижает риск ВС на 40 – 55% [55].

Клиническое значение суправентрикулярной экстрасистолии (СЭ) зависит от фона, на котором они возникают. Часто их фиксируют у абсолютно здоровых людей. Кофеин, курение, эмоциональный стресс, алкогольная интоксикация могут спровоцировать или усугубить имеющиеся СЭ. Однако они часто возникают при ИБС, пороках сердца, ХСН, электролитных расстройствах. Больным без клинических проявлений не требуется никакого лечения. Если СЭ имеют клинические проявления, в первую очередь следует использовать бета-блокаторы. Эффективность терапии дигоксином, а также ритмозамедляющими антагонистами кальция не доказана. Особое внимание надо уделить СЭ, которые провоцируют развитие ФП, ТП, реентри тахиаритмий, редко – желудочковых нарушений ритма. Эффективны в подавлении СЭ оказались препараты 1А класса (новокаинамид, хинидин, дизопирамид), однако в последнее время их для постоянного приема рекомендовать нельзя в связи с резким преобладанием риска их применения по сравнению с возможной пользой. Данных по использованию 1С класса (пропафенон, аллапинин, этализин) недостаточно. Таким образом, остаются бета-блокаторы и амиодарон [54, 99].

Выявлено, что у пациентов с аритмиями отмечается высокая частота психоэмоциональных расстройств [21, 54, 142, 199]. Поэтому у пациентов с первичными аритмиями (без органического поражения сердца) лечение можно начать с анксиолитиков и антидепрессантов [54, 65].

Таким образом, ААП могут быть назначены больным без органической патологии сердца при плохой субъективной переносимости аритмий и желательно после предварительной оценки эмоционального статуса. В качестве начальной терапии могут быть использованы бета-блокаторы. В случаях, когда аритмия возникает на фоне органического поражения сердца и (или) сопровождается гемодинамическими нарушениями, то препаратами выбора являются бета-блокаторы и амиодарон [54, 116].

Считается, что наличие ЖЭ в количестве, равном или превышающем 10% от всех зарегистрированных комплексов за период холтеровского

мониторирования, влияет на гемодинамику. Такую экстрасистолию необходимо лечить. Однако при значительно меньшем количестве экстрасистол также может потребоваться антиаритмическая терапия из – за субъективных жалоб пациента [86].

Терапия считается эффективной, если достигается: а) полное подавление ЖЭ 4Б и 5 градации по Лауну; б) подавление ЖЭ 4А градации по Лауну на 90%; в) подавление общего числа ЖЭ на 50% или уменьшение более чем на 50 % количества часов, в течение которых регистрировалась II градация ЖЭ. За аритмогенный эффект принимается: а) увеличение ЖЭ 4Б градации по Лауну в 10 раз; б) увеличение общего числа ЖЭ в 4 раза [84, 86, 87, 99].

1.7.2. Использование небиволола в лечении экстрасистолии

Небиволол – высокоселективный блокатор β_1 – адренорецепторов, который обладает модулирующим действием в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией [133, 161, 170, 206].

Результаты исследования SENIORS показали, что добавление к терапии ХСН небиволола позволяет снизить общую смертность и госпитализацию вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений [137]. Выявлено, что небиволол целесообразно назначать всем пациентам с ХСН, имеющим систолическую и диастолическую дисфункции [6, 56, 147]. Выявлено, что небиволол снижает частоту и выраженность приступов стенокардии, уменьшает количество и продолжительность эпизодов БИМ, улучшает реологические свойства крови и тромбоцитарный гомеостаз [6, 56, 72]. В исследовании SENIORS через 6 недель монотерапии небивололом пациентов с АГ было отмечено снижение систолического и диастолического АД, ЧСС, а также снижение уровня ТГ на 13%, ОХС – на 8%, причем у пациентов с сопутствующим СД это снижение было еще более выраженным: ТГ – на 18% и ОХС – на 9%; у пациентов с СД было отмечено снижение показателя тощаковой глюкозы на 16% [37, 88, 89, 94]. Также небиволол снижает индекс

массы миокарда ЛЖ и уменьшает толщину интима-медиа в сонной и плечевой артериях [56, 97].

Применение небиволола при ССЗ, сочетающихся с СД, оправдано с патогенетической точки зрения. Индукция небивололом NO обуславливает периферическую вазодилатацию и повышение утилизации глюкозы периферическими мышцами, что ведет к снижению ИР сосудов и тканей [6, 56, 72]. В исследовании с участием больных СД 2 типа с мягкой АГ лечение небивололом не ухудшило компенсацию углеводного обмена; произошло достоверное снижение уровня ТГ – ключевого компонента диабетической дислипидемии [39, 56, 137, 228]. В сравнении с ателололом, небиволол увеличивает концентрации гидропероксидов в ЛПНП и плазме, δ – изопростанов, окисленных ЛПНП, повышает чувствительность ЛПНП к окислению, то есть обладает антиокислительными свойствами [187, 189].

Результаты проводимых ранее исследований показали, что небиволол уменьшает среднюю ЧСС и количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол [56].

1.7.3. Омега – 3 полиненасыщенные кислоты (Омакор)

В организме человека жирные кислоты (ЖК) состоят из цепи углеродных атомов в количестве ≥ 16 . Они могут находиться в свободном состоянии – малые количества в клетках и тканях, в плазме крови в комплексе с альбумином, или входить в состав липидов. Выделяют насыщенные ЖК, где все атомы углерода соединены одинарными ковалентными связями, остальные 2 связи замещены атомами водорода; мононенасыщенные ЖК, которые имеют одну двойную связь, и полиненасыщенные ЖК (ПНЖК), имеющие несколько двойных связей. ПНЖК различаются по месту расположения первой двойной связи от концевой метильной группы и обозначаются как $\omega - 3$ или $n - 3$ (двойная связь у 3 – го атома углерода) и как $\omega - 6$ или $n - 6$ (двойная связь у 6 – го атома углерода). Омега – 3 ПНЖК включают в себя α – линоленовую, эйкозопентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты [40, 78].

Внимание исследователей к жирнокислотному составу потребляемого с пищей жира было впервые привлечено в середине 70 – х годов прошлого века, когда в эпидемиологических исследованиях была показана низкая распространенность заболеваний, связанных с атеросклерозом, у эскимосов Гренландии и в 10 раз меньшая их смертность от инфаркта миокарда, чем у жителей Дании и Северной Америки, несмотря на то, что потребление жира и холестерина у всех популяций было одинаково высоким. Разница была в составе ЖК. У датчан потребление НЖК и $\omega - 6$ ПНЖК было в 2 раза выше, чем у эскимосов. Эскимосы потребляли в 5 – 10 раз больше длинноцепочечных $\omega - 3$ ПНЖК: ЭПК и ДГК. Этими ПНЖК богат планктон, которым питаются рыбы, а те являются кормом морских животных – основным продуктом питания эскимосов. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования подтвердили потенциально антиатерогенный эффект $\omega - 3$ ПНЖК [78].

Ряд ПНЖК не могут быть синтезированы в организме человека. Основная $\omega - 6$ ПНЖК растительных жиров (подсолнечного, кукурузного, соевого масел) – линолевая кислота является незаменимой. В организме человека она подвергается пролонгации и десатурации с образованием арахидоновой кислоты, которая дает начало образованию тромбоксана, простагландинов и лейкотриенов, играющих важную роль регуляторов тромбообразования и воспаления, усугубляя эти процессы [40, 78, 151].

Другой незаменимой для организма человека ПНЖК является $\alpha -$ линоленовая кислота ($\omega - 3$). Она образуется в зеленых листьях и водорослях из линолевой кислоты ($\omega - 6$). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла содержат значительные количества $\alpha -$ линоленовой кислоты. В организме животных и человека $\alpha -$ линоленовая кислота может превращаться в длинноцепочечные $\omega - 3$ ПНЖК: ЭПК и ДГК, большая роль которых в регуляции уровня липидов, тромбообразовании, вазодилатации, воспаления хорошо известна [7, 40]. ЭПК и ДГК содержатся в большом количестве в планктоне и, соответственно, в рыбе и мясе морских животных. Некоторые

наземные растения: мхи, лишайники (ягель) и папоротники, мясо диких животных, поедающих такие растения, содержат $\omega - 3$ ПНЖК, включая ЭПК и ДГК. Синтез длинноцепочечных $\omega - 3$ ПНЖК у человека происходит очень медленно, а при старении и некоторых болезнях полностью теряется способность синтезировать ЭПК и ДГК из α - линоленовой кислоты, потребляемой с пищей. Необходимо учитывать, что $\omega - 3$ и $\omega - 6$ ПНЖК конкурируют в реакциях за ферменты: десатуразы и элонгазы. Поэтому значительное количество $\omega - 6$ ПНЖК, потребляемых с растительными маслами, нарушает образование ЭПК и ДГК из α - линоленовой кислоты [40, 78, 151].

Влияние $\omega - 3$ ПНЖК на липиды плазмы крови.

Во - первых, $\omega - 3$ ПНЖК уменьшают синтез в печени ТГ и аполипопротеина В. Во - вторых, $\omega - 3$ ПНЖК увеличивают удаление из кровотока ЛПОНП (предшественники ЛПНП) печенью и периферическими тканями; в - третьих, увеличивают экскрецию желчных кислот - продуктов катаболизма холестерина с кишечным содержимым [7, 40, 78, 145, 151].

Влияние $\omega - 3$ ПНЖК на метаболизм и функцию эйкозаноидов и лейкотриенов. При потреблении $\omega - 3$ ЭПК и ДГК они конкурируют с $\omega - 6$ арахидоновой кислотой (АК) в ряде метаболических превращений эйкозаноидов: ингибируют синтез АК из линолевой кислоты; конкурируют с АК за замещение молекулы ПНЖК во 2 позиции фосфолипидов (ФЛ) клеточных мембран; конкурируют с АК как субстрат реакции с участием фермента циклооксигеназы, ингибируя продукцию тромбогенного ТХ А₂; из ЭПК синтезируется простагландин I₃, который содействует вазодилатации. Результатом изменения баланса между АК и $\omega - 3$ ПНЖК в сторону ЭПК и ДГК является увеличение вазодилатации и уменьшение агрегации тромбоцитов [7, 40, 78, 151].

Превращения $\omega - 3$ ПНЖК с участием 5 - липооксигеназы вмешиваются в состав другого класса эйкозаноидов, лейкотриенов - модуляторов воспаления. АК в составе ФЛ клеточных мембран является предшественником

лейкотриенов серии 4, которые служат мощными хемоаттрактантами циркулирующих в кровотоке лейкоцитов и моноцитов. Лейкотриены серии 4 в сосудистой стенке способствуют воспалительным и иммунным реакциям. ЭПК вытесняет АК из ФЛ клеточных мембран сосудистой стенки и ингибирует продукцию лейкотриена В4. Из ЭПК образуется небольшое количество лейкотриена В5, который менее активен, чем В4, и конкурирует с ним за связывание с рецепторами, приводя таким образом к противовоспалительному эффекту [40, 78, 151, 205].

Влияние ω – 3 ПНЖК на развитие аритмий. В настоящее время известно, что ω – 3 ПНЖК – ЭПК и ДГК, защищают кардиомиоциты от возникновения и распространения ЖТ, которая может привести к остановке сердца и ВС. Этот защитный эффект ω – 3 ПНЖК зависит от уникальной их способности стабилизировать электрически сократительную функцию миокарда, иными словами, ω – 3 ПНЖК уменьшают чувствительность миокарда к аритмогенным влияниям на клеточном уровне [40, 131, 158, 205, 209].

Результаты проведенных исследований позволяют прийти к следующему заключению: антиаритмогенное действие ω – 3 ПНЖК проявляют в форме свободных ЖК благодаря специфическому ингибированию трансмембранных ионных каналов, другие ЖК таким эффектом не обладают; в основном, ω – 3 ПНЖК влияют на натриевые каналы, но калиевые и кальциевые каналы могут быть также местом действия ω – 3 ПНЖК [40, 78, 131, 151, 158, 205].

Первичный эффект ω – 3 ПНЖК на мембранный канал заключается в продлении его инактивированного состояния. А после экспозиции ω – 3 ПНЖК с кардиомиоцитом увеличивается порог деполяризации. Возможно, это достигается расположением молекулы ω – 3 ПНЖК на ключевом месте, соседствующем с трансмембранным каналом. Предполагается, что ориентация ω – 3 ПНЖК в клеточной мембране такова, что отрицательно заряженный карбоксильный конец ее молекулы находится вблизи положительно заряженной области α – субъединицы ионного канала [40, 78, 196, 209].

Ряд исследований показал, что $\omega - 3$ ПНЖК положительно повышают вариабельность сердечного ритма, что может быть одним из физиологических механизмов снижения ВС [40, 158, 205, 210].

При использовании $\omega - 3$ ПНЖК в кардиологии встает вопрос об их источниках и дозировках. При использовании рыбьего жира в качестве источника ЭПК и ДГК надо учитывать, что рыбий жир помимо ЭПК и ДГК содержит много $\omega - 6$ ПНЖК, которые могут конкурировать с $\omega - 3$ ПНЖК в метаболических реакциях и значимо нивелировать положительные эффекты последних. В настоящее время Омакор – первый и единственный в мире концентрированный препарат высокоочищенных $\omega - 3$ ПНЖК с высоким содержанием ЭПК и ДГК. В многоцентровом, открытом, рандомизированном, контролируемом исследовании GISSI [40, 162] пациенты сравнительно недавно перенесшие острый инфаркт миокарда принимали омакор в дозе 1000 мг в сутки, снижение риска смертности от всех причин, несмертельных ИМ и мозгового инсульта составило 15 – 16 %, а снижение риска смертности от ССЗ плюс несмертельные ИМ и мозговой инсульт – 20 – 21 % по сравнению с контрольной группой. Наибольшим было снижение риска ВС – 45 % [78, 146].

По данным исследований, у больных с ЖЭ назначение $\omega - 3$ ПНЖК продемонстрировало антиаритмический эффект [101, 158, 205]. На фоне приема концентрата $\omega - 3$ ПНЖК у 44% больных количество ЖЭ уменьшилось на $\geq 70\%$; в контрольной группе, получавшей подсолнечное масло, - только у 15% больных [101].

Добавление к терапии $\omega - 3$ ПНЖК уменьшает число эпизодов фибрилляции предсердий и время их купирования [33].

В ряде работ при изучении взаимосвязи между потреблением с пищей $\omega - 3$ ПНЖК и ССЗ, проведенных в разных когортах населения, было обнаружено их значимое участие в профилактике ВС [40, 78, 128, 159].

Таким образом, в дозе 2 – 4 г/сутки $\omega - 3$ ПНЖК оказывают положительное действие на тромбогенез, иммунные процессы, воспаление,

тонус сосудов; снижают гипертриглицеридемию; в дозе 1 г/сутки – оказывают антиаритмогенное действие [40, 78, 158, 205].

1.8. Качество жизни, когнитивная функция и тревожно – депрессивные расстройства у женщин с НСР в постменопаузе

Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [64]. Объективная информация о качестве жизни дает реальную возможность поиска путей повышения эффективности лечения, а также позволяет врачу осуществлять постоянный мониторинг течения болезни и при необходимости проводить коррекцию лечения [64, 71].

По данным различных авторов, качество жизни женщин в климактерическом периоде может быть снижено [127, 138, 141, 157, 188, 200].

По данным исследований, пациенты с различными НСР имеют низкое качество жизни [35, 89, 123, 152, 183]. Наиболее выраженное влияние на качество жизни больных с ФП оказывают симптомы аритмии и те ограничения в повседневной жизни, которые они вызывают: ухудшение психоэмоционального состояния и сна пациентов [35, 89].

В исследованиях показано, что экстрасистолия даже при отсутствии существенного влияния на гемодинамику может заметно ухудшить качество жизни больных, при этом ухудшение может усугубиться в зависимости от увеличения числа экстрасистол. Качество жизни у пациентов с экстрасистолией определяется не только тяжестью клинических проявлений основного заболевания, но и такими психологическими характеристиками, как тревога и депрессия [11, 100].

Когнитивные нарушения являются результатом физиологических возрастных изменений в организме. В климактерическом периоде происходят инволютивные процессы во всех органах и тканях организма женщины, связанные со снижением синтеза половых гормонов [2, 30]. Известно, что головной мозг является одним из органов-мишеней для половых гормонов:

эстрогены существенно улучшают когнитивные функции, особенно способность к обучению, кратковременную память и внимание, улучшают мозговое кровообращение, усиливают транспорт и метаболизм глюкозы. Положительную роль в когнитивных функциях играют и андрогены [53].

Изменению когнитивных функций способствуют и различные соматические, неврологические и психические заболевания, что существенно снижает качество жизни, ограничивает работоспособность и социальную активность [53].

Ведущими проблемами климактерического периода являются психологическое состояние и психическое здоровье женщины. В современном обществе молодость ценится выше зрелости, поэтому менопауза как ощутимое доказательство возраста у части женщин вызывает тревожность и депрессию [104, 142, 199, 223]. По данным исследований, тревожно-депрессивные расстройства в климактерическом периоде встречаются у 82,8 – 95,8% женщин и значимо снижают их качество жизни [49].

По данным исследований, 70-80% больных с НСР имеют расстройства нервно-психической сферы, которые чаще проявляются в виде ипохондрического и тревожно-депрессивного синдромов, причем ведущим психотравмирующим фактором является не вид аритмии, а частота приступов, которая впоследствии дополняется фобической, ипохондрической и аффективной симптоматикой, резко ухудшая качество жизни больных. С увеличением частоты возникновения пароксизмальных НСР возникает не только их гемодинамическое, но и психотравмирующее значение, что в целом ведет к астенизации нервно-психической сферы с формированием дезадаптивных форм отношения к болезни и эмоционального реагирования. Выявлено, что чем реже возникают пароксизмы НСР, тем менее выражены расстройства нервно-психической сферы [111].

Ранее проводимые исследования показали, что пациенты с желудочковыми нарушениями ритма преимущественно имели тревожные расстройства, а также снижение показателей качества жизни вследствие

неудовлетворенности пациентами своим физическим состоянием [22]. Пациенты с тахикардиями (суправентрикулярная тахикардия, ФП, ЖТ) имели более низкие показатели качества жизни и более выраженные тревожно-депрессивные расстройства [50].

1.9. Заключение

Таким образом, у женщин в постменопаузе отмечается изменение вегетативного контроля сердечной деятельности, развитие АГ, ИБС, ХСН, АО, нарушений углеводного обмена, что может служить основой для формирования нарушений сердечного ритма [8, 15, 34, 69, 93, 214].

Нарушения сердечного ритма в климактерии могут принимать прогностически неблагоприятный и жизнеугрожающий характер и приводить к внезапной коронарной смерти [116, 198, 212].

В настоящее время диагностика и лечение НСР у женщин в постменопаузе оказываются несвоевременными или неадекватными.

В связи с этим актуальной задачей является раннее выявление женщин, относящихся к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти [8, 117].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Проведено обследование женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы на базе кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава. Исследование осуществлялось в три этапа.

I этап. В *одномоментное* исследование на основе добровольного информированного согласия включено 210 женщин в постменопаузе с патологией внутренних органов. Оценена распространённость нарушений сердечного ритма и проводимости, ишемии и ассоциированных с ними заболеваний. У 159 пациенток с абдоминальным ожирением оценена частота и структура НСР и проводимости. Для изучения особенностей нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде проведено исследование «случай – контроль».

II этап. Для изучения влияния НСР на качество жизни женщин в постменопаузе проведено *одномоментное* исследование 119 пациенток.

Проведено исследование «случай – контроль» с целью сравнительной оценки качества жизни, когнитивной функции, уровней тревоги и депрессии у женщин с ЖЭВГ и без нее.

III этап. В открытое рандомизированное проспективное исследование на основе добровольного информированного согласия включено 26 женщин с ЖЭВГ в постменопаузе. Проведена сравнительная оценка эффективности терапии ЖЭВГ небивололом и сочетанием небиволола и Омакора.

2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 210 женщин, жительниц г. Екатеринбурга, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы с типичными проявлениями климактерического синдрома (КС). Медиана возраста составила 57,0 лет, (25-й и 75-й процентиля 54,0÷61,0 лет). Медиана длительности менопаузы составила 7,9 лет (25-й и 75-й процентиля 3,0÷12,0 лет).

В обследованной группе 96 женщин (46%) не имели нарушений углеводного обмена, у 41 (20%) выявлена ВГН, у 24 (11%) – НТГ и 49 (23%) – СД 2 типа (рис. 2.2.1).

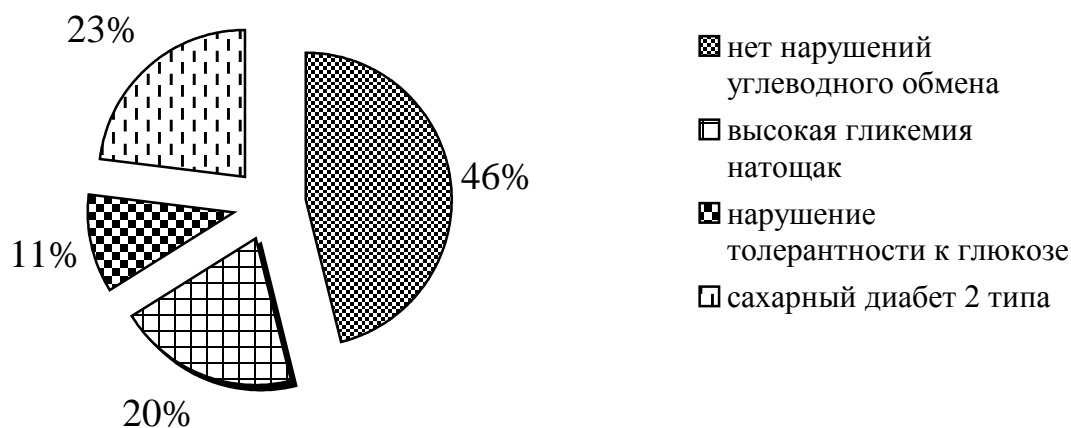


Рис. 2.2.1. Частота нарушений углеводного обмена у женщин в постменопаузе
 Метаболический синдром выявлен у 111 (52,9%) пациенток.

