

На правах рукописи

**НИКОЛАЕНКО
ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ
РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ: ВКЛАД ЭСТРОГЕННОГО
ДЕФИЦИТА В РАЗВИТИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ
И ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна**Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

Шардин Станислав Андреевич

доктор медицинских наук

Колотова Галина Борисовна**Ведущая организация**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «28» июня 2010 г. в «10-00» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «14» мая 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

**Гришина И.Ф.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние годы внимание ученых, как в нашей стране, так и за рубежом направлено на изучение проблемы артериальной гипертензии (АГ) как одного из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний с высокой частотой развития осложнений, имеющих нередко фатальное значение. На текущий момент в Российской Федерации продолжается рост сердечно-сосудистой заболеваемости. В структуре общей смертности и инвалидизации населения более 50% приходится на долю болезней органов кровообращения, что дает основания рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России [Чазов Е.И., 2003].

Ряд эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, подтвердили прогностическую ценность жесткости артерий в разных когортах больных. Спектр артериальных нарушений при АГ шире и включает в себя неатероматозную перестройку артерий, сопровождающуюся нарушением демпфирующей функции артерий с изменением постнагрузки левого желудочка и коронарной перфузии. В настоящее время рассматривается концепция о дисфункции эндотелия, регулирующего равновесие таких процессов как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза и местного воспаления, в том числе и при АГ [Nakayama T., 1997, Ounis-Skali N., 2006, Panza J.A., 1997]. По-видимому, эндотелиальная дисфункция, в совокупности с имеющимися факторами риска сердечно-сосудистой патологии, способствует ее развитию и прогрессированию. Кроме того, ряд исследователей полагает, что снижение функции эндотелия выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода кардиоваскулярной патологии [Vakili B., 2001, Berkin K.E., 2001].

Сердечно-сосудистые осложнения являются не только результатом взаимосвязанных процессов атеросклероза, артериосклероза и эндотелиальной дисфункции, но и, как показали многочисленные исследования, структурно-функциональной перестройки отделов сердца, также способной ухудшить

прогноз течения основного заболевания и повысить риск развития осложнений [Koren M. J., 1991].

Мужчины и женщины имеют много общих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем у женщин имеется дополнительный фактор риска — угасание функции яичников и развитие дефицита женских половых гормонов, прежде всего, эстрогенов в постменопаузе [Воеводина И.В., 2004]. Целым рядом исследований установлен факт увеличения частоты таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) в этом периоде [Майчук Е.Ю., 2003, Подзолкова Н.М., 2005]. Несмотря на то, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении структурно-функциональной перестройки органов кровообращения при ряде патологических состояний, исследования этих процессов у женщин, страдающих АГ в различные периоды ее жизни, малочисленны и носят крайне фрагментарный и, нередко, противоречивый характер. Неизученным остается вопрос о патогенетической связи между уровнем эстрадиола и структурно-функциональной перестройкой сердечно-сосудистой системы у женщин АГ в позднем репродуктивном периоде. Кроме того, данные о влиянии вегетативного обеспечения деятельности сердца на течение АГ у пациенток в позднем репродуктивном периоде, имеющиеся в доступной нам литературе, весьма противоречивы. Вместе с тем, изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования женщин с АГ до вступления в менопаузу с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования:

Установить патогенетические связи между изменениями в содержании эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, процессом структурной перестройки сердечно-сосудистой системы и вегетативном обеспечении регуляции сердечного ритма и у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

Задачи исследования:

1. Оценить структурно-функциональное состояния сосудистого русла у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола (Е2) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по данным дуплексного сканирования общих сонных артерий (ОСА).

2. Выявить особенности в ЭхоКГ характеристиках морфофункционального состояния левых отделов сердца у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ.

3. Оценить функцию эндотелия по данным пробы у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ методом ультразвуковой доплерографии.