АГ диагностирована у 113 женщин (54%), ИБС — у 106 (51%), ХСН — у 133 (63%) (рис. 2.2.2). ИМ встречался у 10 (4,8%) человек в анамнезе, инсульт — у 13 (6,2%) человек в анамнезе.

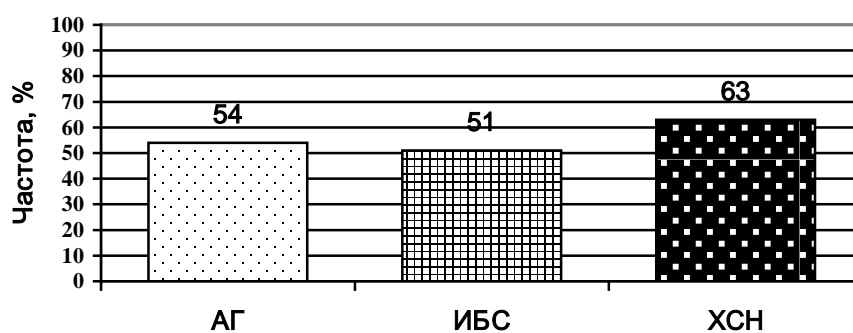


Рис. 2.2.2. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в
 постменопаузе

Снижение минеральной плотности кости (МПК) выявлено у 55 участницы исследования (26,2 %), из которых остеопения встречалась у 37 женщин (17,6 %), а остеопороз у 18 человек (8,6 %) (рис. 2.2.3).

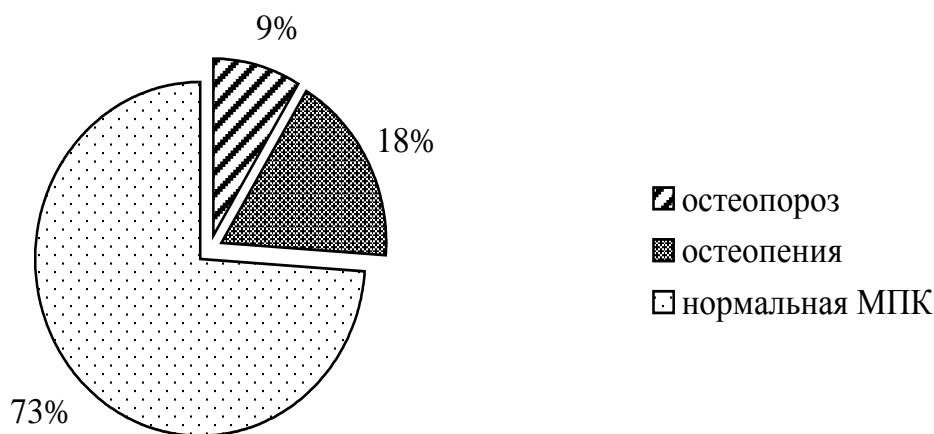


Рис. 2.2.3. Состояние минеральной плотности кости у женщин в климактерии

Остеоартроз имели 180 (85,7%) женщин, в том числе гонартроз – 149 (71%) человек, коксартроз – 110 (52,4%), узелковую форму остеоартроза суставов кистей – 114 (54,3%), полиостеоартроз – 61 (29,0%) человек.

Увеличение щитовидной железы выявлено у 144 (68,6%) женщин (1 степени – 26 чел., 2 степени – 114 чел., 3 степени – 4 чел.), аутоиммунный тиреоидит имели 34 (16,2%) пациентки, тиреоидэктомию – 13 (6,2%) человек, гипотиреоз выявлен у 42 (20%) женщин.

Язвенную болезнь имели 23 (11%) пациентки, ГЭРБ – 47 (22,4%), хронический холецистит – 129 (61,4%) женщин, ЖКБ – 60 (28,6%), перенесенную холецистэктомию – 32 (15,2%), хронический панкреатит – 82 (39,0%) человека (рис. 2.2.4). На момент обследования у пациенток не было обострения патологии желудочно-кишечного тракта.

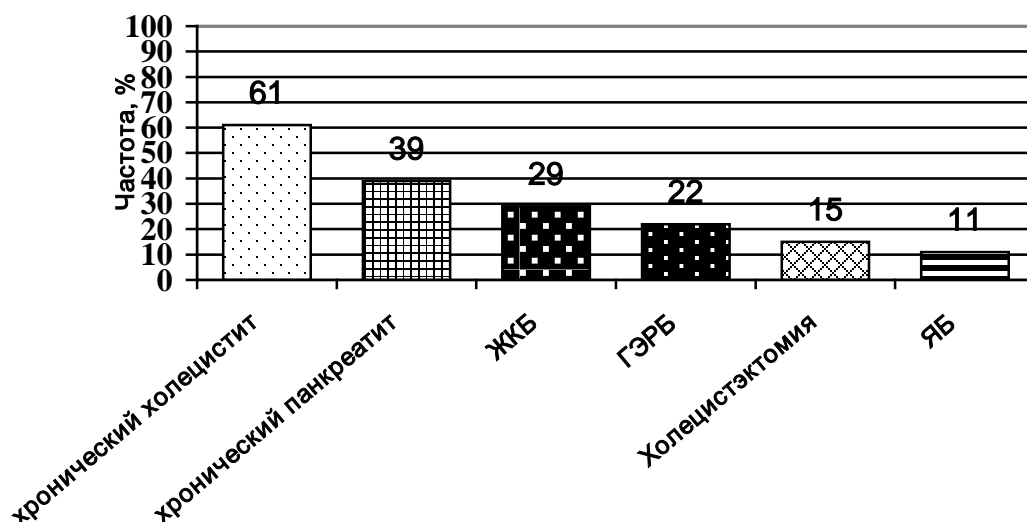


Рис. 2.2.4. Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у женщин в постменопаузе

При обследовании у всех пациенток выявлен средней тяжести, либо тяжелый КС, медиана ММИ составила 33,0 балла (25 – й и 75 – й процентиля 26,0÷43,0 балла).

Всем пациенткам проведено холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «ASTEL LTD Cardio DM – 3» в течение 24 часов. Анализировали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие нарушений ритма и проводимости, наличие депрессии сегмента ST; длительность интервала QT, учитывали записи дневников пациенток с указанием характера физической нагрузки в течение дня, субъективных жалоб [2, 87]. Для унификации оценки желудочковых нарушений ритма использовалась классификация Lown – Wolf: 0 класс – отсутствие экстрасистол, 1 класс – монотопные экстрасистолы (менее 30 в час), 2 класс – монотопные экстрасистолы (более 30 в час), 3 класс – политопные экстрасистолы, 4А класс – парные экстрасистолы, 4Б – 3 и более последовательных экстрасистол, 5 класс – ранние экстрасистолы «R на T» [181]. Желудочковые аритмии высоких градаций (3 – 5 классов) расценивались как прогностически неблагоприятные [84, 86, 87]. Синусовую тахикардию определяли при ЧСС более 100 в минуту,

синусовую брадикардию – при ЧСС менее 60 в минуту в покое [2, 87]. За пароксизм суправентрикулярной тахикардии принимали три и более последовательных наджелудочковых комплексов с ЧСС от 100 и более сокращений в минуту. Желудочковую тахикардию диагностировали при наличии трех и более последовательных желудочковых комплексов [2, 86, 87]. Отбор пациенток для холтеровского мониторирования ЭКГ проводился вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб на боли в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца.

Обследование включало унифицированный сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, измерение АД, массы тела, роста, с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ = вес (кг)/рост (м²)): ИМТ <18,5 кг/м² - дефицит массы тела; ИМТ = 18,5-24,99 кг/м² - норма; ИМТ = 25-29,99 кг/м² - избыточная масса тела; ИМТ = 30,0-34,99 кг/м² – ожирение I степени; ИМТ = 35,0-39,99 кг/м² - ожирение II степени; ИМТ = $\geq 40,0$ – ожирение III степени [225]. ОТ измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ОТ <80 см. – низкий риск развития ССЗ (отсутствие АО), ≥ 80 <88 см. - в два раза увеличенная вероятность развития ССЗ (средней степени выраженности АО), ≥ 88 см. – в четыре раза увеличенная вероятность ССЗ (выраженное АО) [165]. ОБ измеряли в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку, и вычисление отношения ОТ/ОБ [164]. У женщин отношение ОТ/ОБ >0,81 соответствует абдоминальному ожирению [15].

Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью ММИ [37, 38]. Выделяли три группы симптомов: нейровегетативные, обменно-эндокринные, психоэмоциональные. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов выражали по 4-х балльной системе (от 0 до 3 баллов). Число баллов в каждой группе суммируют – получают ММИ. Для нейровегетативных нарушений значение ММИ до 10 баллов – отсутствие проявлений КС; 11-20 баллов – легкую степень; 21-30 –

среднюю; 31 и более – тяжелую степень выраженности. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивались однотипно. Индекс, равный 0 - отсутствие нарушений, 1-7 баллов – легкие нарушения, 8-14 баллов – средние, 15 баллов и более – тяжелое проявление КС.

Диагноз АГ ставился согласно Национальным клиническим рекомендациям ВНОК [24].

Диагностика АГ включала:

- повторные измерения АД; АД измерялось в положении пациентки, сидя в удобном положении, рука на столе, манжета накладывалась на плечо на уровне сердца, нижний край ее на 2 см. выше локтевого сгиба. АД измерялось в покое после 5-минутного отдыха. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений, с интервалом не менее минуты; при разнице ≥ 5 мм.рт.ст. производилось одно дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принималось среднее из двух последних измерений;
- сбор анамнеза;
- физикальное обследование (осмотр, пальпация, аускультация, антропометрические показатели);
- лабораторно-инструментальные методы исследования для уточнения поражения органов мишеней: электрокардиография, эхокардиография, уровень креатинина в сыворотке крови, экскрецию альбумина с мочой.

Диагностика стабильной стенокардии проводилась согласно Национальным клиническим рекомендациям ВНОК [27]. Клинический диагноз типичной стенокардии ставился на основании опроса пациентки и сбора анамнеза:

- загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности;

- возникает при физической нагрузке или эмоциональном стрессе;
- проходит в покое или после приема нитроглицерина;

Атипичная стенокардия:

- два из вышеперечисленных признаков;

Несердечная боль:

- один или ни одного из вышеперечисленных признаков.

Физикального обследования (осмотр, пальпация, аускультация), лабораторных данных. В сомнительных случаях для подтверждения или исключения диагноза использовали инструментальные методы обследования: электрокардиография, велоэргометрия, эхокардиография, коронарная ангиография.

ХСН диагностировалась на основании Национальных клинических рекомендаций ВНОК [28]. Диагноз ХСН ставился при наличии: характерных симптомов или жалоб пациентки (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, сердцебиение, кашель, отеков лодыжек, ортопноэ); данные физикального обследования: хрипы, периферические отеки, тахикардия, набухание яремной вены, гепатомегалия, ритм галопа, кардиомегалия. В сомнительных случаях для подтверждения или исключения диагноза проводили: тест шестиминутной ходьбы, электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию.

Регистрировали наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда.

Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании критериев АТР III (Adult Treatment Panel) 2001 (США) [156, 172] при наличии 3-х любых ниже перечисленных факторов:

- АО (ОТ ≥ 88 см)
- Триглицериды $\geq 1,69$ ммоль/л
- ХС ЛПВП $\leq 1,29$ ммоль/л

- АД $\geq 130/85$ мм.рт.ст.
- Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л

С целью диагностики нарушений углеводного обмена проводили пероральный двухчасовой глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г глюкозы (растворенной в 300 мл воды; выпить в течение 3—5 мин) согласно классификации ВОЗ 1999 г. [229]. Цельная капиллярная кровь норма: натощак 3,3-5,5 ммоль/л, через 2 часа после теста $< 7,8$ ммоль/л. ВГН: натощак 5,6- $< 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л, НТГ: натощак $< 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после теста 7,8-11,1 ммоль/л, СД 2 типа: натощак 6,1 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой 11,1 ммоль/л. Глюкозу определяли методом глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакцией на приборе «Accu-Chek Active», фирмы Roche, при использовании тест-полосок «Accu-Chek Active», чувствительность метода 0,6 ммоль/л. Уровень ИРИ [192] в плазме крови определяли иммуноферментным анализом на приборе «Anthos 2020», с использованием тест системы «Insulin DSL-10-1600», чувствительность метода 0,25 мкЕД/мл. Гиперинсулинемию (ГИ) определяли при значениях ИРИ ≥ 12 мкЕД/мл. [90]. Для оценки ИР использовалась гомеостатическая модель D. Matthews «The Homeostatic Model Assessment-НОМА» индекс НОМА (индекс НОМА = глюкоза \times ИРИ / 22,5, ИР при индексе более 2,77) [168].

Для диагностики нарушений липидного обмена пациенткам проводилось определение уровня ОХС ферментативным методом, холестерина ЛПВП ферментативным прямым способом, ТГ ферментативным, колориметрическим методом на анализаторе «Cobas Integra», фирмы Roche: ОХС – с помощью тест-системы «Roche Chol-2», ХС ЛПВП – «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ – «Roche». Уровень холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридвальда [160]. КА рассчитывали по формуле КА = ОХС/ЛПВП. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания. [23].

Уровень магния и кальция в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом. Дефицит магния диагностировали при снижении концентрации магния сыворотки крови ниже 1 ммоль/л [18].

Мочевую кислоту (МК) определяли спектрофотометрическим методом на приборе «Clima MC-15 RAL Technica para el Laboratorio, S.A.».

Определяли уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП) иммунохимическим методом на анализаторе Abbot AxSYM [28], тиреотропного гормона (ТТГ) иммунохимическим методом на анализаторе Abbot АХУМ. Лабораторные исследования проводили на базе лаборатории медицинского центра «Диагностика-2000» г. Екатеринбурга.

Гипотиреоз диагностировали при значениях ТТГ более 3,8 мМЕ/л [51]. Диагноз аутоиммунного тиреоидита выставлялся на основании консультативного заключения эндокринолога после выполнения всей программы обследования [68]. Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполнялось на аппарате «Acuson Aspen» (Siemens).

Хронический холецистит, ЖКБ, хронический панкреатит, ГЭРБ и язвенная болезнь диагностировались на основании анамнеза, характерных клинических симптомов, лабораторных и инструментальных данных [41, 67, 79, 144].

Диагностику когнитивных нарушений проводили с помощью разработанной Нью-Йоркским университетом шкалы MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса), являющейся общепринятым стандартом скрининга когнитивных нарушений. Задания, включенные в эту шкалу, оценивают память, ориентировку, счет и конструктивный праксис. В каждом из заданий один правильный ответ оценивается в один балл. Данная шкала предполагает результат от 0 до 30 баллов, соответствующий степени когнитивных расстройств. Чем больше балл, тем лучше когнитивные функции. Критерии оценки MMSE: 28-30 – нет когнитивных нарушений, 24-27 – легкие (преддементные) когнитивные

нарушения, 20-23 – деменция легкой степени выраженности, 11-19 – деменция умеренной степени выраженности, 0-10 – тяжелая деменция [182, 216].

Качество жизни оценивали с помощью русской версии опросника «The MOS 36-item Short-Form Health Survey» (SF-36). Опросник состоит из 36 вопросов и включает 8 шкал. Ответы на вопросы выражены в баллах от 0 до 100. Большое количество баллов соответствует более высокому уровню качества жизни [4, 64].

Шкала ФФ – физического функционирования – определяет возможность выполнения физических нагрузок: минимальной – возможность самообслуживания (способность больного самостоятельно умыться, одеться), максимальной – способность свободного выполнения всех видов физической активности (длительная ходьба, бег, занятия спортом) без ограничений. Это прямой критерий: чем выше показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он может выполнить.

Шкала РФФ – ролевого физического функционирования – определяет способность к исполнению типичной для специфического возраста, социальной принадлежности определенной деятельности (ходьба на работу, сама работа, ведение домашнего хозяйства). Низкая физическая роль оценивается при возникновении проблем в работе или любой другой ежедневной привычной нагрузке из-за состояния здоровья. У лиц с высокой физической ролью проблем в выполнении ежедневной работы не возникает. Это обратный критерий: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, проблем со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.

Шкала Б – боли – выясняется значение физической боли, которая может ограничивать обычную активность больного. Локализация боли значения не имеет. Во внимание принимается как головная, так и зубная боль и боль любой другой локализации. Шкала боли предполагает возникновение очень сильного и продолжительного болевого синдрома, который не может сказаться на качественной оценке жизни. Это обратный критерий: чем выше показатель, тем

меньше, по мнению респондента, болевые ощущения вмешиваются в его повседневную деятельность.

Шкала ОЗ – общего здоровья – оценивает субъективное восприятие предшествующего и настоящего состояния здоровья и позволяет определить его перспективы. Наименьшее значение шкалы соответствует либо оценке состояния здоровья как «плохого», либо указывает на возможность того, что состояние здоровья ухудшится. Максимальное значение шкалы соответствует личному убеждению пациента о прекрасном состоянии здоровья. Это прямой критерий: чем выше показатель, тем лучше воспринимает респондент свое здоровье в целом.

Шкала Ж – жизнеспособности – оценивает ощущение внутренней энергии, отсутствие усталости, желание выполнять энергичные действия. Это прямой критерий: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает свой жизненный тонус, т.е. больше времени он ощущает себя бодрым и полным сил.

Шкала СФ – социального функционирования – отражает способность развиваться, полноценно общаться с родственниками, друзьями, семьей, возможность адекватного профессионального общения. По данной шкале можно определить как максимальное препятствие для нормальной социальной активности, обусловленное физическими или эмоциональными проблемами, так и максимальную социальную активность без физических или эмоциональных проблем. Это прямой критерий: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает уровень своих социальных связей.

Шкала РЭФ – ролевого эмоционального функционирования – отражает эмоциональный статус больного, влияние эмоций на повседневные занятия, взаимоотношения с окружающими. Оценивается наличие или отсутствие затруднений, связанных с работой и другой привычной активностью в результате возникновения эмоциональных проблем. Это обратный критерий: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, его эмоциональное состояние вмешивается в повседневную деятельность.

Шкала ПЗ – психологического здоровья – отражает наличие невротизации, склонность к депрессивным состояниям, ощущения счастья, умиротворенности и душевного спокойствия. Это прямой критерий: чем выше показатель, тем лучше настроение у респондента, т.е. он больше времени чувствует себя спокойным и умиротворенным [4, 64].

Остеоартроз (ОА) коленных и тазобедренных суставов диагностировали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации при наличии клинических и рентгенологических признаков достоверного ОА [103, 167].

Функциональные ограничения в суставах оценивали с помощью альгофункционального индекса Лекена (M. Lequesne). Индекс Лекена учитывает симптомы, а также затруднения, возникающие в повседневной жизни из-за ОА. Градации ответов: просто – 0, с трудом – 1, невозможно – 2. Тяжесть ОА: 1 – 4 – слабая, 5 – 7 – средняя, 8 – 10 – выраженная, 11 – 12 – значительно выраженная, более 12 – резко выраженная [103].

Наличие депрессии верифицировали согласно диагностическим критериям Международной Классификации Болезней 10-пересмотра (МКБ-10) [45, 60]. Для оценки динамики депрессивной симптоматики у пациенток использовали опросник депрессии Бека (BDI) [119] и опросник тревоги и депрессии (HADS). Бланки шкал пациентки заполняли самостоятельно, без строгого ограничения по длительности заполнения.

Опросник депрессии Бека – субъективная шкала, разработанная для оценки тяжести депрессивного синдрома, выраженности отдельных симптомов, его составляющих, и изменения тяжести состояния в результате терапии [119]. Опросник включает 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям или симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3

(максимальная выраженность симптома). Исследование по валидации выполнено авторами опросника [126].

Для интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям (от 0 до 63). В оригинальном исследовании Beck A.T. с соавт. установлено соотношение между суммарным показателем (\pm стандартное отклонение) и согласованной экспертной оценкой тяжести депрессии:

11 \pm 8 – «отсутствие депрессии»;

19 \pm 10 – «легкая депрессия»;

26 \pm 10 – «умеренная депрессия»;

30 \pm 10 – «тяжелая депрессия».

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) относится к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара и амбулаторных больных [230], бланк шкалы выдается для самостоятельного заполнения пациентке. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: «тревога» (нечетные пункты 1-13) и «депрессия» (четные пункты 2-14). Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяют 3 области его значений:

1. 0-7 – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
2. 8-10 – «субклинически выраженная тревога/депрессия»;
3. 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Шкала валидизирована, адаптация для использования в отечественной популяции произведена Дробижевым М. Ю. в 1993 году [94].

Диагностика состояния МПК дистального отдела предплечья проводилась с помощью периферической двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате «DTH 200» (Дания). Оценку МПК

проводили согласно рекомендациям ВОЗ. Количественно МПК выражалась в виде T-критерия (отношение фактической МПК данной пациентки к пиковой костной плотности здоровых женщин в возрасте 25-30 лет), рассчитываемого в процентах и выражаемого в стандартных отклонениях (σ). Изменения от $1,0\sigma$ до $-1,0\sigma$ по T-критерию расценивались как норма, от $-1,1\sigma$ до $-2,5\sigma$ - как остеопения, а менее $-2,5\sigma$ - как остеопороз (по классификации ВОЗ) [85, 126, 193].

Изменения показателей липидного спектра крови: женщинам рекомендовали ограничение жиров животного происхождения до 10% от общей калорийности, употребление большего количества свежих овощей и фруктов, расширение физической активности в зависимости от возраста и сопутствующей патологии, прекращение курения. Гиполипидемическая терапия проводилась ингибиторами фермента ГМК-КоА редуктазы (статины), либо фибратами [23].

Женщинам с АГ рекомендовали мероприятия по изменению образа жизни: отказ от курения, снижение массы тела (если необходимо), ограничение в рационе жиров, увеличение растительной пищи, расширение физических нагрузок, снижение потребления поваренной соли до 5 граммов в сутки. С целью медикаментозной терапии АГ использовали различные классы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, β -блокаторы, агонисты II-имидазолиновых рецепторов, антагонисты кальция [24].

Пациентки с ИБС и ХСН получали индивидуальные рекомендации по допустимой физической нагрузке, питанию, отказу от курения, медикаментозной терапии в соответствии с «Национальными рекомендациями...» [27, 28].

При выявлении нарушений углеводного обмена давали рекомендации по снижению и контролю за массой тела (если необходимо), питанию [20]. При наличии сахарного диабета 2 типа назначали метформин в суточной дозе от 500

до 2000 мг в сутки. [20]. При необходимости требовалась консультация эндокринолога.

Если был установлен диагноз дефицит магния, то рекомендовали диету с включением минеральной воды, обогащенной магнием, круп, морепродуктов, употребление в сыром виде свежих фруктов, овощей, орехов и зеленолистных растений, назначали препараты магния в рекомендуемых дозах в течение двух месяцев и более [18].

Женщинам с ОА рекомендовали мероприятия по изменению образа жизни: снижение массы тела (если необходимо), физические нагрузки, применение специальных приспособлений (повязок, наколенников, трости) и медикаментозной терапии [43].

2.3. Методы математической обработки материала

Полученные при обследовании результаты и наблюдения больных данные заносились в компьютерную базу, созданную в системе управления базами данных «Paradox 5,0» (Borland Inc., USA). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программных продуктов «Statistica for Windows 5,0» (Statsoft Inc., USA) [79] и «Биостат» [16].

Использованы методы описательной статистики. Учитывая ненормальный характер распределения, для характеристики групп и различий между ними в каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й и 75-й процентиля, в дальнейших расчетах использовали непараметрические методы статистики:

1. Тест Манна - Уитни - для сравнения различий в парных группах (аналог теста Стьюдента для непараметрических данных).
2. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критериев χ^2 (df – число степеней свободы), Фишера.

Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

3. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали в четырёхпольных таблицах с помощью программы «WinPEPI». Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0.

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Частота и структура нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин в постменопаузе

НСР и проводимости выявлены у 209 (99,5%) пациенток. Ишемия миокарда диагностирована у 36 (17,1%) женщин. СЭ встречалась у 185 (88,1%) пациенток, в том числе парная – у 61 (29,0%), групповая – 26 (12,4%), политопная – 15 (7,1%), суправентрикулярная тригеминия – 4 (1,9%), R на T – 1 (0,5%). ЖЭ обнаружена у 113 (53,8%) женщин, градация по Lown – Wolf составила: 0 – 98 человек (46,7%), 1 – 60 (28,6%), 2 – 7 (3,3%), 3 – 29 (13,8%), 4 – 14 (6,7%), 5 – 2 (0,95%). 16 (7,6%) женщин имели желудочковую бигеминию, 14 (6,7%) - тригеминию и 2 (0,9%) желудочковую квадригеминию.

Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (СВТ) выявлялись у 40 (19,0%) женщин, 3 (1,4%) человека имели пароксизмы ФП, 3 (1,4%) - пароксизмы ЖТ, 2 (0,9%) - периоды асистолии. Постоянная форма ФП определялась у 2 (0,9%) пациенток.

Блокады синоатриальные (С/А) и атриовентрикулярные (А/В) выявлены у 19 (9,1%) женщин: С/А блокада 1 степени – 1 (0,5%), С/А блокада 2 степени преходящая – 4 (1,9%), С/А блокада 3 степени преходящая – 1 (0,5%); А/В блокада 1 степени – 4 (1,9%), преходящие А/В блокада 1 степени – 6 (2,9%) и А/В блокада 2 степени (тип Мебитц 1) – 3 (1,4%).

Блокады ножек пучка Гиса выявлены у 7 (3,3%) пациенток: полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) – 3 (1,4%), полная блокада правой

ножки пучка Гиса (ПНПГ) – 1 (0,5%), переходящая блокада ЛНПГ – 2 (0,9%), переходящая блокада ПНПГ – 1 (0,5%).

Синусовая тахикардия (СТ) отмечалась у 107 (50,9%) пациенток, синусовая брадикардия (СБ) — у 50 (23,8%), синусовая аритмия — у 7 (3,3%) женщин. Ускоренный предсердный ритм выявлен у 7 (3,3%) человек, миграция водителя ритма – 5 (2,4%), синдром слабости синусового узла – 1 (0,5%) (рис. 3.1.1).

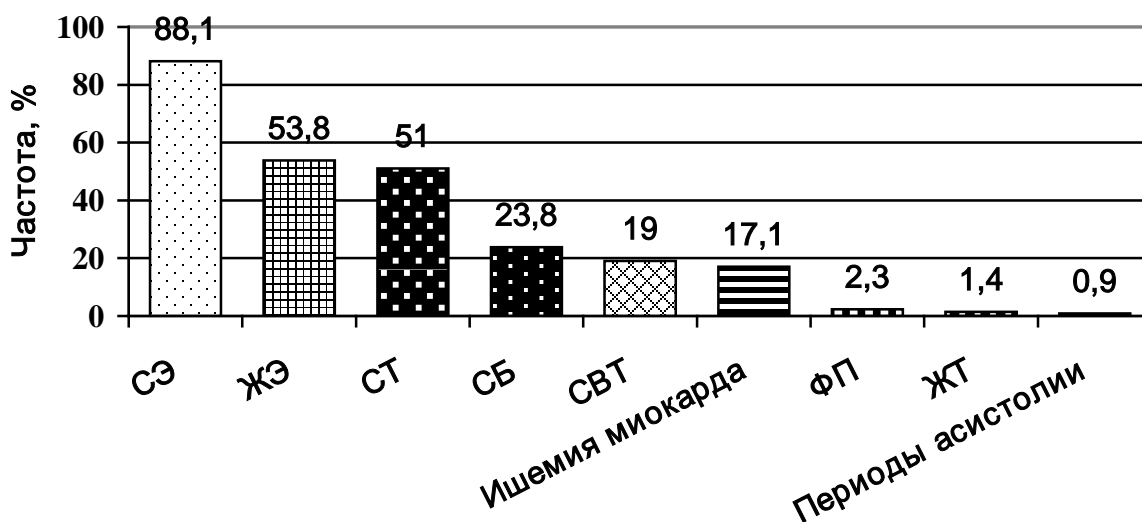


Рис. 3.1.1. Частота ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма у женщин в климактерии

Каждая пятая пациентка имела ишемию миокарда, причем у 1/3 пациенток выявлена безболевая форма. В 4,7% случаев определялись прогностически неблагоприятные нарушения ритма, такие как ФП, ЖТ, периоды асистолии. У 21,5% женщин выявлен потенциально высокий риск возникновения ЖТ (пациентки с ЖЭВГ), и, следовательно, риск ВС.

3.2. Взаимосвязь желудочковой экстрасистолии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией желудочно-кишечного тракта у женщин в климактерии

У пациенток с ИБС ($\chi^2=11,902$, $df=1$, $p=0,000$) и ХСН ($\chi^2=9,862$, $df=1$, $p=0,002$) значительно чаще встречалась ЖЭ. Вероятность развития ЖЭ при наличии

ИБС повышалась в 2,75 раза, при ХСН – в 2,6 раза, после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, инсульт) в 3,3 раза ($\chi^2=5,756$, $df=1$, $p=0,016$), в частности после перенесенного ИМ – в 8 раз ($\chi^2=4,110$, $df=1$, $p=0,043$) (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Отношение шансов развития ЖЭ при ССЗ у женщин в климактерии

Заболевания	ОШ (ДИ 95%)
АГ	0,86 (0,35÷2,14)
ИБС	2,75 (1,57÷4,83)
ХСН	2,60 (1,46÷4,63)
ИМ	8,03 (1,03÷66,8)
ИМ+инсульт	3,29 (1,05÷10,34)

На частоту развития ЖЭ не оказывали влияния: язвенная болезнь (ЯБ), хронический холецистит, ЖКБ, холецистэктомия, гипотиреоз. Выявлено, что ЖЭ чаще встречалась у пациенток с хроническим панкреатитом и ГЭРБ (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2

Отношение шансов развития ЖЭ при сопутствующей патологии

Заболевания	ОШ (ДИ 95%)	P
Язвенная болезнь	1,13 (0,47÷2,71)	0,956
Хронический холецистит	1,33 (0,77÷2,33)	0,380
ЖКБ	0,89 (0,49÷1,61)	0,810
Холецистэктомия	0,97 (0,46÷2,06)	0,914
Хронический панкреатит	1,90 (1,08÷3,36)	0,036
Гипотиреоз	1,70 (0,85÷3,46)	0,177
ГЭРБ	2,16 (1,09÷4,29)	0,039

Выявлено, что у пациенток с метаболическим синдромом достоверно чаще встречалась парная ЖЭ ($\chi^2=4,333$, $df=1$, $p=0,037$), групповая ЖЭ ($\chi^2=5,163$, $df=1$, $p=0,023$) и желудочковая бигеминия ($\chi^2=4,438$, $df=1$, $p=0,035$). При наличии МС шансы развития парной ЖЭ возрастали в 5,3 раза (95% ДИ 1,2 ÷

24,7), групповой ЖЭ в 5,9 раза (95% ДИ 1,3÷26,9), желудочковой бигеминии в 4,2 раза (95% ДИ 1,2÷15,4).

Синусовая тахикардия чаще выявлялась при наличии ХСН ($\chi^2=7,046$, $df=1$, $p=0,008$), хронического холецистита ($\chi^2=4,202$, $df=1$, $p=0,040$).

3.3. Влияние нарушений углеводного обмена на нарушения сердечного ритма у женщин в климактерическом периоде

При анализе влияния расстройств углеводного обмена выявлено, что пациентки с НТГ и СД 2 типа имели достоверно большую частоту ЖЭ в целом – 64% женщин ($\chi^2=4,403$, $df=1$, $p=0,036$), одиночной ЖЭ – 63% ($\chi^2=4,029$, $df=1$, $p=0,045$), ЖЭВГ – 31,5% ($\chi^2=5,864$, $df=1$, $p=0,015$), в частности большую частоту политопной ЖЭ (ПЖЭ) – 24,7% ($\chi^2=4,994$, $df=1$, $p=0,025$), а следовательно, более высокий риск ВС (рис. 3.3.1). Пациентки с ВГН из анализа были исключены.

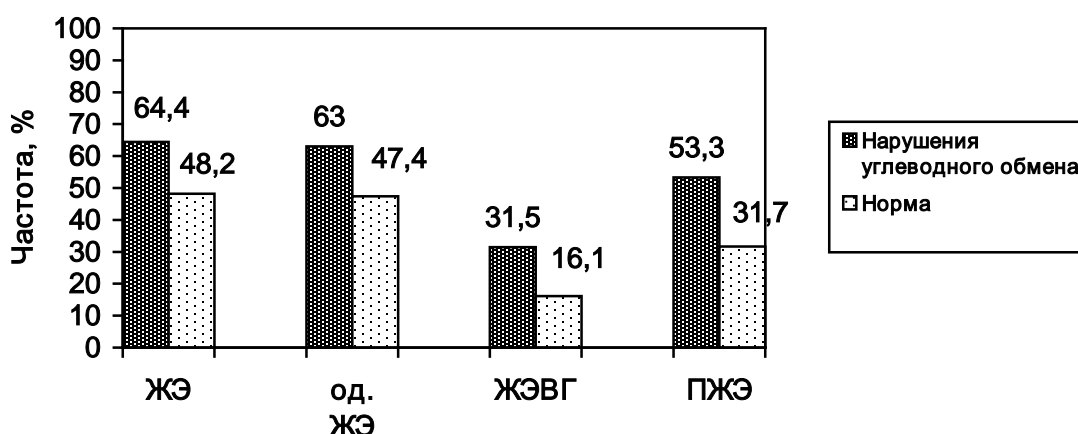


Рис. 3.3.1 Частота желудочковой экстрасистолии у пациенток с нарушениями углеводного обмена в климактерии

Примечание:

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

од. ЖЭ – одиночная ЖЭ

ПЖЭ – политопная желудочковая экстрасистолия

ЖЭВГ – желудочковая экстрасистолия высоких градаций

Шансы развития ЖЭ у женщин с нарушениями углеводного обмена возрастали в 1,9 раз, одиночной ЖЭ – 1,8 раза, ЖЭВГ – 2,4 раза, ПЖЭ – 2,5 раза (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2

Отношение шансов развития нарушений сердечного ритма и ишемии миокарда у женщин в климактерии с нарушениями углеводного обмена

Нарушения ритма	ОШ (95%ДИ)
Желудочковая экстрасистолия	1,94 (1,08÷3,48)
Одиночная желудочковая экстрасистолия	1,80 (1,05÷3,38)
ЖЭВГ	2,40 (1,23÷4,71)
Политопная желудочковая экстрасистолия	2,48 (1,17÷5,21)
Суправентрикулярная экстрасистолия	0,64 (0,28÷1,49)
СВТ	0,77 (0,36÷1,61)
Синусовая тахикардия	0,83 (0,47÷1,47)
Ишемия миокарда	0,93 (0,43÷1,98)

Следовательно, повышенный риск развития ЖЭВГ у женщин в постменопаузе ассоциировался с нарушениями углеводного обмена.

3.4. Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома у женщин с нарушениями сердечного ритма и патологией внутренних органов в постменопаузе

Пациентки с нарушениями углеводного обмена и ЖЭ имели значимо большую массу тела и ИМТ, большую ОТ и отношение ОТ/ОБ, имели более выраженные обменно-эндокринные симптомы КС и ММИ. Не выявлено значимых различий по возрасту, длительности менопаузы, росту, ОБ, по нейровегетативным и психоэмоциональным симптомам КС (таблица 3.4.1).

Также пациентки с нарушениями углеводного обмена и ЖЭ имели более выраженные проявления гонартроза; они не различались по проявлениям

кокситроза, по МПК дистального отдела предплечья, по продолжительности интервала QT, а также по уровням тревоги и депрессии, по уровню когнитивной функции (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1

Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома
(Me, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Группа в целом (n=210)	Группа 1 С нарушениями углеводного обмена (n=73)	Группа 2 Без нарушений углеводного обмена (n=137)	P 1 – 2
Возраст, лет	57,0 (54,0÷61,0)	58,0 (55,0÷62,0)	57,0 (54,0÷61,0)	0,106
Масса тела, кг	77,0 (68,9÷86,0)	80,0 (69,5÷93,7)	76,0 (66,0÷82,0)	0,009
Рост, см	159,0 (155,0÷163,0)	159,0 (154,0÷162,0)	159,0 (156,0÷163,0)	0,227
ИМТ, (кг/м ²)	30,3 (26,9÷34,4)	32,7 (27,8÷35,5)	29,4 (26,2÷32,5)	<0,001
ОТ, (см)	95,0 (86,0÷103,0)	98,0 (90,0÷108,0)	93,0 (85,0÷100,0)	<0,001
ОБ, (см)	109,0 (103,0÷116,0)	109,0 (103,0÷119,0)	109,0 (103,0÷115,0)	0,183
ОТ/ОБ	0,86 (0,82÷0,91)	0,89 (0,84÷0,95)	0,85 (0,81÷0,89)	<0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (11,0÷20,0)	16,0 (13,0÷21,0)	15,5 (10,5÷20,0)	0,286
Обменно – эндокринные симптомы, баллы	8,0 (6,0÷10,0)	9,0 (7,0÷11,5)	7,0 (5,0÷9,0)	<0,001
Психоземotionalные симптомы, баллы	10,0 (6,0÷14,0)	11,0 (8,0÷15,0)	9,5 (6,0÷14,0)	0,072
ММИ, баллы	33,0 (26,0÷43,0)	35,0 (30,0÷47,0)	32,0 (24,0÷42,0)	0,008
T-критерий лучевой кости	-0,3 (-1,3÷0,6)	-0,6 (-1,8÷0,6)	-0,3 (-1,3÷0,6)	0,431
Оценка функции коленных суставов по шкале Лекен	4 (0÷9)	6 (2÷10)	2 (0÷8)	0,011
Оценка функции тазобедренных суставов по	1 (0÷7)	1 (0÷9)	1 (0÷7)	0,586

шкале Лекен				
Интервал QT, мс	400 (360÷400)	380 (340÷400)	400 (360÷400)	0,809
Уровень тревоги по шкале HADS	7 (5÷10)	8 (6÷10)	7 (4÷10)	0,065
Уровень депрессии по шкале HADS	7 (4÷9)	7 (4÷10)	6 (4÷8)	0,109
Уровень депрессии по шкале Бека	13 (8÷21)	15 (8÷21)	12 (7÷20)	0,186
MMSE, баллы	27 (25÷29)	28 (26÷29)	27 (25÷28)	0,246

3.5. Биохимические показатели у женщин с нарушениями сердечного ритма и патологией внутренних органов в климактерическом периоде

Пациентки с нарушениями углеводного обмена и ЖЭ имели значимо более высокий уровень глюкозы, ИРИ, ТГ, ЛПОНП, более низкие значения уровня ЛПВП, большие значения индекса Нома, имели тенденцию к более высокому уровню МК. Данные пациентки не различались по уровню МК, МНУП, ТТГ, по уровням ОХС, ЛПНП, кальция, магния (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1

Биохимические показатели (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Группа в целом (n=210)	Группа 1 С нарушениями углеводного обмена (n=73)	Группа 2 Без нарушений углеводного обмена (n=137)	P1 – 2
Глюкоза, (ммоль/л)	5,7 (5,2÷6,5)	6,9 (5,7÷8,2)	5,4 (5,0÷5,9)	<0,001
Инсулин, (мкЕд/мл)	9,4 (6,0÷15,2)	13,0 (6,9÷17,1)	7,6 (5,0÷13,8)	0,005
Индекс Нома	2,40 (1,37÷3,80)	3,35 (1,76÷6,21)	1,87 (1,26÷3,17)	0,001
МК, (ммоль/л)	281,0 (223,0÷342,0)	307,3 (262,2÷356,0)	277,0 (216,4÷328,0)	0,053
ОХС, (ммоль/л)	5,9 (5,1÷6,6)	5,9 (5,2÷6,6)	6,0 (5,1÷6,6)	0,713
ХС ЛПВП, (ммоль/л)	1,4 (1,2÷1,7)	1,4 (1,1÷1,6)	1,5 (1,2÷1,7)	0,042
ТГ, (ммоль/л)	1,5 (1,0÷2,0)	1,7 (1,1÷2,6)	1,3 (0,9÷1,8)	0,005
ХС ЛПНП, (ммоль/л)	3,7 (3,0÷4,4)	3,7 (2,8÷4,3)	3,7 (3,1÷4,4)	0,602
ХС ЛПОНП, (ммоль/л)	0,68 (0,43÷0,90)	0,77 (0,49÷1,18)	0,60 (0,43÷0,83)	0,004

КА	3,1 (2,4÷4,0)	3,3 (2,4÷4,3)	2,9 (2,3÷3,8)	0,105
Кальций, (мкмоль/л)	2,3 (2,1÷2,5)	2,3 (2,1÷2,4)	2,3 (2,1÷2,4)	0,979
Магний, (мкмоль/л)	0,87 (0,80÷0,98)	0,86 (0,77÷0,97)	0,88 (0,82÷1,00)	0,206
ТТГ, (мМЕ/л)	1,9 (1,3÷2,9)	1,9 (1,4÷2,9)	1,9 (1,2÷2,8)	0,252
МНУП, (пг/мл)	40,4 (19,9÷75,3)	40,3 (23,7÷61,0)	39,8 (9,4÷81,0)	0,979

Таким образом, нарушения сердечного ритма и проводимости выявлены у 99,5% обследованных, при этом у каждой пятой женщины риск внезапной смерти был высоким.

Повышенный риск развития ЖЭ, ЖЭВГ, ПЖЭ в постменопаузе ассоциировался с нарушениями углеводного обмена. Вероятность развития ЖЭ повышалась при наличии ИБС, ХСН, перенесенных сердечно-сосудистых катастроф, хронического панкреатита и ГЭРБ.

Синусовая тахикардия чаще встречалась при наличии ХСН, хронического холецистита.

3.6. Особенности нарушений сердечного ритма у женщин с абдоминальным ожирением в климактерии

Из 210 пациенток АО выявлено у 159 (75,7%).

Среди пациенток с АО АГ диагностирована у 145 женщин (91,2%), ИБС — у 90 (57%), ХСН — у 112 (70,4%) (рис. 3.6.1).

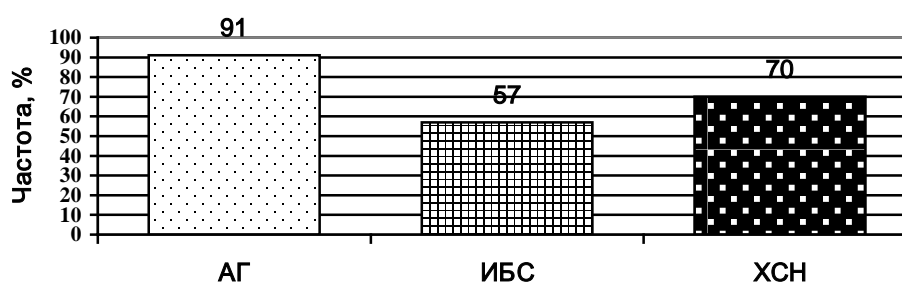


Рис. 3.6.1. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе

НСР и проводимости выявлены у всех пациенток с АО в климактерии. Ишемия миокарда определена у 27 (16,9%) женщин. СЭ встречалась у 142 (89,3%) пациенток, в том числе парная – 47 (29,6%), групповая – 23 (1,9%),

политопная – 11 (6,9%), суправентрикулярная тригеминия – 1 (0,6%), R на T – 1 (0,6%). ЖЭ обнаружена у 93 (58,5%) женщин, градация по Lown – Wolf составила: 0 – 67 (42%) человек, 1 – 51 (32%), 2 – 4 (2,5%), 3 – 22(13,8%), 4 – 14 (8,8%), 5 – 2 (1,3%). В том числе 14 (8,8%) женщин имели желудочковую бигеминию, 10 (6,3%) – тригеминию и 1 (0,6%) – желудочковую квадригеминию.

Пароксизмы СВТ выявлялись у 32 (20,0%) пациенток, 3 (1,9%) человека имели пароксизмы ФП, 3 (1,9%) – пароксизмы ЖТ, 2 (1,3%) – периоды асистолии. Постоянная форма ФП определялась у 2 (1,3%) женщин.

Блокады С/А и А/В выявлены у 16 (9,9%) женщин: С/А блокада 1 степени – 1 (0,6%), С/А блокада 2 степени преходящая – 4 (2,5%), С/А блокада 3 степени преходящая – 1 (0,6%); А/В блокада 1 степени – 3 (1,9%), преходящая А/В блокада 1 степени – 5 (3,0%), преходящая А/В блокада 2 степени (тип Мебитц 1) – 2 (1,3%).

Блокады ножек пучка Гиса выявлены у 6 (3,8%) пациенток: полная блокада ЛНПГ – 2 (1,3%), полная блокада ПНПГ – 1 (0,6%), преходящая блокада ЛНПГ – 2 (1,3%), преходящая блокада ПНПГ – 1 (0,6%).

Синусовая тахикардия отмечалась у 77 (48,4%) пациенток, синусовая брадикардия – у 38 (23,9%), синусовая аритмия – у 5 (3,1%) женщин. Ускоренный предсердный ритм выявлен у 4 (2,5%) человек, миграция водителя ритма – 4 (2,5%), синдром слабости синусового узла – 1 (0,6%) (рис. 3.6.3.).

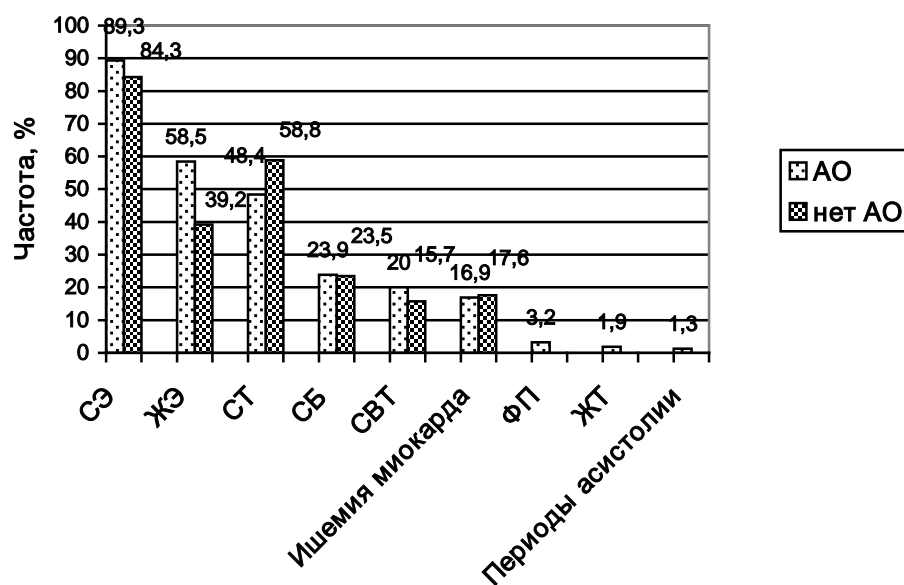


Рис. 3.6.2. Частота нарушений сердечного ритма и ишемии миокарда у женщин с АО в постменопаузе

Каждая пятая пациентка имела ишемию миокарда, причем у 1/3 пациенток выявлена безболевая форма. В 6,4% случаев определялись прогностически неблагоприятные нарушения ритма, такие как ФП, ЖТ, периоды асистолии. 23,9% женщин имели потенциально высокий риск возникновения ЖТ и, следовательно, риск ВС.

Пациентки с АО имели достоверно большую частоту ЖЭ ($\chi^2=5,022$, $df=1$, $p=0,025$). Вероятность развития ЖЭ при наличии АО повышалась в 2,2 раза (таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1

Отношение шансов развития НСР и ишемии миокарда у женщин с АО в постменопаузе

Нарушения ритма	ОШ (95%ДИ)	P
Синусовая тахикардия	0,7 (0,3÷1,2)	0,258
Синусовая брадикардия	1,0 (0,5÷2,1)	0,893
СВТ	1,4 (0,6÷3,2)	0,619
СЭ	1,6 (0,6÷3,8)	0,478
ЖЭ	2,2 (1,1÷4,2)	0,025
ЖЭВГ	1,6 (0,7÷3,8)	0,341
Политопная ЖЭ	1,3 (0,5÷3,2)	0,741
Ишемия миокарда	0,9 (0,4÷2,2)	0,917

У женщин с АО в постменопаузе ЖЭ чаще встречалась при ИБС ($\chi^2=14,830$, $df=1$, $p=0,000$) и ХСН ($\chi^2=7,943$, $df=1$, $p=0,005$). Риск развития ЖЭ при ИБС повышался в 3,8 раза (ОШ 3,8; 95% ДИ: 1,9 – 7,4), при ХСН – в 2,9 раза (ОШ 2,9; 95%ДИ: 1,4 – 5,8).

Выявлено, что суправентрикулярная экстрасистолия ассоциировалась с наличием инсулинорезистентности ($\chi^2=4,644$, $df=1$, $p=0,031$) у женщин с АО в климактерии.

Синусовая тахикардия достоверно чаще встречалась у пациенток с АО в климактерии при наличии ХСН ($\chi^2=11,471$, $df=1$, $p<0,001$), хронического холецистита ($\chi^2=4,452$, $df=1$, $p=0,035$), выявлена тенденция к увеличению частоты СТ при наличии ИБС ($\chi^2=3,796$, $df=1$, $p=0,051$).

Не было выявлено ассоциации ЖЭ с заболеваниями пищеварительной системы: язвенной болезнью ($\chi^2=0,029$, $df=1$, $p=0,864$), ГЭРБ ($\chi^2=3,244$, $df=1$, $p=0,072$), хроническим холециститом ($\chi^2=0,219$, $df=1$, $p=0,640$), желчнокаменной болезнью ($\chi^2=0,646$, $df=1$, $p=0,422$), перенесённой холецистэктомией ($\chi^2=0,000$, $df=1$, $p=0,985$), хроническим панкреатитом ($\chi^2=2,183$, $df=1$, $p=0,140$), а также – с гипотиреозом ($\chi^2=2,776$, $df=1$, $p=0,096$).

Пациентки с АО и ЖЭ имели значимо большую массу тела, возраст, большие ОТ и ОБ, а также отношение ОТ/ОБ, ИМТ, имели более выраженные обменно-эндокринные симптомы КС и ММИ. Не выявлено значимых различий по длительности менопаузы, росту, тяжести нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС (таблица 3.6.2).

Таблица 3.6.2

Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома (Me, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Группа в целом (n=210)	Группа 1 Пациентки с АО (n=159)	Группа 2 Пациентки без АО (n=51)	P 1 – 2
------------	------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---------

Возраст, лет	57,0 (54,0÷61,0)	58,0 (55,0÷61,0)	55,0 (53,0÷59,0)	0,028
Масса тела, кг	77,0 (68,9÷86,0)	78,6 (70,0÷89,0)	70,0 (62,0÷80,0)	<0,001
Рост, см	159,0 (155,0÷163,0)	159,0 (155,0÷163,0)	159,0 (156,0÷163,5)	0,248
ИМТ, (кг/м ²)	30,3 (26,9÷34,4)	31,2 (28,0÷35,2)	26,8 (24,2÷31,1)	<0,001
ОТ, (см)	95,0 (86,0÷103,0)	97,0 (92,0÷106,0)	83,0 (78,0÷88,0)	<0,001
ОБ, (см)	109,0 (103,0÷116,0)	109,0 (104,0÷117,0)	106,0 (100,0÷113,0)	0,028
ОТ/ОБ	0,86 (0,82÷0,91)	0,89 (0,85÷0,93)	0,79 (0,76÷0,81)	<0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (11,0÷20,0)	16,0 (12,0÷21,0)	14,0 (10,0÷20,0)	0,118
Обменно – эндокринные симптомы, баллы	8,0 (6,0÷10,0)	8,0 (6,0÷10,0)	6,0 (5,0÷8,0)	<0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	10,0 (6,0÷14,0)	11,0 (7,0÷15,0)	8,0 (5,0÷14,0)	0,094
ММИ, баллы	33,0 (26,0÷43,0)	34,0 (27,0÷44,0)	29,0 (20,0÷41,0)	0,008
Длительность менопаузы, лет	7,9 (3,0÷12,0)	8,0 (3,7÷14,0)	7,0(2,0÷11,0)	0,065
Т-критерий лучевой кости	-0,3 (-1,3÷0,6)	-0,3 (-1,4÷0,6)	-0,4 (-1,1÷0,4)	0,962
Оценка функции коленных суставов по шкале Лекен	4 (0÷9)	4 (0÷10)	3 (0÷7)	0,223
Оценка функции тазобедренных суставов по шкале Лекен	1 (0÷7)	1 (0÷8)	0 (0÷4)	0,098
Интервал QT, мсек	400 (360÷400)	400 (360÷400)	400 (360÷400)	0,869
Уровень тревоги по шкале HADS	7 (5÷10)	8 (5÷10)	6 (3÷9)	0,023
Уровень депрессии по шкале HADS	7 (4÷9)	7 (4÷9)	6 (3÷8)	0,046
Уровень депрессии по шкале Бека	13 (8÷21)	14 (8÷21)	12 (8÷17)	0,521
MMSE, баллы	28 (26÷29)	27 (25÷28)	27 (26÷29)	0,273

Пациентки с АО и ЖЭ не различались по функциональным проявлениям гонартроза, коксартроза, по МПК дистального отдела предплечья, по продолжительности интервала QT, а также по уровням депрессии по шкале Бека и когнитивной функции. Значимые различия выявлены по уровням тревоги и депрессии по шкале HADS (таблица 3.6.2).

Также у женщин с АО и ЖЭ отмечен более высокий уровень глюкозы, ТГ, ЛПОНП. Данные пациентки не различались по уровню мочевой кислоты, МНУП, ОХС, ЛПВП, ЛПНП, КА, кальция, магния, ТТГ, инсулина, индекса Нома (таблица 3.6.3).

Нарушения сердечного ритма выявлены у всех женщин с АО в постменопаузе, при этом высокий риск внезапной смерти определялся у каждой четвертой пациентки. Повышенный риск развития ЖЭ в постменопаузе ассоциировался с абдоминальным ожирением, наличием ИБС и ХСН.

Таблица 3.6.3

Биохимические показатели (Me, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Группа в целом (n=210)	Группа 1 Пациентки с АО (n=159)	Группа 2 Пациентки без АО (n=51)	P 1 – 2
Глюкоза, (ммоль/л)	5,7 (5,2÷6,5)	5,9 (5,3÷7,0)	5,4 (4,9÷5,8)	<0,001
ИРИ, (мкЕд/мл)	9,4 (6,0÷15,2)	9,9 (5,9÷16,2)	7,1 (6,0÷14,2)	0,441
Индекс Нома	2,40 (1,37÷3,80)	2,46 (1,37÷3,80)	1,79 (1,39÷3,40)	0,384
МНУП, (пг/мл)	40,4 (19,9÷75,3)	42,9 (21,2÷81,1)	26,0 (14,7÷47,0)	0,314
МК, (ммоль/л)	281,0 (223,0÷342,0)	284,9 (230,0÷346,0)	275,8 (212,8÷310,0)	0,153
ОХС, (ммоль/л)	5,9 (5,1÷6,6)	6,1 (5,1÷6,8)	5,8 (5,3÷6,3)	0,471
ХС ЛПВП, (ммоль/л)	1,4 (1,2÷1,7)	1,4 (1,1÷1,7)	1,5 (1,3÷1,7)	0,108
ТГ, (ммоль/л)	1,5 (1,0÷2,0)	1,6 (1,1÷2,2)	1,1 (0,9÷1,8)	0,001
ХС ЛПНП, (ммоль/л)	3,7 (3,0÷4,4)	3,8 (2,9÷4,4)	3,7 (3,2÷4,1)	0,868
ХС ЛПОНП, (ммоль/л)	0,68 (0,43÷0,90)	0,74 (0,48÷1,00)	0,53 (0,39÷0,81)	0,002
КА	3,1 (2,4÷4,0)	3,1 (2,4÷4,2)	2,9 (2,2÷3,7)	0,086
Кальций, (мкмоль/л)	2,3 (2,1÷2,5)	2,3 (2,1÷2,5)	2,3 (2,1÷2,4)	0,383
Магний, (мкмоль/л)	0,87 (0,80÷0,98)	0,88 (0,82÷0,98)	0,87 (0,78÷0,97)	0,744
ТТГ, (мМЕ/л)	1,9 (1,3÷2,9)	1,9 (1,2÷2,8)	2,1 (1,3÷2,9)	0,473

3.7. Сравнительная оценка особенностей нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде

Для решения поставленной задачи нами проведено исследование «случай-контроль», на условиях добровольного информированного согласия

включены 120 женщин. Первую группу составили 60 женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы, медиана возраста 57,0 лет, (25-й и 75-й процентиля 53,5 ÷ 61,0). Медиана длительности менопаузы составила 8,8 лет, (25-й и 75-й процентиля 3,0 ÷ 11,9); во вторую группу включены 60 пациенток в позднем репродуктивном периоде, обратившихся на прием к кардиологу, медиана возраста 44,5 года (25-й и 75-й процентиля 40,0 ÷ 47,0), сравнимые по индексу массы тела.

3.7.1. Структура нарушений сердечного ритма и сопутствующей патологии у женщин в позднем репродуктивном периоде

Пациентки в позднем репродуктивном периоде имели следующую патологию: миокардиодистрофия – 16 (26,7%) человек, железодефицитная анемия – 16 (26,7%), язвенная болезнь 10 (16,7%), хронический холецистит – 14 (23%), ЖКБ – 4 (6,7%), хронический панкреатит – 3 (5%), эрозивный гастрит – 10 (16,7%), эрозивный бульбит – 10 (16,7%), АГ – 40 (66,7%), ХСН – 28 (46,7%), ИБС – 8 (13,3%). Нарушения углеводного обмена выявлены у 7 (11,7%) человек: ВГН – 3 (5,0%) человека, НТГ – 1 (1,7%), СД 2 типа – 3 (5,0%). АО – 19 (31,7%) человек. Гипотиреоз имели 6 (10,0%) человек.

НСР и проводимости выявлены у 52 (86,7%) пациенток. СЭ встречалась у 37 (61,7%) пациенток, в том числе парная – у 3 (5,0%), групповая – 2 (3,3%), политопная – 2 (3,3%), суправентрикулярная тригеминия – 2 (3,3%), суправентрикулярная бигеминия – 2 (3,3%). ЖЭ обнаружена у 20 (33,3%) женщин, градация по Lown – Wolf составила: 0 – 40 человек (66,7%), 1 – 10 (16,7%), 2 – 1 (1,7%), 3 – 1 (1,7%), 4 – 7 (11,7%), 5 – 1 (1,7%). 5 (8,3%) женщин имели желудочковую бигеминию, 5 (8,3%) – желудочковую тригеминию.

Пароксизмы СВТ выявлялись у 8 (13,3%) женщин, 2 (3,3%) человека имели пароксизмы ФП. Постоянная форма ФП определялась у 1 (1,7%) пациентки.

Полная блокада ЛНПГ выявлена у 1 женщины (1,7%). Синусовая тахикардия (СТ) отмечалась у 17 (28,3%) пациенток, синусовая брадикардия (СБ) — у 5 (8,3%). Ускоренный предсердный ритм выявлен у 2 (3,3%) человек.

3.7.2. Сравнительная оценка частоты нарушений сердечного ритма и проводимости, ишемии миокарда у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде

Пациентки в постменопаузе имели большую частоту ишемии миокарда, одиночной и парной СЭ, полиморфной ЖЭ, синусовой тахикардии, синусовой брадикардии, тенденцию к увеличению частоты ЖЭ (рис. 3.7.2.1).

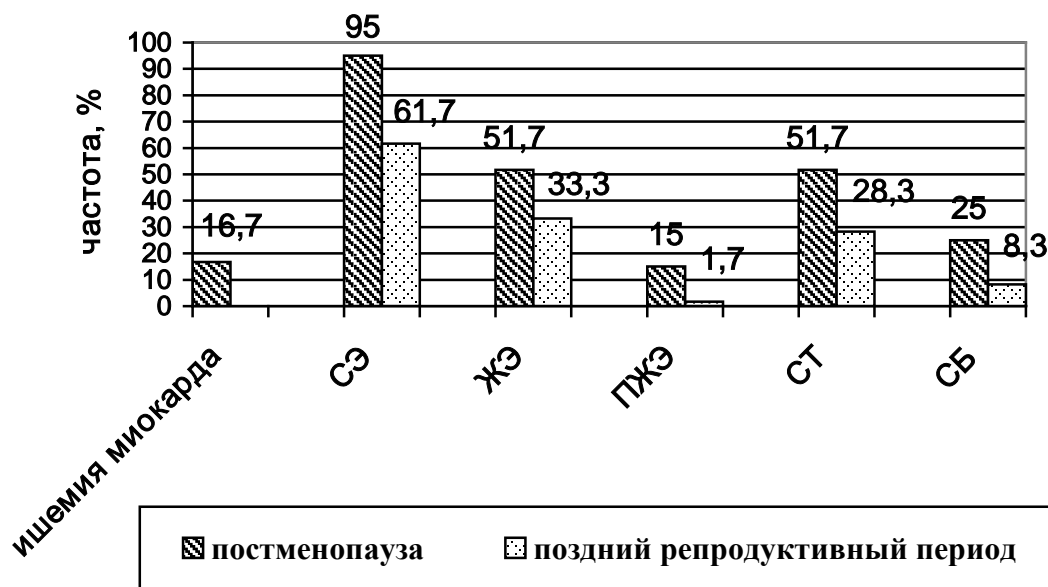


Рис. 3.7.2.1 Частота ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде

Таблица 3.7.2.1

Отношение шансов развития ишемии миокарда и НСР у женщин в постменопаузе

Группы	Климактерий(n=60)	Репродуктивный возраст (n=60)	χ^2	p	ОШ (95%ДИ)
Ишемия миокарда	10 (16,7%)	0	8,836	0,003	не применимо
СЭ одиночная	57 (95,0%)	37 (61,7%)	17,725	<0,001	11,8 (3,3÷42,2)
СЭ парная	18 (30,0%)	3 (5%)	11,313	<0,001	8,1 (2,3÷29,5)
ЖЭ	31 (51,7%)	20 (33,3%)	3,410	0,065	2,1 (1,0÷4,5)
ЖЭ полиморфная	9 (15,0%)	1 (1,7%)	5,345	0,021	10,4 (1,3÷85,0)
Синусовая тахикардия	31 (51,7%)	17 (28,3%)	5,868	0,015	2,7 (1,3÷5,8)
СВТ	11 (18,3%)	8 (13,3%)	0,250	0,617	1,5 (0,5÷3,9)
Синусовая брадикардия	15 (25,0%)	5 (8,3%)	4,860	0,027	3,7 (1,2÷10,9)

Фибрилляция предсердий	0	3 (5,0%)	1,368	0,242	не применимо
ЖЭВГ	11 (18,3%)	7 (11,7%)	0,588	0,443	1,7 (0,6÷4,7)

Шансы развития СЭ у пациенток в постменопаузе возрастали в 11,8 раза, полиморфной ЖЭ – в 2 раза, синусовой тахикардии – в 2,7 раза, синусовой брадикардии – в 3,7 раза (таблица 3.7.2.1).

Выявлено, что у пациенток в позднем репродуктивном периоде синусовая тахикардия чаще встречалась при наличии эрозивного гастрита ($\chi^2=4,202$, $df=1$, $p=0,040$). Не выявлено ассоциации развития НСР с патологией ЖКТ, нарушениями углеводного обмена, со снижением функции щитовидной железы, а также с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

3.7.3. Антропометрические и биохимические показатели у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде

Группы значимо не различались по весу, ИМТ, уровням мочевой кислоты, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, ТТГ, по коэффициенту атерогенности. Значимые различия получены по возрасту, росту, уровням глюкозы и общего холестерина (таблица 3.7.3.1).

Таблица 3.7.3.1

Антропометрические данные и биохимические показатели у женщин в постменопаузе и репродуктивном возрасте (Me, 25-й и 75-й процентиля)

Показатели	Климактерий (n=60)	Репродуктивный возраст (n=60)	p
Возраст, лет	57,0 (53,5÷61,0)	44,5 (40,0÷47,0)	<0,001
Рост, см	159,0 (155,5÷163,5)	164,0 (160,0÷170,0)	0,001
Вес, кг	71,3 (60,5÷78,6)	71,5 (57,5÷89,0)	0,609
ИМТ, кг/м ²	27,6 (23,9÷31,7)	26,8 (21,9÷33,5)	0,563
Мочевая кислота, ммоль/л	271,0 (217,7÷313,8)	341,0 (268,0÷453,5)	0,086
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,9÷6,0)	4,9 (4,5÷5,4)	0,001
ОХС, ммоль/л	6,1 (5,2÷6,5)	5,0 (4,1÷5,8)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2÷1,7)	1,4 (1,1÷1,8)	0,702
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,0÷1,9)	1,3 (1,1÷1,7)	0,545
ЛПНП, ммоль/л	3,85 (3,16÷4,40)	3,60 (2,64÷4,46)	0,582

ЛПОНП, ммоль/л	0,63 (0,45÷0,85)	0,60 (0,50÷0,77)	0,396
КА	3,13 (2,48÷4,17)	3,05 (2,18÷3,85)	0,875
ТТГ, мМЕ/л	1,8 (1,3÷2,8)	1,6 (0,8÷2,2)	0,169

В постменопаузе выявлена большая частота ИБС ($\chi^2=10,700$, $df=1, p=0,001$), по частоте АГ ($\chi^2=2,784$, $df=1, p=0,095$) и ХСН ($\chi^2=0,133$, $df=1, p=0,715$) группы не различались.

Нарушения углеводного обмена (ВГН, НТГ, СД типа 2) значимо чаще встречались у женщин в постменопаузе ($\chi^2=21,710$, $df=1$, $p<0,001$).

Выявлено, что у пациенток в постменопаузе чаще встречался хронический панкреатит, ЖКБ, хронический холецистит, а у пациенток репродуктивного возраста – эрозивный гастрит, эрозивный бульбит, язвенная болезнь.

Таким образом, частота нарушений сердечного ритма и проводимости, а также ишемии миокарда в постменопаузе у пациенток с патологией внутренних органов была выше по сравнению с женщинами в позднем репродуктивном периоде.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ, УРОВНИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИИ

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 119 женщин в климактерии с нарушениями сердечного ритма. Медиана возраста составила 57,5 (25-й и 75-й процентиля 54,0÷ 62,0) лет. Медиана длительности менопаузы составила 9,0 (25-й и 75-й процентиля 5,0÷ 14,4) лет.

4.1. Качество жизни женщин в климактерии с нарушениями сердечного ритма

Пациентки с НСР имели выраженные ограничения по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования, боли, общей оценки здоровья и жизнеспособности (рис. 4.1.1).

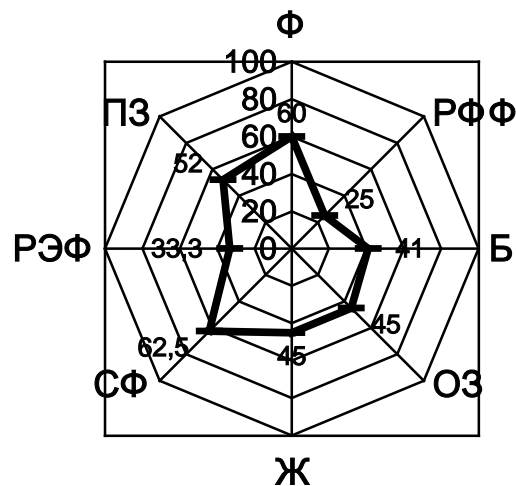


Рис. 4.1.1. Параметры качества жизни женщин с НСР в климактерии

Примечание: субшкалы опросника «SF-36»:

Ф – физическое функционирование
 РФФ – ролевое физическое функционирование
 Б – боль
 ОЗ – общее здоровье
 Ж – жизнеспособность
 СФ – социальное функционирование
 РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование
 ПЗ – психическое здоровье

4.2. Сравнительная оценка качества жизни и когнитивной функции у женщин в постменопаузе с ЖЭВГ и без нее

В исследование по типу случай-контроль на условиях добровольного согласия включены 19 женщин в постменопаузе с ЖЭВГ. Медиана возраста 60 (58÷65) лет. Контрольную группу составили 19 женщин без ЖЭВГ, сравнимые по возрасту.

Таблица 4.2.1

Структура сопутствующей патологии у женщин при наличии или отсутствии ЖЭВГ

Заболевание	ЖЭВГ (n=19)	Отсутствие ЖЭВГ (n=19)	P
АГ	17	15	0,660
ИБС	12	10	0,743
ХСН	16	12	0,269
Гипотиреоз	4	7	0,476
АО	16	15	1,000
Язвенная болезнь	1	0	1,000
Хронический холецистит	12	9	0,515
ЖКБ	8	5	0,495
Хронический панкреатит	7	5	0,728
ГЭРБ	5	3	0,693
НТГ	3	4	1,000
СД 2 типа	7	4	0,476
Остеоартроз	18	1	0,604

Таким образом, исследуемые группы не различались по частоте сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, остеартроза, гипотиреоза, АО, патологии ЖКТ (таблица 4.2.1).

Выявлено, что пациентки с ЖЭВГ имели более выраженные проявления гонартроза и коксартроза, а также достоверное удлинение интервала QT у женщин с ЖЭВГ (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Показатели патологии внутренних органов у женщин
при наличии или отсутствии ЖЭВГ

Показатели	ЖЭВГ (n=19)	Отсутствие ЖЭВГ (n=19)	P
Оценка функции коленных суставов по шкале Лекен	5 (3÷13)	1 (0÷3)	0,002
Оценка функции тазобедренных суставов по шкале Лекен	4 (0÷11)	0 (0÷2)	0,017
Интервал QT, мсек	400 (380÷440)	360 (320÷390)	0,025

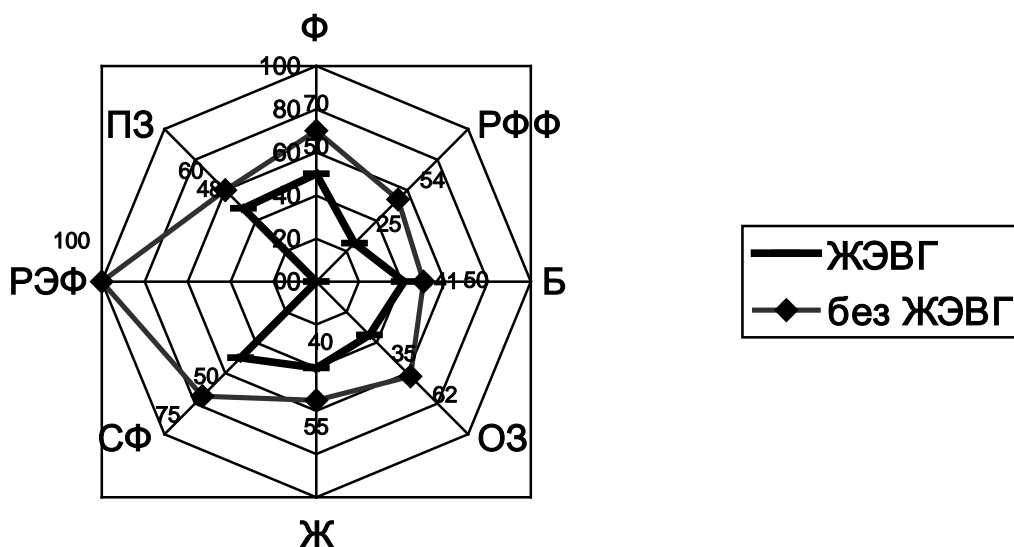


Рис. 4.2.1. Качество жизни женщин в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии высоких градаций

Примечание: субшкалы опросника «SF-36»:
 Ф – физическое функционирование
 РФФ – ролевое физическое функционирование
 Б – боль
 ОЗ – общее здоровье
 Ж – жизнеспособность
 СФ – социальное функционирование
 РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование
 ПЗ – психическое здоровье

Пациентки с ЖЭВГ имели выраженные ограничения по шкале физического функционирования по сравнению с женщинами без ЖЭВГ ($p < 0,001$), а также по шкалам боли ($p = 0,006$), социального функционирования ($p = 0,015$), ролевого эмоционального функционирования ($p < 0,001$), психического здоровья ($p = 0,001$). При этом ролевое физическое функционирование у женщин с ЖЭВГ имело тенденцию к уменьшению ($p = 0,052$). Общая оценка здоровья ($p < 0,001$) и жизнеспособность ($p = 0,003$) были значительно ниже у пациенток с ЖЭВГ (рис. 4.2.1). Таким образом, наличие ЖЭВГ существенно ухудшает качество жизни женщин в климактерии.

Пациентки с ЖЭВГ по шкале MMSE имели тенденцию к когнитивной дисфункции (медиана MMSE 26 (25-й и 75-й процентиля 24÷28), $p = 0,058$).

4.2.1 Сравнительная оценка уровней тревоги и депрессии у женщин в климактерическом периоде с ЖЭВГ и без нее

В исследование по типу случай-контроль на условиях добровольного согласия включены 19 женщин в постменопаузе с ЖЭВГ. Медиана возраста 60 (58÷65) лет. Контрольную группу составили 19 женщин без ЖЭВГ, сравнимые по возрасту.

Таблица 4.2.1.1

Оценка уровней тревоги и депрессии у женщин в климактерии при наличии и отсутствии ЖЭВГ

Показатель	ЖЭВГ (n=19)	Отсутствие ЖЭВГ (n=19)	P
Уровень тревоги по шкале HADS	9 (7÷12)	6 (2÷9)	0,031
Уровень депрессии по шкале HADS	9 (7÷11)	4 (3÷7)	0,001

Уровень депрессии по шкале Бека	16 (12÷25)	10 (4÷15)	0,016
---------------------------------	------------	-----------	-------

Выявлено, что женщины с ЖЭВГ имели повышенные уровни тревоги и депрессии (по шкале HADS), а также более выраженные депрессивные нарушения (по шкале Бека) (таблица 4.2.1.1).

Таким образом, нарушения сердечного ритма ассоциируются с повышенными уровнями тревоги, депрессии и существенным ухудшением качества жизни женщин в климактерии.

**ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
НЕБИВОЛОЛОМ И СОЧЕТАНИЯ НЕБИВОЛОЛА С ОМЕГА-3
ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ (ОМАКОР) У
ЖЕНЩИН С ЖЭВГ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

В открытое рандомизированное проспективное исследование на основе добровольного информированного согласия было включено 27 женщин в постменопаузе с ЖЭВГ. Первая группа – 11 человек получали лечение небивололом (5 мг в сутки), вторая группа – 16 человек получали лечение небивололом (5 мг в сутки) в сочетании с Омакором (1000 мг в сутки). Продолжительность приема препаратов составила 3 месяца.

Контроль эффективности терапии холтеровское мониторирование ЭКГ. Терапия считалась эффективной в следующих случаях: а) полное подавление ЖЭ 3 – 5 градации по Лауну; б) подавление ЖЭВГ на 50% и более.

Таблица 5.1

Структура сопутствующей патологии у женщин первой и второй групп лечения

Заболевание	Небиволол (n=10)	Небиволол+Омакор (n=16)	P 1 – 2
АГ	9	15	1,000
ИБС	6	10	1,000
ХСН	6	11	0,692
ИМ	0	1	не применимо
ОНМК	0	5	не применимо
ВГН	2	1	0,538
НТГ	1	5	0,352
СД 2 типа	5	4	0,234
АО	9	14	1,000
Язвенная болезнь	2	2	0,625
Хронический холецистит	4	12	0,109
ЖКБ	4	4	0,664
Хронический панкреатит	4	8	0,701

ГЭРБ	4	6	1,000
Гипотиреоз	1	3	1,000
Остеоартроз	8	15	0,538
Остеопороз	2	0	Не применимо

Группы не различались по частоте сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, а также по частоте заболеваний опорно-двигательного аппарата (таблица 5.1).

Таблица 5.2

Антропометрические и лабораторные данные, показатели тяжести
климактерического синдрома в исследуемых группах
(Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Небиволол (n=10)	Небиволол+Омакор (n=16)	P 1 – 2
Возраст, лет	59,0 (58,0÷66,0)	59,0 (56,5÷63,5)	0,385
Длительность менопаузы, лет	13,5 (9,0÷18,0)	10,0 (4,4÷17,5)	0,205
Рост, см	160,0 (159,0÷163,0)	158,0 (155,0÷159,8)	0,216
Масса тела, кг	74,5 (69,0÷85,0)	79,3 (70,5÷94,3)	0,673
ИМТ, кг/м ²	28,2 (27,4÷33,2)	31,2 (28,5÷34,5)	0,268
ОТ, см	95,0 (90,0÷103,0)	95,3 (87,0÷108,5)	0,635
ОБ, см	107,5 (104,0÷110,0)	109,0 (106,0÷118,0)	0,353
ОТ/ОБ	0,88 (0,86÷0,89)	0,85 (0,83÷0,92)	0,461
Нейровегетативные симптомы, баллы	18,0 (12,0÷22,0)	16,0 (15,0÷20,0)	0,956
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	8,0 (6,0÷10,0)	9,0 (6,0÷12,0)	0,437
Психоэмоциональные симптомы, баллы	12,0 (6,0÷20,0)	9,0 (5,0÷16,0)	0,657
ММИ, баллы	39,0(29,0÷50,0)	32,0 (25,0÷47,0)	0,760
МК, ммоль/л	336,1 (265,0÷351,1)	262,2 (200,0÷289,0)	0,029
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (5,9÷9,1)	5,7 (5,2÷6,9)	0,046
ОХС, ммоль/л	6,1 (4,2÷6,6)	5,7 (4,6÷6,4)	0,930
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,2÷1,6)	1,4 (1,2÷1,5)	0,925
ТГ, ммоль/л	1,9 (0,9÷2,8)	1,4 (1,0÷1,5)	0,558
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (2,8÷4,3)	3,7 (2,5÷3,9)	0,329
ЛПОНП, ммоль/л	0,84 (0,45÷1,26)	0,63 (0,46÷1,13)	0,558
КА	2,87 (2,46÷3,92)	2,89 (2,15÷3,92)	0,637
ТТГ, мМЕ/л	1,4 (0,8÷1,7)	2,7 (1,8÷3,1)	0,007
Кальций, ммоль/л	2,57 (2,36÷2,72)	2,23 (1,80÷2,46)	0,010
Магний, ммоль/л	0,86 (0,84÷0,90)	0,89 (0,75÷0,97)	0,683
ИРИ, мкЕД/мл	8,0 (7,1÷10,0)	9,5 (6,8÷13,6)	0,606
Индекс Нома	2,65 (1,76÷3,17)	2,00 (1,6÷13,3)	0,897
Интервал QT, мсек	400 (380÷400)	400 (370÷439)	0,826
Тревога (шкала HADS)	7 (5÷11)	7 (5÷9)	0,760

Депрессия (HADS)	7 (4÷10)	7 (3÷9)	0,637
Депрессия (Beck)	12 (6÷33)	12 (9÷20)	0,766

Пациентки первой группы имели значимо более высокие уровни МК и глюкозы, кальция, более низкие значения ТТГ по сравнению с пациентками второй группы лечения. Не выявлено значимых различий по возрасту, длительности менопаузы, росту, массе тела, ОТ, ОБ, соотношению ОТ/ОБ, по нейровегетативным, обменно-эндокринным и психоэмоциональным симптомам КС, ММИ. Данные пациентки не различались по уровням ОХС, ЛПВП, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, КА, магния, ТТГ, ИРИ, индекса Нома. Не выявлено значимых различий по длительности интервала QT, уровням тревоги и депрессии (таблица 5.2).

В группе пациенток, принимавших небиволол, получены следующие результаты:

- 4 (40%) женщины – полное подавление ЖЭВГ, из них у 3 пациенток наблюдалось изменение класса по Lown-Wolf с 3-4 до 0, у 1 пациентки – с 3 до 1;
- 4 (40%) пациентки – не произошло изменения класса ЖЭВГ (4А класс), но при этом отмечалось уменьшение общего числа ЖЭВГ (у 1 женщины – на 74,9%, 1 – на 55,8%, 1 – на 83,5%, 1 – на 99,7%);
- у 2 (20%) пациенток выявлено увеличение количества ЖЭВГ, при этом класс по Lown-Wolf остался прежним (3 класс): в первом случае на 62,5%, во втором – на 70,7%;
- 1 пациентка из исследования была исключена через 1 месяц, вследствие развившегося бронхообструктивного синдрома.

Выявлено, что терапия ЖЭВГ небивололом оказалась эффективной у 80% женщин в постменопаузе, при этом полное подавление ЖЭВГ наблюдалось в 40% случаев.

В группе пациенток, получавших небиволол в сочетании с Омакором, определялись следующие результаты:

- у 10 (62,5%) человек отмечалось полное подавление ЖЭВГ, из них: у 4 пациенток наблюдалось изменение класса по Lown-Wolf с 3-4 до 0, у 2 – с 3 до 1, у 1 – с 3 до 2, у 1 – с 4 до 2, у 2 – с 4 до 1;
- в 25% (4 чел.) случаев не произошло изменения класса по Lown-Wolf (4 класс), но при этом отмечалось подавление общего числа ЖЭВГ: у 1 пациентки – на 52,6%; 1 – на 82,5%; 1 – на 74,7%; 1 – на 81,2%.
- в 12,5% случаев (2 чел.) произошло увеличение количества ЖЭВГ, при этом класс по Lown остался прежним: в первом случае – на 47,1% (3 класс), во втором – на 86% (4 класс).

Следовательно, эффективность терапии небивололом и Омакором составила 87,5%, исчезновение ЖЭВГ наблюдалось в 62,5% случаев. Достоверность различий частот в группах лечения ($p=0,625$) не получена ввиду малой выборки пациенток.

Таким образом, комбинированная терапия небивололом и Омакором в течение 3 месяцев женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде более эффективно, чем монотерапия небивололом подавляет желудочковую экстрасистолию высоких градаций.

Клинический пример № 1. Пациентка А. (инд. карта № 3008), 61 год, образование высшее, работает режиссером, незамужем, двое детей.

Жалобы: на периодические приступы сердцебиения, перебои в работе сердца в покое и при нагрузке, периодическое головокружение, ознобы, зябкость, чувство онемения и «ползания мурашек» в конечностях, сухость кожи, на прерывистый сон. На повышенную утомляемость, раздражительность, плаксивость, рассеянность, ухудшение памяти, изменчивое настроение, повышение аппетита. На боли в коленных суставах по вечерам и при ходьбе. Оценка самочувствия – удовлетворительно (3 балла).

Из анамнеза: повышение АД с 56 лет до 180/100 мм рт.ст., последние 5 лет периодически принимает эналаприл при повышении АД. Сердечно-сосудистых катастроф не было. В течение 11 лет хронический холецистит, при обострениях соблюдает диету. Фибромиома матки с 54 лет. Остеоартроз коленных суставов в течение 8 лет. Переломов не было. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Семейный анамнез: у матери - АГ, ОА суставов нижних конечностей. У отца ИБС: инфаркт миокарда.

Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 12 лет, регулярный, 24 дня, кровотечение по 3 дня. Беременностей – 5: родов – 2, аборт – 3, выкидыши - 0. Нарушение цикла и появление «приливов» с 51 года. Менопауза с 51 года. ЗГТ не получала.

При осмотре кожный покров физиологической окраски; рост 159 см, вес 86,2 кг, ИМТ=34,1 кг/м², ОТ = 91 см, ОБ = 121 см, ОТ/ОБ=0,75. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в

минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС=79 в минуту, шумов нет. АД 130/90 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову (0) 12×9×8 см.

Данные обследования: ММИ - 33 балла (нейровегетативные симптомы – 19 баллов, обменно-эндокринные – 5 баллов, психоэмоциональные – 9 баллов).

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,51 ммоль/л, кальций – 2,37ммоль/л, магний – 0,97 ммоль/л. Тиреотропный гормон – 1,77 мМЕ/мл. ИРИ – 6,0 мкЕД/мл.

Тест толерантности к глюкозе: глюкоза натощак – 5,5 ммоль/л, через 2 часа – 6,0 ммоль/л.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин – 6,26 ммоль/л, ЛПВП – 1,52 ммоль/л, ЛПНП – 3,99 ммоль/л, триглицериды – 1,53 ммоль/л.

Холтер ЭКГ: Ритм синусовый, средняя ЧСС – 67 ударов в минуту. Максимальная ЧСС – синусовая тахикардия 132 удара в минуту во время физической нагрузки (подъем на 4 этаж). Минимальная ЧСС – выраженная синусовая брадикардия 30 ударов в минуту в ночные часы. СА-пауза до 1960 мс. Дыхательная аритмия.

Зарегистрированы одиночные полиморфные и групповые желудочковые экстрасистолы (максимально 38 в 1 час), с эпизодами тригеминии и квадригеминии (650 в сутки). Наджелудочковые экстрасистолы (41), эпизоды парных предсердных экстрасистол (3).

При физической и эмоциональной нагрузке (быстрая ходьба, подъем на 4 этаж), на фоне синусовой тахикардии 95 – 132 ударов в минуту (при нормосистолии также) регистрируется субэндокардиальная ишемия миокарда боковой стенки левого желудочка: горизонтальная и косовосходящая депрессия сегмента ST на 2 мм в отведении V5; продолжительностью до 4 минут. Признаки ранней реполяризации желудочков. Преобладают потенциалы левого желудочка.

Дистанция 6-минутной ходьбы – 450 метров.

ЭхоКГ: уплотнение корня аорты, толщина межжелудочковой перегородки 0,9 см, задней стенки левого желудочка – 0,9 см, диастолический размер правого желудочка – 1,8 см, конечный диастолический размер левого желудочка – 4,8 см, конечный систолический размер левого желудочка – 3,0 см, фракция выброса 68%, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Маммография: инволютивные молочные железы.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы, признаки хронического холецистита.

Денситометрия дистального отдела предплечья: T-критерий = 1,7, Z-критерий = 3,2. Заключение: минеральная плотность кости соответствует норме.

Опросник депрессии Бэка – 12 баллов. Опросник тревоги и депрессии HADS: тревога – 8 баллов, депрессия – 6 баллов.

Индекс MMSE – 28 баллов.

Д и а г н о з :

ИБС. Безболевого ишемия миокарда. Желудочковая экстрасистолия 4В класс по Lown-Wolf. Одиночная и парная предсердная экстрасистолия.

Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4.

Атерогенная дислипидемия IIa фенотипа (ВОЗ).

Хроническая сердечная недостаточность I стадии, I функциональный класс.

Хронический бескаменный холецистит, фаза ремиссии.

Двусторонний гонартроз.

Дефицит магния.

Фибромиома матки.

Постменопаузальный синдром, тяжелой степени тяжести.

Ожирение I степени.

Пациентке назначена следующая терапия: небилет 5мг 1 раз в сутки, Омакор 1000мг 1 раз в сутки, симвастатин 20мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловая кислота 100мг 1 раз в сутки. Препараты магния (магния лактата дигидрат - 470 мг, пиридоксина гидрохлорид - 5 мг) по 2 таблетки 3

раза в сутки. Рекомендации по снижению и контролю за массой тела, питанию [20]; по лечебной физкультуре, применению специальных приспособлений (повязок, наколенников) [93]. За период наблюдения приверженность приёму препаратов составила 99%.

Через 3 месяца:

Жалобы: на периодическое головокружение, чувство онемения в конечностях, сухость кожи, на прерывистый сон. На небольшую утомляемость, раздражительность, плаксивость, рассеянность, ухудшение памяти. На боли в коленных суставах по вечерам и при ходьбе.

Рост 154 см, вес 84,0 кг, ИМТ 33,2 кг/м², ОТ = 89 см, ОБ = 119 см, ОТ/ОБ=0,75. ММИ - 18 баллов (нейровегетативные симптомы – 8 баллов, обменно-эндокринные – 3 балла, психоэмоциональные – 7 баллов).

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,5 ммоль/л, кальций – 2,41 ммоль/л, магний – 1,08 ммоль/л.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин – 6,06 ммоль/л, ЛПВП – 1,46 ммоль/л, ЛПНП – 3,86 ммоль/л, триглицериды – 1,37 ммоль/л.

Холтер ЭКГ: Ритм синусовый, средняя ЧСС – 63 ударов в минуту. Максимальная ЧСС – синусовая тахикардия 117 удара в минуту во время физической и эмоциональной нагрузки. Минимальная ЧСС – выраженная синусовая брадикардия 34 удара в минуту в ночные часы. СА-паузы до 1750 мс. Дыхательная аритмия.

Зарегистрированы единичные желудочковые экстрасистолы (3 в час, 16 в сутки) и наджелудочковые экстрасистолы (20). Постэкстрасистолические паузы до 1835 мс.

При физической и эмоциональной нагрузке, на фоне синусовой тахикардии 95 – 117 ударов в минуту регистрируется безболевого субэндокардиальная ишемия миокарда боковой стенки левого желудочка: горизонтальная депрессия сегмента ST на 2 мм в отведении V5; продолжительностью от 2 до 8 минут. Преобладают потенциалы левого желудочка. Гемодинамическая нагрузка на правое предсердие.

Опросник депрессии Бэка – 10 баллов. Опросник тревоги и депрессии HADS: тревога – 4 балла, депрессия – 4 балла.

Пациентка отмечает улучшение самочувствия, исчезновение перебоев в работе сердца, со слов пациентки «сердце стало чище работать». По данным суточного мониторирования ЭКГ количество ЖЭ уменьшилось на 97,5%, изменился класс ЖЭ с 4 на 1 (Lown-Wolf), снизилась частота СЭ на 51,2%. При нагрузках сохраняется безболевая ишемия миокарда, в связи с чем пациентке назначен амлодипин в дозе 2,5 мг в сутки, увеличена доза симвастатина до 40мг 1 раз в сутки. Оценка самочувствия – хорошо (4 балла).

Клинический пример № 2. Пациентка Ж. (инд. карта № 1423), 56 лет, образование среднее, работает штамповщицей, замужем, один ребенок.

Жалобы: на периодические приступы сердцебиения, давящие боли в области сердца при обычной ходьбе, перебои в работе сердца в покое и при нагрузке, периодическое головокружение, головные боли, сухость кожи, на прерывистый сон, приливы жара (10-20 в сутки). На снижение работоспособности, повышенную утомляемость, раздражительность, плаксивость, рассеянность, ухудшение памяти, изменчивое настроение. На недержание мочи при кашле. Оценка самочувствия – удовлетворительно (3 балла).

Из анамнеза: повышение АД в течение 10 лет до 200/110 мм рт.ст., ангинозные боли в течение 1 года. Сердечно-сосудистых катастроф не было. В течение 6 лет ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, при обострениях соблюдает диету. Фибромиома матки с 51 года. НТГ с 2002 года. Пациентка принимает: лизиноприл 20мг в сутки – 2,5 года, индапамид 2,5мг в сутки – 5 лет, симвастатин 20мг в сутки – 2 года, метформин – 1000мг в сутки. Переломов не было. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Семейный анамнез: у матери - АГ, после 60 лет переломы плеча, голени, лучевой кости.

Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 11 лет, регулярный, 20 дней, кровотечение по 3 дня. Беременностей – 12: родов – 1, абORTов – 10, выкидыши - 1. Менопауза с 45 лет. «Приливы» с 50 лет. ЗГТ не получала.

При осмотре кожный покров физиологической окраски; рост 170 см, вес 101,5 кг, ИМТ=35,1 кг/м², ОТ = 116 см, ОБ = 108 см, ОТ/ОБ=1,07. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС=79 в минуту, шумов нет. АД 177/94 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову (0) 10×9×8 см.

Данные обследования: ММИ - 40 баллов (нейровегетативные симптомы – 19 баллов, обменно-эндокринные – 9 баллов, психоэмоциональные – 12 баллов).

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,89 ммоль/л, кальций – 2,24 ммоль/л, магний – 1,16 ммоль/л, АЛТ – 36,1 Е/л, АСТ – 30,1 Е/л, билирубин – 8,1 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 88 МЕ/л. Тиреотропный гормон – 1,82 мМЕ/мл. ИРИ – 22,8 мкЕД/мл.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин – 6,35 ммоль/л, ЛПВП – 0,9 ммоль/л, ЛПНП – 3,88 ммоль/л, триглицериды – 4,14 ммоль/л, аполипопротеин А – 138,1 ммоль/л, аполипопротеин В – 175,2 ммоль/л.

Холтер ЭКГ: В дневные часы регистрируется синусовый ритм с ЧСС 64-78 в минуту, при нагрузках – синусовая тахикардия с ЧСС 100-137 в минуту, максимальная ЧСС – 137 в минуту, при подъеме по лестнице. В ночное время регистрируется синусовый ритм с ЧСС 60-78 в минуту, урежение ритма до 56 в минуту, короткий эпизод синусовой тахикардии с ЧСС до 102 в минуту.

Зарегистрировано 19 одиночных, политопных суправентрикулярных экстрасистол, 2414 (в сутки, 256 ЖЭ в час) одиночных, полиморфных желудочковых экстрасистол. Пароксизмальные нарушения ритма не зарегистрированы.

В течение всего времени мониторинга регистрируются изменения процесса реполяризации в виде горизонтальной и косонисходящей депрессии

ST с переходом в глубокий отрицательный зубец T, но при тахикардии – увеличивается горизонтальная депрессия ST – признаки «хронической» коронарной недостаточности.

Во время мониторирования, при нагрузках беспокоило сердцебиение, головокружение, одышка. На ЭКГ – синусовая тахикардия с ЧСС 100-125 в минуту, изменения процесса реполяризации.

Дистанция 6-минутной ходьбы – 440 метров.

ЭхоКГ: уплотнение корня аорты, толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см, задней стенки левого желудочка – 1,3 см, диастолический размер правого желудочка – 2,2 см, конечный диастолический размер левого желудочка – 5,8 см, конечный систолический размер левого желудочка – 4,1 см, фракция выброса 56%, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Маммография: инволютивные молочные железы.

Денситометрия дистального отдела предплечья: T-критерий = -0,1, Z-критерий = 0. Заключение: минеральная плотность кости соответствует норме.

Опросник депрессии Бэка – 16 баллов. Опросник тревоги и депрессии HADS: тревога – 2 балла, депрессия – 8 баллов.

Индекс MMSE – 24 балла.

Д и а г н о з :

ИБС. Стенокардия II функциональный класс.

Желудочковая экстрасистолия 3 класс по Lown-Wolf. Одиночная политопная предсердная экстрасистолия.

Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4.

Атерогенная дислиппротеидемия IIb фенотипа (ВОЗ).

Хроническая сердечная недостаточность I стадии, I функциональный класс.

ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, фаза ремиссии.

Нарушение толерантности к глюкозе.

Постменопаузальный синдром, тяжелой степени тяжести.

Ожирение II степени.

Пациентке назначена следующая терапия: небилет 5мг 1 раз в сутки, Омакор 1000мг 1 раз в сутки, увеличена доза симвастатина до 40мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловая кислота 100мг 1 раз в сутки, индапамид 2,5мг 1 раз в сутки, лизиноприл 20мг в сутки, увеличена доза метформина до 1500мг в сутки. Рекомендации по снижению и контролю за массой тела, питанию [20]. За период наблюдения приверженность приёму препаратов составила 99%.

Через 3 месяца:

Жалобы: на периодические давящие боли в области сердца при обычной ходьбе, периодическое головокружение, головные боли, сухость кожи, на прерывистый сон, приливы жара (до 10 в сутки). На снижение работоспособности, повышенную утомляемость, раздражительность, плаксивость, рассеянность, ухудшение памяти, изменчивое настроение. На недержание мочи при кашле.

Рост 170 см, вес 100,3 кг, ИМТ 34,7 кг/м², ОТ = 115,5 см, ОБ = 108 см, ОТ/ОБ=1,07. АД – 150/84 мм.рт.ст. ММИ - 34 балла (нейровегетативные симптомы – 16 баллов, обменно-эндокринные – 9 баллов, психоэмоциональные – 9 баллов).

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,4 ммоль/л, кальций – 2,41ммоль/л, магний – 1,15 ммоль/л.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин – 4,04 ммоль/л, ЛПВП – 0,94 ммоль/л, ЛПНП – 2,61 ммоль/л, триглицериды – 1,54 ммоль/л.

Холтер ЭКГ: В дневные часы регистрируется синусовый ритм с ЧСС 60-72 в минуту, в покое – синусовая брадикардия с ЧСС 55-58 в минуту, при нагрузках – синусовый ритм с ЧСС 88-97 в минуту. В ночное время регистрируется синусовый ритм с ЧСС 52-58 в минуту, короткие эпизоды синусового ритма с ЧСС 60-72 в минуту.

Экстрасистолы, пароксизмальные нарушения ритма не зарегистрированы.

В течение всего времени мониторингования регистрируются изменения процессов реполяризации в виде горизонтальной депрессии ST до 3 мм с

переходом в остроконечный, отрицательный зубец Т – признаки коронарной недостаточности.

Во время мониторинга беспокоило сердцебиение, головокружение, боль в груди, одышка. На ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 68-80 в минуту, ST, T – без динамики.

Опросник депрессии Бэка – 15 баллов. Опросник тревоги и депрессии HADS: тревога – 3 балла, депрессия – 8 баллов.

Пациентка отмечает улучшение самочувствия, исчезновение перебоев в работе сердца. По данным суточного мониторинга ЭКГ наблюдалось полное исчезновение ЖЭ, СЭ. Сохраняются признаки коронарной недостаточности, в связи с чем увеличена доза небилета до 10мг 1 раз в сутки. Оценка самочувствия – хорошо (4 балла).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о существенно более высокой, чем ранее было принято считать, частоте ишемии миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин в первые 10 лет постменопаузы. В исследованиях показано, что вне зависимости от возраста у женщин в постменопаузе частота ССЗ выше по сравнению с величиной этого показателя в пременопаузе [177]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных факторов риска ССЗ. Наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в 2 раза, что ведет к увеличению частоты ИБС, ХСН [8].

В обследованной группе частота ИБС составила 51%, частота ХСН – 63%. Установлено, что вероятность развития желудочковой экстрасистолии у женщин в постменопаузе повышалась при наличии ИБС в 2,8 раза, ХСН – в 2,6 раза, а также после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, инсульт) – в 3 раза. Вероятность развития ЖЭ после перенесенного ИМ возрастала в 8 раз. У пациенток в постменопаузе синусовая тахикардия чаще выявлялась при наличии ХСН. По данным эпидемиологических исследований, наиболее часто внезапная остановка кровообращения имеет место у больных ИБС, на долю которой приходится не менее 80% случаев ВС [55]. Большое число клинических исследований показывает, что, как симптомная, так и

безболевая ишемия миокарда являются информативным маркером риска ВС больных различными формами ИБС. Ишемия миокарда, электрическая нестабильность и дисфункция левого желудочка составляют так называемый треугольник риска внезапной смерти больных ИБС [116]. Наиболее вероятным, хотя и не единственным, непосредственным механизмом ВС при ИБС являются нарушения ритма, а именно - желудочковая тахикардия (75-80%) [194]. Желудочковые тахикардии остаются основной причиной смерти после перенесенного ИМ [31, 47]. По данным многоцентровых исследований ЖЭ встречается в 80% случаев при ХСН. НСР у больных ХСН являются одним из факторов риска ВС и непосредственной причиной развития и прогрессирования ХСН [61, 63].

В нашем исследовании установлено, что риск развития ЖЭ увеличивался в 2,2 раза при наличии АО, которое выявлено в данном исследовании в 75,7% случаев. Частота АО увеличивается после наступления менопаузы [8, 161, 197]. Доказано, что ожирение является независимым фактором риска развития СД 2 типа, мозгового инсульта и ССЗ: ИБС, АГ, ХСН, которые могут служить основой для формирования НСР [10, 178, 190, 204]. Повышение объема циркулирующей крови при ожирении постепенно приводит к развитию дилатации полостей предсердий и желудочков сердца [177], активирующей имеющиеся эктопические очаги, что в свою очередь является дополнительным фактором, приводящим к появлению более значимых желудочковых аритмий (парные, политопные экстрасистолы) [61]. Показано, что ожирение приводит к ремоделированию миокарда предсердий и желудочков, к развитию диастолической дисфункции сердца, которая может служить основой для формирования НСР [10, 226]. Таким образом, выявление женщин с АО, развившимся в климактерии, необходимо для своевременного проведения профилактических мероприятий по предупреждению развития НСР и ВС.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациентки с метаболическим синдромом в климактерии достоверно чаще имели парную,

групповую ЖЭ и желудочковую бигеминию. Вероятность развития парной ЖЭ повышалась в 5,3 раза, групповой ЖЭ – в 5,9 раза, желудочковой бигеминии в 4,2 раза. МС вызывает формирование изменений в различных органах и тканях, в том числе и в сердце [143]. АО является самым частым симптомом МС [186]. В экспериментальных работах показано наличие в миокарде гистологических аномалий и нарушение клеточного метаболизма на фоне МС [135, 224]. Вегетативный дисбаланс также является неотъемлемым компонентом заболевания [143]. Таким образом, несомненно, имеется почва для формирования электрофизиологических аномалий в метаболически компрометированном сердце. Так, выявлено, что метаболический синдром уже в начальных стадиях ассоциируется с НСР: ЖЭВГ, СВЭ, тахикардиями, дисфункцией синусового узла [80, 121, 166, 184]. Наличие МС увеличивает риск возникновения у пациентов ФП и жизнеопасных желудочковых аритмий [112]. С другой стороны, МС явно не относится к числу заболеваний, лежащих в поле зрения тех кардиологов, которые специально занимаются диагностикой и лечением нарушений ритма сердца, то есть аритмологов. Сведения о патогенезе МС имеют непосредственное отношение к патогенезу аритмий при этом заболевании, а принципы лечения МС - к первичной профилактике нарушений ритма сердца. Ведущие российские и зарубежные ученые рассматривают МС как предстадию атеросклероза и СД 2 типа, а эти заболевания относятся к одним из главных причин фатальных ССЗ и преждевременной смерти [8].

В нашем исследовании нарушения углеводного обмена ассоциировались с увеличением частоты ЖЭВГ, политопной ЖЭ, нарастанием одиночной ЖЭ и общего количества желудочковых экстрасистол. Вероятность развития ЖЭ повышалась в 1,9 раза, ЖЭВГ – в 2,4 раза. Выявленная ассоциация нарушений углеводного обмена и развития аритмий соответствует данным других исследований. Показано, что наличие СД 2 типа сопровождалось большей частотой ЖЭВГ; выраженная декомпенсация углеводного обмена более часто ассоциировалась с желудочковыми нарушениями ритма [75, 76, 98]. Является

установленным факт влияния уровня глюкозы в крови при СД на раннее развитие ИБС. Гипергликемия вызывает дисфункцию эндотелия, изменения коагуляционных свойств крови, фиброз миокарда, увеличение его ригидности с нарушением миокардиальной функции, в первую очередь, диастолической, с проявлениями ХСН даже в отсутствие ИБС, АГ [98, 203]. Поражение сердца при СД нередко проявляется в виде аритмического синдрома. Известны случаи внезапной смерти у лиц с СД без признаков ИБС, ассоциированные с urgentными аритмиями, обусловленными дисбалансом вегетативной нервной системы [75].

Выявлено, что ЖЭ чаще встречалась у пациенток с хроническим панкреатитом и ГЭРБ, синусовая тахикардия ассоциировалась с наличием хронического холецистита, что можно объяснить вагусными рефлекторными влияниями на сердце [48]. По данным других авторов причиной экстрасистолии и тахикардии у пациентов может быть вегетативный дисбаланс и нарушение электрофизиологических свойств сино-атриальной зоны или синусного узла, органическая несостоятельность синусного узла, что приводит к повышению автоматизма эктопических очагов и появлению тахикардий преимущественно по механизму микрореентри [105]. Следовательно, для повышения эффективности антиаритмической терапии необходимо лечение патологии ЖКТ и диспансерное наблюдение гастроэнтеролога.

Выявленная нами высокая частота ишемии миокарда, в том числе безболевой, могла быть обусловлена быстро развивающейся у женщин в постменопаузе на фоне эстрогенного дефицита эндотелиальной дисфункцией и нарушением процессов микроциркуляции в миокарде [201], а также атерогенными сдвигами обмена липидов [8]. В США большинство внезапных смертей в результате ИБС произошли у женщин, не предъявлявших до этого никаких жалоб [118].

Высокая частота синусовой тахикардии у женщин в постменопаузе может быть обусловлена повышением активности СНС и первичным снижением тонуса парасимпатической нервной системы [30], наличием ожирения, так по

мере накопления жировой ткани, ЧСС в покое растет. Нами установлена взаимосвязь развития синусовой тахикардии с ХСН. В то же время, увеличение ЧСС способствует нарастанию сердечного выброса, что ведет к развитию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, то есть к ХСН [3]. Синусовая тахикардия может быть проявлением диабетической автономной нейропатии, на более поздних стадиях которой может развиваться синусовая брадикардия, к которой может приводить жировая инфильтрация клеток синусового узла [10, 25].

Выявленная высокая частота суправентрикулярной экстрасистолии у женщин в постменопаузе ассоциировалась с наличием инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность лежит в основе метаболического синдрома [1, 26], который уже в начальных стадиях ассоциируется с нарастанием общего количества наджелудочковых экстрасистол [80, 121, 166, 184]. Также, по данным других исследований, СВЭ могла быть обусловлена наличием АГ [29, 32, 61], ХСН [61], и наличием нарушений углеводного обмена [75, 76, 98, 203].

По нашим данным пациентки в постменопаузе имели большую частоту ишемии, одиночной и парной СВЭ, полиморфной ЖЭ, синусовой тахикардии, синусовой брадикардии, тенденцию к увеличению частоты общего количества ЖЭ по сравнению с женщинами позднего репродуктивного периода. В связи с этим актуальной задачей является раннее выявление женщин в постменопаузе, относящихся к группе повышенного риска ССЗ и внезапной смерти [8, 117], путем проведения им суточного мониторирования ЭКГ.

Выявлено достоверное удлинение интервала QT у женщин в постменопаузе при наличии ЖЭВГ, что свидетельствует о повышенном риске возникновения внезапной смерти [91, 115, 140]. Выявленная ассоциация удлинения интервала QT и ЖЭВГ соответствует данным других исследований [217]. Увеличение продолжительности и дисперсии интервала QT считается показателем электрической нестабильности миокарда и является важнейшим маркером риска внезапной смерти [82, 116, 122].

Выявлено, что качество жизни женщин с НСР в постменопаузе снижено. В нашем исследовании пациентки с НСР имели выраженные ограничения по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования, боли, общей оценки здоровья и жизнеспособности. По данным исследований пациенты с различными НСР имеют низкое качество жизни [35, 89, 123, 152, 183]. Наиболее выраженное влияние на качество жизни больных с ФП оказывают симптомы аритмии и те ограничения в повседневной жизни, которые они вызывают: ухудшение психоэмоционального состояния и сна пациентов [35, 123]. В исследованиях показано, что экстрасистолия даже при отсутствии существенного влияния на гемодинамику может заметно ухудшить качество жизни больных, при этом ухудшение может усугубиться в зависимости от увеличения числа экстрасистол. Качество жизни у пациентов с экстрасистолией определяется не только тяжестью клинических проявлений основного заболевания, но и такими психологическими характеристиками, как тревога и депрессия [11, 100].

Выявлено, что женщины с ЖЭВГ в климактерии имели повышенные уровни тревоги и депрессии (по шкале HADS), более выраженные депрессивные нарушения (по шкале Бека), а также более низкое качество жизни. Эти нарушения можно объяснить субъективной непереносимостью экстрасистолии, проявляющейся сердцебиением, наличием перебоев в работе сердца, чувством нехватки воздуха, страха, бессонницей. Плохая субъективная переносимость аритмии вызывает появление тревожно-депрессивных расстройств, усугубляет течение других заболеваний. Происходят изменения в психоэмоциональной сфере, обусловленные реакцией личности на имеющиеся нарушения ритма [65, 113]. В свою очередь наличие тревожно-депрессивных расстройств может способствовать развитию НСР, в том числе желудочковых. Механизм, по которому может реализовываться аритмогенный эффект, имеет двухуровневый характер – центральный (гипоталамус, кора головного мозга) и периферический (кардиальный). Прямое и опосредованное их повреждение, а также нарушения взаимодействий между симпатическим и парасимпатическим

влиянием на сердце в условиях эмоционального перенапряжения сопровождаются увеличением катехоламинов. Это приводит к метаболическим изменениям миокарда, что в конечном итоге способствует развитию аритмии [113]. При этом аритмогенный эффект может запускаться как на ранее измененном, так и на неповрежденном миокарде непосредственно в результате нейрогенного или гормонального воздействия с активацией различных рецептор-эффекторных каскадов, приводящих к желудочковым нарушениям ритма [65].

По данным исследований, депрессия является значительным предиктором кардиальной смерти в последующие 18 месяцев, при этом депрессия чаще возникает у больных с частыми комплексами ЖЭ [91]. В связи с этим пациентки с НСР нуждаются в психофармакологической коррекции психоэмоциональных нарушений.

Ухудшение качества жизни среди обследованных женщин с ЖЭВГ, а также появление ЖЭВГ также может быть связано с хроническим болевым синдромом на фоне гонартроза, коксартроза.

Сочетанная терапия небивололом и Омакором пациенток с ЖЭВГ является более эффективной, чем монотерапия небивололом. В настоящее время известно, что ω – 3 ПНЖК – ЭПК и ДГК, защищают кардиомиоциты от участия в зарождении и распространении желудочковой тахикардии, которая может привести к остановке сердца и ВС. Этот защитный эффект ω – 3 ПНЖК зависит от уникальной их способности стабилизировать электрически сократительную функцию миокарда, иными словами, ω – 3 ПНЖК уменьшают чувствительность миокарда к аритмогенным влияниям на клеточном уровне [40, 131, 158, 205, 209]. По данным исследований, у больных с ЖЭ назначение ω – 3 ПНЖК продемонстрировало антиаритмический эффект [101, 158, 205]. На фоне приема концентрата ω – 3 ПНЖК у 44% больных количество ЖЭ уменьшилось на $\geq 70\%$ [101].

Таким образом, у женщин в климактерии отмечена высокая частота НСР. Аритмии нередко протекают бессимптомно, поэтому сведения об их

распространенности могут быть заниженными. Относительно невысокий риск госпитализаций по поводу злокачественных желудочковых аритмий объясняется тем, что многие больные просто не доживают до нее [186]. Некоторые из выявленных аритмий могут носить жизнеугрожающий характер и быть предвестниками внезапной смерти, что делает актуальным раннее выявление в постменопаузе больных группы повышенного риска.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения сердечного ритма и проводимости выявлены у 99,5% женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе, обуславливая высокий риск внезапной смерти у каждой пятой пациентки. Нарушения углеводного обмена в постменопаузе ассоциируются с повышением шансов развития желудочковой экстрасистолии высоких градаций в 2,4 раза, политопной желудочковой экстрасистолии в 2,5 раза. Вероятность желудочковой экстрасистолии повышена при наличии ИБС в 2,8 раза, ХСН – в 2,6 раза, перенесенных сердечно-сосудистых катастроф – в 3 раза, хронического панкреатита – в 1,9 раза и гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни – в 2 раза. Наличие МС увеличивает шансы развития желудочковой экстрасистолии высоких градаций более чем в 5 раз.

2. Все пациентки с абдоминальным ожирением в климактерии имеют нарушения сердечного ритма, при этом у каждой четвертой пациентки определяется высокий риск ВС. У каждой пятой пациентки выявляется ишемия миокарда, в 1/3 случаев – безболевая. Вероятность развития ЖЭ при наличии АО повышается в 2,2 раза.

3. Вероятность развития суправентрикулярной (ОШ – 11,8) и полиморфной желудочковой экстрасистолии (ОШ – 2,0), синусовой тахикардии (ОШ – 2,7), синусовой брадикардии (ОШ – 3,7), а также ишемии у женщин с патологией внутренних органов выше в постменопаузе, чем в позднем репродуктивном периоде.

4. Нарушения сердечного ритма ассоциируются с повышенными уровнями тревоги, депрессии и существенным ухудшением качества жизни женщин в климактерии.

5. Эффективность комбинированной терапии небивололом и Омакором ЖЭВГ в течение 3 месяцев у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде составила 87,5%, эффективность монотерапии небивололом – 80%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для женщин с сочетанной соматической патологией в постменопаузе, особенно на фоне АО, целесообразно использование холтеровского мониторирования ЭКГ для выявления жизнеугрожающих НСР.

2. Выявленная высокая частота ишемии миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также их ассоциации с нарушениями углеводного обмена, абдоминальным ожирением у женщин в климактерическом периоде свидетельствует о необходимости раннего отбора таких пациенток в группы диспансерного наблюдения для проведения профилактических мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

3. Назначение комбинированной терапии небивололом в дозе 5 мг в сутки и Омакором в дозе 1000 мг в сутки (минимальный курс – 3 месяца) позволяет уменьшить частоту желудочковой экстрасистолии высоких градаций, и, следовательно, снизить риск внезапной смерти у пациенток в постменопаузе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертонией: атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, В.А. Метельская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2001. - № 5(31). – С. 16 – 19.
2. Аксельрод А.С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А.С. Аксельрод, П.Ш. Чомахидзе, А.Л. Сыркин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 192 с. : ил.
3. Александров Ан. А. Миокардиальные проблемы ожирения / Ан. А. Александров, С.С. Кухаренко // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 2(58). – С. 11 – 17.
4. Ардашев В.Н. Качество жизни пациентов с нарушениями атриовентрикулярной проводимости на фоне постоянной электрокардиотерапии / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, А.О. Джанджгава // Военно-медицинский журнал. – 2006. - № 8. – С. 27 – 35.
5. Артериальная гипертония и сахарный диабет 2-го типа: клиническая оценка гемодинамических показателей, возможности коррекции / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. - № 10. – С. 20 – 24.

6. Бубнова М.Г. Плейотропная активность антигипертензивных препаратов в атеротромбогенезе. Небиволол: расширение возможностей и снижение ограничений / М.Г. Бубнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 7(6). – С. 94 – 104.
7. Васильев А.П. Влияние омега-3 жирных кислот на липидный спектр крови и микроциркуляцию у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова // Клиническая медицина. – 2009. - № 4. – С. 37 – 41.
8. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе : консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 4(72). – С. 40 – 58.
9. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных с ожирением / В.В. Агеева, Е.И. Красильникова, И.М. Зубина [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. - № 10. – С. 12 – 15.
10. Влияние ожирения на сердечно – сосудистую систему / И.Г. Фомина, З.О. Георгадзе, А.Е. Покровская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 7(2). – С. 91 – 97.
11. Влияние терапии антиаритмическими препаратами на качество жизни больных с экстрасистолией / В.Л. Дощичин, О.А. Крамынина, Е.В. Чернова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 5(73). – С. 46 – 52.
12. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - № 2(3). – С. 95 – 103.
13. Войцеховский Д. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: акцент на небиволол / Д. Войцеховский, В. Пападеметрио // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 4(72). – С. 43 – 52.

14. Геллер Л.И. Течение и терапия непанкреатических осложнений хронического панкреатита / Л.И. Геллер, О.С. Булгакова, М.М. Пашко // Клиническая медицина. – 1992. - № 70(5-6). – С. 30 – 33.
15. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. – М. : Медпрактика, 2002.- 128 с.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц.– М. : Практика, 1998.– 459 с.
17. Григорян О.Р. Коррекция инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе / О.Р. Григорян, Т.О. Чернова, М.Б. Анциферов // Проблемы репродукции. – 2001. - № 4. – С. 53-61.
18. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор) / О.А. Громова // Терапевтический архив. – 2004. - № 10. – С. 58 – 62.
19. Гуревич М.А. Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности / М.А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 3(53). – С. 5 – 76.
20. Дедов И.И. Эффективность мотивационного обучения больных ожирением / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Л.В. Савельева // Ожирение и метаболизм.– 2004.– № 2.– С. 25–29.
21. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2005. - № 8. – С. 38 – 44.
22. Джанелидзе Н.В. Изучение связи показателей качества жизни с особенностями психоэмоционального статуса у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма неишемического генеза / Н.В. Джанелидзе, А.Э. Эртман // Всероссийская конференция с международным участием «Исследование качества жизни в медицине». Санкт-Петербург, 4 – 6 июня, 2000г. – СПб., 2000. – С. 41 –42.

23. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. - № 8(6), Прил. 3. – С. 1 – 58.
24. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 7(6), Прил. 2. – С. 1 – 32.
25. Диагностика и лечение диабетической автономной нейропатии / Х.М. Торшхоева, Л.М. Ибрагимова, С.А. Зотова [и др.] // Лечащий врач. – 2005. - № 5. – С. 63 – 68.
26. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр). – М., 2009. – С. 1 – 32.
27. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 7(6), Прил. 4. – С. 1 – 40.
28. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2009. - № 2(10). – С. 64 – 103.
29. Диастолическая и автономная (вегетативная) дисфункция у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка в связи с неомогенностью реполяризации миокарда и риском развития аритмий / А.П. Иванов, Е.А. Сайеда, И.А. Эльгардт [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 5(73). – С. 5 – 8.
30. Здоровье женщин и менопауза : пер. с англ. - М. ГЭОТАР-МЕД, 2004 – 528 с.

31. Инвазивные методы лечения и предупреждения постинфарктных желудочковых тахикардий / М. Мукаддиров, Р. Демариа, Ж.-М. Фрапьер [и др.] // Кардиология. – 2006. - № 1. – С. 84 – 91.
32. Искендеров Б.Г. Частота выявления нарушений ритма сердца в зависимости от характера изменений геометрии левого желудочка при гипертонической болезни / Б.Г. Искендеров, Т.М. Шибаетова, А.А. Минкин // Кардиология. – 2004. - № 4. – С. 71 – 72.
33. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий / И.В. Антонченко, Б.А. Татарский, В.А. Родионов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2008. - № 53. – С. 5 – 11.
34. Караченцев А.Н. Коррекция нарушений сердечного ритма у женщин в пери- и постменопаузе: к антиаритмической активности заместительных эстрогенов / А.Н. Караченцев, Е.Е. Тюлькина // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. - № 12(4). – С. 91 – 96.
35. Качество жизни больных с резистентной к медикаментозной терапии фибрилляцией предсердий неклапанного генеза / Э.В. Минаков, С.А. Ковалев, В.Н. Белов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 1(51). – С. 37 – 40.
36. Клебанова Е.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин, В.М. Креминская // Клиническая медицина. – 2007. - № 7. – С. 20 – 27.
37. Климактерический синдром / В.П. Сметник, Н.М. Ткаченко, Г.А. Глезер [и др.]. – М. : Медицина, 1988. – 288 с. : ил.
38. Климактерический синдром : Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М. : Медицинское информационное агентство, 1997. – С. 603–650.

39. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных бета – адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа. / В.И. Маколкин, О.О. Ахмедова, В.И. Бувальцев [и др.] // Кардиология. – 2003. - № 43(2). – С. 40 – 43.
40. Клинико-профилактические аспекты применения омега-3 жирных кислот в медицине / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова [и др.] . – Тюмень, 2010. – 114 с.
41. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашкина.– М. :ГЭОТАР-МЕД, 2006.– 208 с.
42. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк.–М. :ГЭОТАР–Медиа, 2005.–176 с.
43. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова.–М. :ГЭОТАР–Медиа, 2005.–288 с.
44. Кобрин В.И. Влияние эстрогенов на коронарный кровоток, сократительную функцию сердца и развитие реперфузионных аритмий / В.И. Корнев // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. - № 88(4). – С. 460 – 462.
45. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства. Диагностика, систематика, семиотика, терапия. – 2–е изд., исправл. и доп. / Н.А. Корнетов.– Томск : Сибирский издательский дом, 2001.– 130 с.
46. Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / А.Ю. Кузьмина // Лечащий Врач. – 2004. - № 4. – С. 12 – 15.
47. Кулешова Э.В. Всегда ли внезапна сердечная смерть? / Э.В. Кулешова, Е.А. Демченко, Е.В. Шляхто // Вестник аритмологии. – 2006. - № 42. – С. 22 – 27.

48. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей. Издание 2-е, дополненное, расширенное и частично переработанное / М.С. Кушаковский.– СПб. : ИКФ «Фолиант», 1999. – 640 с. : ил.
49. Ларева Н.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у женщин в постменопаузе / Н.В. Ларева, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // Казанский медицинский журнал. – 2008. - № 89(4). – С. 432 – 438.
50. Лебедева У.В. Особенности эмоциональной сферы и качества жизни у больных с нарушениями ритма сердца / У.В. Лебедева, Е.В. Карпцова, И.М. Пашкова // Всероссийская конференция с международным участием «Исследование качества жизни в медицине». Санкт-Петербург, 4 – 6 июня, 2000г. – СПб., 2000. – С. 80 –81.
51. Литвинова А.В. Норма в медицинской практике: Справочное пособие / Под ред. А.В. Литвинова. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 144 с.
52. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // Русский медицинский журнал. – 2003. - № 11(6). – С. 331 – 336.
53. Любарова И.Б. Когнитивные нарушения в климактерическом периоде / И.Б. Любарова, О.А. Тихоновская, В.М. Алифирова / Клиническая геронтология. – 2007. - № 8. – С. 18 – 21.
54. Люсов В.А. Наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца / В.А. Люсов, С.Н. Молчанов // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 6(74). – С. 41 – 60.
55. Мазур Н.А. Внезапная кардиальная смерть / Н.А. Мазур // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - № 2(3). – С. 90 – 94.

- 56.Маколкин В.И. Современные возможности применения суперселективного β 1-адреноблокатора небиволола / В.И. Маколкин, Д.А. Напалков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - № 5(8). – С. 109 – 116.
- 57.Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? / М.Н. Мамедов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, - 2005. - № 4(6). – С. 89 – 96.
- 58.Мамедов М.Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2004. - № 9. – С. 4 – 8.
- 59.Метельская В.А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? / В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - № 2(4). – С. 16 – 19.
- 60.МКБ–10 Международная классификация болезней (10–й пересмотр). ВОЗ : пер. с англ. / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина.– СПб. : "АДИС", 1994. – 300 с.
- 61.Нарушения сердечного ритма при артериальной гипертензии / П.А. Сарапульцев, Е.А. Баландина, А.А. Гришина [и др.] // Уральское медицинское обозрение. – 2001. - № 2(33). – С. 58 – 60.
- 62.Начкина Э.И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Э.И. Начкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. - № 8(2). – С. 39 – 45.
- 63.Нестерова И.В. Возможности и ограничения применения метопролола и небиволола в лечении нарушений ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью / И.В. Нестерова, Е.А. Лясникова, М.Ю. Ситникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - № 2. – С. 52 – 58.

64. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / А.А. Новик, Т.И. Ионова / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М. : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.
65. Новые возможности психофармакологической коррекции желудочковых нарушений ритма / Е.В. Пармон, У.В. Лебедева, М.А. Овечкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - № 3(6). – С. 74 – 81.
66. Овчинников А.Г. Ожирение и сердечно-сосудистая система / А.Г. Овчинников // Сердце. – 2005. - № 4(5). – С. 243 – 253.
67. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов : Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н. Огороков. – М. : Медицинская литература, 2000. – 560 с. : ил.
68. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов : Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А.Н. Огороков. – М. : Медицинская литература, 2000. – 576 с. : ил.
69. Оценка вариабельности сердечного ритма у женщин в постменопаузе / А.В. Стародубова, Г.И. Сторожаков, О.А. Кисляк [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2005. - № 6. – С. 9 – 12.
70. Оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 2(58). – С. 62 – 66.
71. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик, С.А. Матвеев, Т.И. Ионова [и др.] // Клиническая медицина. – 2000. - № 2. – С. 10 – 13.
72. Оценка клинической эффективности включения небиволола и метопролола в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II – III функциональных классов / А.Г. Евдокимова, А.Э. Радзевич, О.И.

- Терещенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - № 4(2). – С. 52 – 59.
73. Палеев Н.Р. Сахарный диабет и сердце / Н.Р. Палеев, А.П. Калинин, С.Р. Мравян // Клиническая медицина. – 2005. - № 8. – С. 37 – 41.
74. Палферова Е.А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе / Е.А. Палферова // Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 2(52). – С. 79 – 81.
75. Панова Е.И. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е.И. Панова, К.Г. Корнева // Клиническая медицина. – 2006. - № 7. – С. 21 – 24.
76. Панова Е.И. Факторы, ассоциированные с аритмиями сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда / Е.И. Панова, Н.Е. Круглова // Клиническая медицина. – 2008. - № 1. – С. 23 – 26.
77. Патологические механизмы инсулинорезистентности при ожирении / В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая, Е.Н. Томилова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. - № 2. – С. 20 – 23.
78. Перова Н.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Н.В. Перова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - № 4(4). – С. 101 – 107.
79. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.А. Петухов. – М. : ВЕДИ, 2003. – 128 с.
80. Провоторов В.М. Расстройства ритма и проводимости у пациентов с начальными стадиями метаболического синдрома / В.М. Провоторов, М.Л. Глуховский // Клиническая медицина. – 2009. - № 7. – С. 26 – 28.
81. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – 3-е издание. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

82. Резван В.В. Клинико-электрокардиографические синдромы, ассоциированные с риском внезапной смерти / В.В. Резван, О.В. Якоб, Ю.С. Катаева // Клиническая медицина. – 2008. - № 5. – С. 55 – 61.
83. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией. / П.Х. Джанашия, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 6(74). – С. 10 – 13.
84. Руководство по нарушениям ритма сердца / Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 416 с.
85. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с. : ил.
86. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть II. Ритм сердца по данным холтеровского мониторирования у здоровых лиц. Нарушения ритма сердца: суправентрикулярные и желудочковые аритмии / Г.В. Рябыкина // Кардиология. – 2002. - № 8. – С. 76 – 86.
87. Рябыкина Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2005. – 224 с.
88. Сердечная недостаточность и аритмии. Часть 1. Желудочковые аритмии // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. - № 12(4). – С. 5 – 9.
89. Симоненко В.Б. Исследование качества жизни у кардиологических больных / В.Б. Симоненко, В.И. Стеклов // Клиническая медицина. – 2007. - № 3. – С. 11 – 15.
90. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева, А.А. Пищулина [и др.]. – М. : РАМН, 2003. – 43 с.

91. Синдром удлиненного интервала QT как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти : учеб.-метод. пособие. – М. : ИД Медпрактика-М, 2006. – 32с.
92. Скибицкий В.В. Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса / В.В. Скибицкий, Ю.Н. Медведева, Е.Л. Шухардина // Российский кардиологический журнал. – 2006. - № 6(62). – С. 24 – 33.
93. Сметник В.П. Руководство по климактерию / В.П. Сметник, В.И. Кулаков.– М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.
94. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике / А.Б. Смулевич.– М. : Издательство «Берег», 2000. – 160 с.
95. Соколова Е.И. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов / Е.И. Соколова.– М. : РКИ Соверо пресс, 2005. – 48 с.
96. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с тяжелым климактерическим синдромом / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.Н. Андреев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. - № 1(63). – С. 62 – 64.
97. Сравнительная эффективность лечения небивололом и бисопрололом больных артериальной гипертензией. / М.Г. Глезер, Н.В. Бойко, А.Ж. Абильдинова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - № 3(5). – С. 43 – 50.
98. Стронгин Л.Г. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 – го типа / Л.Г. Стронгин, К.Г. Корнева, Е.И. Панова // Кардиология. – 2005. - № 11. – С. 46 – 49.
99. Суханов С.Г. Особенности медикаментозной коррекции желудочковых нарушений ритма сердца у больных после коронарного шунтирования и эндовентрикулопластики / С.Г. Суханов, В.М. Щербенев, Е.Н. Орехова //

- Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. - № 8(1). – С. 31 – 36.
100. Сыркин А.Л. Качество жизни больных с идиопатическими желудочковыми аритмиями высоких градаций / А.Л. Сыркин, М.В. Шеянов, С.А. Гаврильева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 7 – 9 октября, 2003г. – М., 2003. – С. 358.
 101. Талицкий Т.А. Препараты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений / Т.А. Талицкий, Ю.А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - № 5(6). – С. 81 – 90.
 102. Татарченко И.П. Клинико-функциональная оценка эпизодов ишемии и сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, Е.А. Дудукина // Клиническая медицина. – 2006. - № 12. – С. 31 – 35.
 103. Цветкова Е.С. Остеоартроз: Ревматические болезни. Руководство для врачей / Е.С. Цветкова / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.– М. : Медицина, 1997.– С. 385–396.
 104. Цыганков Б.Д. Психотерапевтическая коррекция психических нарушений у женщин в климактерическом периоде / Б.Д. Цыганков, Т.А. Тарицина // Российский медицинский журнал. – 2007. - № 3. – С. 27 – 29.
 105. Чертополохова С.Б. Роль патологии гастро-дуоденальной зоны в развитии сердечных аритмий : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 1998. – 26 с.
 106. Шардин С.А. Кардио-овариальные связи у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, протекающими на фоне гинекологической патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 1997. – 43 с.

107. Шардин С.А. Пол, возраст и болезни: введение в инфлогенитологию / С.А. Шардин.– Екатеринбург : Изд.-во Урал. ун-та, 1994. – 174 с.
108. Шардин С.А. Сердечно-сосудистая патология у женщин (инфлогенитологический аспект) / С.А. Шардин, С.С. Барац, И.И. Бенедиктов. – Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 1997.– 188 с.
109. Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р.А. Шарипов // Российский кардиологический журнал. – 2008. - № 3(71). – С. 71 – 75.
110. Шишкин А.Н. Артериальная гипертония и метаболические нарушения в постменопаузальном периоде / А.Н. Шишкин, В.А. Воловникова // Терапевтический архив. – 2002. - № 10. – С. 59 – 62.
111. Шпак Л.В. Состояние гемодинамики, эмоциональные расстройства и отношение личности к болезни при лечении нарушений сердечного ритма в амбулаторных условиях / Л.В. Шпак, А.Г. Кононова // Кардиология. – 1999. - № 4. – С. 33 – 37.
112. Шурыгина В.Д. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме / В.Д. Шурыгина, Ю.В. Шубик // Вестник аритмологии. – 2009. - № 53. – С. 56 – 63.
113. Эртман А.Э. Психоэмоциональное состояние и качество жизни у больных с желудочковыми нарушениями ритма неишемического генеза высоких градаций : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 25 с.
114. 24-hour heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease / L. Dobrek, M. Nowakowski, A. Sygula [et al.] // Folia Med Cracov. – 2005. - № 46(1-2). – P. 53-64.
115. Abrams D.J. Long QT syndrome / D.J. Abrams, M.A. Perkin, J.R. Skinner // Praxis. – 2010. - № 99(14). –P. 854. – 858.

116. ACC/AHA/ESC Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death // Europace. – 2006. - № 8. – P. 746 – 837.
117. AHA Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Scientific Statement // Circulation. – 2004. - № 109. – P. 672 – 693.
118. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update : a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday [et. al.] // Circulation. – 2007. - № 115. – P. 69 – 171.
119. An inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // Arch Gen Psych.– 1961.– № 4. – P. 82 – 93.
120. Arrhythmias and obesity : role of sympathetic activation and baroreflex dysfunction in human / G. Seravalle, F. Quarti Trevano, R. Dell'oro [et al.] // European Heart Journal. – 2008. - № 29. – P. 29-30.
121. Ash-Bernal R. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease / R. Ash-Bernal, L.R. Peterson // J Cardiometab Syndr. – 2006. - №1. – P. 25-28.
122. Assessment of QT interval QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians : The Strong Heart Study / P.M. Okin, R.B. Devereux, B.V. Howard [et al.] // Circulation. – 2001. - № 101(1). – P. 61 – 66.
123. Aves T. Paroxysmal atrial fibrillation and health-related quality of life : the importance of keeping score / T. Aves, P. Dorian // Europace. – 2010. - № 12(5). – P. 606-607.

124. Bartnik M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart / M. Bartnik // *Eur Heart J.* – 2004. - № 25(21). – P. 1880 – 1890.
125. Beauregard L.A. Incidence and management of arrhythmias in women / L.A. Beauregard // *J Gend Specif Med.* – 2002. - № 5(4). – P. 38-48.
126. Beck A.T. Assessment of depression : the depression inventory / A.T. Beck, A. Beamesderfer // *Mod Probl Pharmacopsych.* – 1974. – Vol.7. – P. 151–169.
127. Birkhäuser MH. Quality of life and sexuality issues in aging women / M.H. Birkhäuser // *Climacteric.* – 2009. - № 12(1). – P. 52-57.
128. Blood PUFAs and the risk of sudden death / C.M. Albert, H. Campos, M.J. Stampfer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. - № 346. – P. 1113 – 1118.
129. Bray G.A. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome / G.A. Bray, T. Bellanger // *Endocrine.* – 2006. - № 29(1). – P. 109-117.
130. Campbell J.W. Type 2 diabetes mellitus : the silent killer / J.W. Campbell // *Pract Diabet Intern.* – 2001. - № 18. – P. 187 – 191.
131. Cardioprotective effects of CYP-dependent omega-3 fatty acid metabolites / R. Fischer, C. Schmidt, M. Marcovic [et al.] // *European Heart Journal.* – 2009. - № 30. – P. 31.
132. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause / M.C. Carr // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. - № 86(6). – P. 2404-2411.
133. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites / A. Maffei, C. Vecchione, A. Aretini [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2006. - № 19(6). – P. 579 – 586.
134. Chen-Scarabelli C. Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in

- a high risk population / C. Chen-Scarabelli, T.M. Scarabelli // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2006. - № 29(1). – P. 9- 14.
135. Chibalin A.V. Regulation of the Na, K-ATPase : Special implications for cardiovascular complications of metabolic syndrome / A.V. Chibalin // *Pathophysiology.* – 2007. - № 14(3-4). – P. 153 – 158.
136. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population / X. Jouven, M.A. Charles, M. Desnos [et al.] // *Circulation.* – 2001. - № 108. – P. 1655 – 1661.
137. Coats AJC. SENIORS : Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure / Program and abstracts from the European Society of Cardiology Congress 2004 ; August 28 – September 1, 2004; Munich, Germany.
138. Col N.F. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life : methodological considerations / N.F. Col, A.E. Haskins, C.J. Ewan-Whyte // *Menopause.* – 2009. - № 16(5). – P. 843-845.
139. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. / J.-P. Empana, P. Ducimetiere, B. Balkau [et al.] // *EHJ.* – 2007. - № 28(9). – P. 1149-1154.
140. Couderc J.P. Short and long QT syndromes : does QT length really matter? / J.P. Couderc, C.M. Lopes // *J Electrocardiol.* – 2010. - № 43(5). – P. 396-399.
141. De Lorenzi D.R. Evaluation of quality of life in climacterium / D.R. De Lorenzi // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2008. - № 30(3). – P. 103-106.
142. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women / C.K. Kim, S.P. McGorray, B.A. Bartholomew [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. - № 165(11). – P. 1239-1244.
143. Diagnosis and management of the metabolic syndrome : An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific

- Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005. - № 112. – P. 2735 – 2752.
144. DiMagno M.J. Chronic Pancreatitis / M.J. DiMagno, E.P. DiMagno // *Curr. Opin. Gastroenterol.*– 2006. Vol. 22, № 5.– P. 487 – 497.
145. Duda M.K. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA), but not with eicosapentaenoic acid (EPA), reduces plasma lipids and attenuates pressure overload induced cardiac dysfunction and hypertrophy / M.K. Duda, U. Mackiewicz, M. Maczewski // *European Heart Journal*. – 2010. - № 31. – P. 76 – 77.
146. Early protection against sudden death by n – 3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione / R. Marchioli, F. Barzi, E. Bomba [et al.] // *Circulation*. – 2002. - № 105(16). – P. 1897 – 1903.
147. Edes I. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure : results of the ENECA study / I. Edes, Z. Gasior, K. Wita // *Eur J Heart Fail*. – 2005. - № 7(4). – P. 631 – 639.
148. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes / D. Hasdai, A. Porter, A. Rosengren [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2003. - № 91. – P. 1466 – 1469.
149. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution / M.J. Toth, A. Tchernof, C.K. Sites [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. – 2000. - № 24(2). – P. 226 – 231.
150. Effects of nebivolol in elderly heart failure with and without systolic left ventricular dysfunction : results of the SENIORS echocardiographic substudy / S. Ghio, G. Magrini, A. Serio [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. - № 27(5). – P. 562 – 568.
151. Effects of Omega – 3 Fatty Acids on Cardiovascular Risk Factors and Intermediate Markers of Cardiovascular Disease / E. Balk, M. Chung, A.

- Lichtenshtein [et al.] // Evid Rep Technol Assess (Summ). – 2004. - № 93. – P. 1 – 6.
152. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation / S. Lönnholm, P. Blomström, L. Nilsson [et al.] // *Circulation*. – 2000. - № 101. – P. 2607 – 2611.
153. EUROSPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines : a comparison of EUROSPIRE I and II in nine countries // *Lancet*. – 2001. - № 357. – P. 995 – 1001.
154. EUROASPIRE I Groupe ; EUROASPIRE II Groupe. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys / K. Pyörala, S. Lehto, D. De Bacquer [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. - № 47. – P. 1257 – 1265.
155. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. / S. Peterson, V. Peto, M. Rayner [et al.] // London : British Heart Foundation. – 2005.
156. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486–2497.
157. Fallahzadeh H. Quality of life after the menopause in Iran : a population study / H. Fallahzadeh // *Qual Life Res*. – 2010. - № 19(6). – P. 813-819.
158. Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake / A. Leaf, C.M. Albert, M. Josephson [et al.] // *Circulation*. – 2005. - № 112(18). – P. 2762 – 2768.
159. Fish and omega – 3 fatty acids intake and risk of coronary heart disease in women / E.B. Hu, L. Bronner, W.C. Willet [et al.] // *JAMA*. – 2002. - № 287(14). – P. 1815 – 1821.

160. Friedwald W.T. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedwald, D.S. Fredrickson, R.J. Levy // Clin. Chem. – 1972. - № 18. – P. 499-502.
161. Garban H.J. Estrogen – receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol : a novel endothelium – related mechanism of therapeutic vasorelaxation / H.J. Garban, G.M. Buga, L.J. Ignarro // J Cardiovasc Pharmacol. – 2004. - № 43(5). – P. 638 – 644.
162. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary Supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI – Prevenzione trial // Lancet. – 1999. - № 384. – P. 447 – 455.
163. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // Diabet. Care. – 2004. - № 27. – P. 1047 – 1053.
164. Han T.S. The influences of height and age on waist circumferences as an index of adiposity in adults / T.S. Han // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. – 1997. - № 21. – P. 83-89.
165. Han T.S. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors : prevalence study in a random sample / T.S. Han // British Medical Journal. – 1995. - № 311. – P. 1401-1405.
166. High Prevalence of Paroxysmal Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter in Metabolic Syndrome / K. Umetani, Y. Kodama, T. Nakamura [et al.] // Circ J. – 2007. – № 71. – P. 252-255.
167. Hochberg M.C. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the Knee / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.D. Brandt // Arthr. Rheum. – 1995. - Vol. 38, № 11.– P. 1541–1546.
168. Homeostasis model assessment : insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R.

- Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et. al.] // *Diabetologia*. – 1985. - № 28. – P. 412–419.
169. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative / S. Wassertheil-Smoller, G. Anderson, B.M. Psaty [et al.] // *Hypertension*. – 2000. - № 36. – P. 780 – 789.
170. Ignarro L.J. Visiting Professional Lecture : Nitric oxide in the regulation of vascular function : an historical overview / L.J. Ignarro, Wei Lun // *J Card Surg*. – 2002. - № 17(4). – P. 301 – 306.
171. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia : the current status on definition and intervention / N. Unwin, J. Shaw, P. Zimmet [et al.] // *Diabetes Med*. – 2002. - № 19. – P. 1 – 17.
172. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Bairey Merz [et al.], for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program // *Circulation*. – 2004. - № 110. – P. 227-239.
173. Influence of diabetes on time of onset of life-threatening cardiac arrhythmias in a population-based study / A. Bardai, M.T. Blom, J. Berdowski [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. - № 30. – P. 557.
174. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? / J.S. Kunz, B. Hemann, J. Edwin Atwood [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2009. - № 32(10). – P. 584-587.
175. Kanaya A.M. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis / A.M. Kanaya, D. Grady, E. Barret-Connor // *Arch Intern Med*. – 2002. - № 162. – P. 1737 – 1745.
176. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy / P. Kempler // Springer – 2002. – P. 208.

177. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingem Study / W.P. Castelli, K. Anderson, P.W. Wilson [et. al.] // *Ann Epidemiol.* – 1992. - № 2. – P. 23 – 28.
178. Long – term cardiovascular consequences of obesity : 20 – year follow – up of more than 15000 middle – aged men and women (the Renfrew – Paisley study) / N.F. Murphy, K. MacIntyre [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. - № 27(1). – P. 96 – 106.
179. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis / T.J. Bunch, D.L. Packer, A. Jahangir [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. - № 102(9). – P. 1207-1211.
180. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability : The VA Normative Aging Study / S.K. Park, J. Schwartz, M. Weisskopf [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2006. - № 114(11). – P. 1718-1724.
181. Lown B. Approaches to sudden cardiac death from coronary heart disease / B. Lown, M. Wolf // *Circulation.* – 1971. - № 44(1). – P. 130 – 142.
182. Marshal F. “Mini-mental state” : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / Marshal F. Folstein, Susan E. Folstein, Paul R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research.* – 1975. - № 12(3). – P. 189 – 198.
183. Medi C. Supraventricular tachycardia / C. Medi, J.M. Kalman, S.B. Freedman // *Med J Aust.* – 2009. - № 190(5). – P. 255-260.
184. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. The Niigata Preventive Medicine Study / H. Watanabe, N. Tanabe, T. Watanabe [et al.] // *Circulation.* – 2008. - № 117. – P. 1255-1260.
185. Metabolic syndrome prevalence in Russia : preliminary results of a cross-sectional population study / M. Mamedov, N. Suslonova, I. Lisenkova [et al.] // *Diab Vasc Dis res.* – 2007. - № 4(1). – P. 46 – 47.

186. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition : influence of age and menopausal status / V.R. Mesch, L.E. Boero, N.O. Siseles [et al.] // *Climacteric* – 2006. - № 9(1). – P. 40-48.
187. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation / A. Fratta Passini, U. Garbin, M.C. Nava [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. - № 23(3). – P. 589 – 596.
188. Nisar N. Frequency of menopausal symptoms and their impact on the quality of life of women : a hospital based survey / N. Nisar, N.A. Sohoo // *J Pak Med Assoc.* – 2009. - № 59(11). – P. 752-756.
189. Nodari S. Beta – blocker treatment of the patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long – term effects of atenolol versus nebivolol / S. Nodari, M. Metra, L. Dei Cas // *Eur J Heart Fail.* – 2003. - № 5. – P. 621 – 627.
190. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. - № 347. – P. 305 – 313.
191. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26 year follow up of participants in the Framingham heart study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara [et al.] // *Circulation.* – 1983. - № 67. – P. 968 – 977.
192. Olefsky J. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin–mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects / J. Olefsky, J.W. Farquhar, G.M. Reaven // *Diabetes.* – 1973. - № 22. – P. 507–513.
193. Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // *CMAJ.* – 2002. – Vol. 167, № 10. – P.S1–S34.

194. Podrid P.J. Epidemiology and Stratification of Risk for Sudden Cardiac Death / P.J. Podrid, R.J. Myerburg // Clin. Cardiol. – 2005. - № 28(1). – P. I-3-I-11.
195. Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of U.S. adults / S.H. Saydah, M. Miret, J. Sung [et al.] // Diabetes Care. – 2001. - № 24. – P. 1397-1402.
196. Pound E.M. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipids cell membrane / E.M. Pound, J.X. Kang, A. Leaf // J Lipid Res. – 2001. - № 42. – P. 346 – 351.
197. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy / M. Gambacciani, M. Ciaponi, B. Cappagli [et al.] // Maturitas. – 2001. - № 39. – P. 125 – 132.
198. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States / C.M. Albert, C.U. Chae, F. Grodstein [et al.] // Circulation. – 2003. - № 107. – P. 2096 – 2101.
199. Psychophysiologic disturbances in early postmenopause in women after physiological and surgical menopause / D. Nincić, D. Zikić, T. Ivković-Kapic [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2006. - № 63(11). – P. 929-932.
200. Quality of life in post-menopausal osteoporosis / M. Bianchi, M. Orsini, S. Saraifoger [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2005. - № 3. – P. 78.
201. Quyyumi A.A. Women and ischemic heart study : pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps / A.A. Quyyumi // J Am Coll Cardiol. – 2006. - № 47(3). – P. 66 – 71.
202. Reckelhoff J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J.F. Reckelhoff // Int J Clin Pract. – 2004. - № 58(139). – P. 13 – 9.

203. Reusch E.B. Diabetes, microvascular complications and cardiovascular complications : what is about glucose? / E.B. Reusch // *J Clin Invest.* – 2003. - № 7. – P. 986 – 988.
204. Risk factors for congestive heart failure in US men and women : NHANES I epidemiologic follow-up study / J. He, L.G. Ogden, L.A. Bazzano [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2001. - № 161. – P. 996 – 1002.
205. Risk stratification by the “EPA+DHA Level” and the “EPA/AA Ratio”. Focus on anti-inflammatory and antiarrhythmic effects of long-chain omega-3 fatty acids / H. Rupp, D. Wagner, T. Rupp [et al.] // *Herz.* – 2004. – № 29. – P. 673 – 685.
206. Ritter J.M. Nebivolol : endothelium – mediated vasodilating effect / J.M. Ritter // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2001. - № 38(3). – P. S13 – S16.
207. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2006. - № 27. – P. 449 – 467.
208. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease : Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee / J.H. Mires, L.J. Shaw, A. Arai [et al.] // *Circulation.* – 2005. - № 111. – P. 69 – 171.
209. Rosenberg T.H. Fish food to calm the heart / T.H. Rosenberg // *N Engl J Med.* – 2002. - № 346. – P. 1102 – 1103.
210. Rupp H. Saving lives post MI : highly purified omega – 3 PUFA for prevention of sudden death / H. Rupp, C – N Verboom, B. Jäger // *I Clin and Basic Cardiology.* – 2002. - № 5. – P. 209 – 211.
211. Safar M.E. Hypertension in women / M.F. Safar, H. Smulyan // *Am J Hypertens.* – 2004. - № 17. – P. 82 – 87.

212. Sannito N. Women and cardiovascular diseases / N. Sannito, V. Lovreglio // *Minerva Cardioangiol.* – 2002. - № 50(2). – P. 107-116.
213. Schillaci G. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension / G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Porcellati // *Hypertension.* – 2000. - № 35. – P. 580 – 586.
214. Schocken D.D. Epidemiology and risk factors for heart in the elderly / D.D. Schocken // *Clin Geriatr Med.* – 2000. - № 3. – P. 407 – 418.
215. Schouw Y.T. Incidence and mortality of cardiovascular disease in postmenopausal women world-wide and relevance for preventive strategies / Y.T. Schouw // *Climacteric.* – 2009. - № 12(1). – P. 1 – 5.
216. Simplifying detection of cognitive impairment : comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample / S. Borson, J.M. Scanlan, J. Watanabe [et al.] // *Am Geriatr Soc.* – 2005. - № 53(5). – P. 871-874.
217. Soydinc S. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion / S. Soydinc, V. Davutoglu, M. Akcay // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2006. - № 11(4). – P. 313-317.
218. Sudden death in the Framingham Heart Study. Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status / A. Schartzkin, L.A. Cupples, T. Heeren [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1984. - № 120. – P. 888 – 899.
219. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology / G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. - № 22. – P. 1374-1450.
220. Taylor A.A. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus / A.A. Taylor // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2001. - № 30. – P. 983 – 997.

221. The epidemiology of sudden unexpected death : risk factors for men and women in the Framingham Heart Study / A. Schartzkin, L.A. Cupples, T. Heeren [et al.] // *Am Heart J.* – 1984. - № 107. – P. 1300 – 1306.
222. The menopausal transition : a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project / J.R. Guthrie, L. Dennerstein, J.R. Taffe [et al.] // *Climacteric.* – 2004. - № 7. – P. 375 – 389.
223. Timur S. The prevalence of depression symptoms and influencing factors among perimenopausal and postmenopausal women / S. Timur, N.H. Sahin N.H. // *Menopause.* – 2010. - № 17(3). –P. 545-551.
224. Transgenic expression of fatty acids transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy / H.C. Chiu, A. Kovacs, R.M. Blanton [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. - № 96. – P. 225 – 233.
225. Utilisation et interprétation de l' anthropométrie. Rapport d' un Comité d' experts // Organisation mondiale de la Santé.– Genève. – 1995.- № 854.- P. 367.
226. Vasan RS. Cardiac function and obesity / R.S. Vasan // *Heart.* – 2003. - № 89. – P. 1127 – 1129.
227. Verrier R.L. Autonomic aspects of arrhythmogenesis : the enduring and the new / R.L. Verrier, C. Antzelevitch // *Curr Opin Cardiol.* – 2004. - № 19(1). – P. 2-11.
228. Von Fallois J. Nebivolol, a beta – blocker of the 3 rd generation : modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study / J. Von Fallois, H.D. Faulhaber // *Schweiz Rundsch Med Prax.* – 2001. - № 90(11). – P. 435 – 441.
229. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diab. Care.* – 1999. - № 23(1). – P. S4-S16.

230. Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiat Scand. - 1983. – Vol. 76. – P. 361 - 370.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ИНДЕКС				
Ф.И.О.	Дата рождения			№
Дата заполнения	0	1	2	3
Нейровегетативные симптомы				
1. повышение АД	Нет	140/90	160/100	> 160/100
2. снижение АД	Нет	100/70	90/60	< 90/60
3. головная боль	Нет	редко	часто	Постоянно
4. головокружения	Нет	редко	часто	Постоянно
5. приступы сердцебиения	Нет	редко	часто	Постоянно
6. плохая переносимость высокой t	Нет	немного	умеренная	Выраженная
7. зябкость	Нет	немного	умеренная	Выраженная
8. ознобы	Нет	редко	часто	Постоянно
9. чувство онемения	Нет	редко	часто	Постоянно
10. чувство “ползания мурашек”	Нет	редко	часто	Постоянно
11. сухость кожи	Нет	немного	умеренная	Выраженная
12. нарушение сна	Нет	засыпание	прерывистый	Бессонница
13. приливы жара, в день	Нет	Менее 10	10 –20	Более 20
14. дермографизм	Нет	белый	красный	Цианоз
15. симпато-адреналовые кризы				
Всего:				
Обменно-эндокринные				
1. ИМТ	<25	25-29,9	30 - 35	Более 35
2. щитовидная железа, гипо/гипертитеоз	Нет	увеличена	Субклин.	Клинический
3. сахарный диабет	Нет	НТГ	Компенсир.	Декомпенсир.
4. молочные железы	N	диффузная	Узловатая МП	ФАМ
4а боли и нагрубание молочных желез	нет	небольшое	умеренное	выраженное
5. боли в мышцах, судороги	Нет	редко	Часто	Постоянно
6. боли в суставах	Нет	редко	Часто	Постоянно
7. атрофия половых органов	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
Всего:				
Психо-эмоциональные				
1. снижение работоспособности	Нет	Небольшое	Умеренное	Выраженное
2. утомляемость	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
3. рассеянность	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
4. ухудшение памяти	Нет	Небольшое	Умеренное	Выраженное
5. раздражительность	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
6. плаксивость	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
7. расстройство аппетита	Нет	повышение	Снижение	Потеря
8. преобладание плохого настроения	Нет	Лабильное	Постоянно сниженное	Суицидальные мысли
9. нарушение полового влечения	Нет	угнетение	Отсутствие	Повышение
Всего:				
Урогенитальные				
1. неудержание мочи при кашле	нет	изредка	Часто	Постоянно
2. сухость во влагалище	нет	небольшая	Выраженная	Крауроз
3. боль при половом акте	нет	Небольшая	сильная	акт невозможен
Всего:				
Масса тела		ОТ	ОБ	ОТ/ОБ

Рост ИМТ	Грудь	плечо	Бедро
АД			

Приложение 2

ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ОСТЕОАРТРОЗА (M. LESQUENE)

ГРАДАЦИИ ОТВЕТОВ: 0 – ПРОСТО, 1 – С ТРУДОМ, 2 – НЕВОЗМОЖНО

Критерии	Баллы	Коленные	Тазобедренные
Боль			
Ночная боль			
• только при движениях или в определённом положении	1		
• даже без движений	2		
Утренняя скованность или боль после вставания с постели			
• менее 15 мин	1		
• 15 мин и более	2		
Усиление боли после стояния в течение 30 мин	1		
Боль возникает при ходьбе			
• только при прохождении определённой дистанции	1		
• с самого начала и затем усиливается	2		
Боль или дискомфорт при вставании из положения сидя	1		
Боль в положении сидя в течение 2 х часов и более не вставая			
Вы можете пройти без боли:			
• более 1 км, но с ограничениями	1		
• Около 1 км	2		
• От 500 до 900 м	3		
• От 300 до 500 м	4		
• От 100 до 500 м	5		
• Менее 100 м	6		
• С одной палочкой или костылём	+1		
• С двумя палочками или костылями	+2		
Трудности в повседневной жизни			
Можете ли Вы пройти вверх один пролёт лестницы?	0–2		
Можете ли Вы пройти вниз один пролёт лестницы?	0–2		
Можете ли Вы убрать что-либо на нижнюю полку шкафа, стоя на коленях?	0–2		
Можете ли Вы идти по неровной дороге?	0–2		
Испытываете ли Вы стреляющие боли и/или внезапное ощущение потери опоры в поражённой конечности?	0–2		
Можете ли Вы, наклонившись вниз, надеть носки?	0–2		
Можете ли Вы поднять предмет с пола?	0–2		
Можете ли Вы сесть в машину?	0–2		

Приложение 3

MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса)

Ф.И.О. _____

Дата _____

Результат

КОГНИТИВНАЯ СФЕРА	ОЦЕНКА (баллы)	РЕЗУЛЬТАТ (баллы)
1. Ориентировка во времени: Назовите (год, время года, число, день недели, месяц)	0-5	
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0-5	
3. Восприятие: Повторение трёх слов: яблоко, стол, монета	0-3	
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счёт («от 100 отнять 7») — пять раз либо: либо:	0-5	-
5. Память: Припомните 3 слова (см. п.3)	0-3	
6. Речевые функции: а). Называние предметов (ручка, часы) б). Повторение сложного предложения: «Никаких если, и или но» в). 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол» г). Прочтите и выполните: «Закройте глаза» д). Напишите предложение	0-2 0-1 0-3 0-1 0-1 0-1	
Общий балл	0-30	