4. Установить взаимосвязь между снижением уровня эстрадиола, ремоделированием сосудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции, структурной перестройкой левых камер сердца и нарушениями в вегетативном обеспечении регуляции сердечного ритма у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде.

Научная новизна исследования

Впервые в крупном промышленном центре, каким является город Екатеринбург, на основе комплексного обследования с использованием методов дуплексного сканирования общих сонных артерий и эхокардиографии проведен углубленный анализ сосудистого русла, геометрии левых камер сердца, состояния систолической и диастолической функций левого желудочка сердца, и определены основные варианты его ремоделирования у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови.

Установлены основные различия в структурной перестройке сосудистой стенки, частоте формирования эндотелиальной дисфункции и морфофункциональном состоянии левых камер сердца у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня эстрадиола и ФСГ в

сыворотке крови. Установлена связь между уровнем эстрадиола и структурной перестройкой сосудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции левых камер сердца, нарушениями в вегетативном обеспечении регуляции сердечного ритма у женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде.

Практическая значимость работы

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде с использованием лабораторных методов диагностики, позволяющих объективно оценить уровень Е2 и ФСГ. При выявлении эстрогенного дефицита дуплексное сканирование сонных артерий, ультразвуковое доплеровское исследование периферических артерий и левых камер сердца в сочетании с кардиоритмографией дают возможность объективно оценить структурно-функциональное состояние сонных артерий, функцию эндотелия периферических артерий, структурно-функциональных показателей левых отделов сердца и состояние вегетативного гомеостаза с целью раннего выявления поражения органов-мишеней и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории лиц.

Представленные доказательства структурной перестройки сосудистого русла с развитием атеросклероза, нередко протекающего с эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием левых камер сердца и изменениями вегетативного гомеостаза у женщин с АГ со снижением Е2 и повышением ФСГ, предполагают использование дифференцированного подхода к тактике ведения данной категории пациентов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Женщины с АГ в позднем репродуктивном периоде с различным уровнем эстрадиола и ФСГ имеют признаки атеросклероза на доклинических стадиях, в большей степени выраженные у пациенток, страдающих АГ на фоне эстрогенного дефицита.

2. Основным вариантом структурной перестройки левых камер сердца у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде

является формирование гипертрофических типов ремоделирования со снижением функциональной активности миокарда, преимущественно с нарушением его насосной и диастолической функций.

3. Гипертрофические варианты ремоделирования левого желудочка у пациенток с АГ и нормальным уровнем Е2 и ФСГ встречаются существенно реже, чем у женщин с АГ и эстрогенным дефицитом, структурная перестройка ЛЖ у них носит адаптивный характер, а имеющаяся диастолическая дисфункция, выражена в меньшей степени, чем у женщин с АГ и гипозэстрогенией.

4. Дилатирующий ответ эндотелия по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде и эстрогенным дефицитом достоверно снижен по сравнению с таковым у женщин с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ.

5. Нормальное вегетативное обеспечение по данным активной ортостатической пробы (АОП) регистрировалось достоверно чаще у пациенток с АГ, эстрогенным дефицитом и сохраненной функцией эндотелия, тогда как гиперсимпатикотония - у женщин с АГ, гипозэстрогенией, эндотелиальной дисфункцией и концентрическим вариантом ГМЛЖ.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 1 – в рецензируемых научных журналах перечня ВАК.

Основные положения диссертации были доложены на заседании проблемной комиссии по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО УГМА Росздрава (Екатеринбург, 2010), обществе терапевтов (Екатеринбург, 2009), IV съезде кардиологов УрФО (Ханты-Мансийск, 2009). Материалы работы также были представлены на IV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2009) и Съезде терапевтов Юга России (Ростов-на-Дону, 2009).

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного обследования, динамического наблюдения пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде внедрены в работу врачей-кардиологов, терапевтов, семейных врачей и гинекологов МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» и ООО «ГБ №41 – семейная медицина». Результаты проведенного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Уральской государственной медицинской академии.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 99 работ отечественных и 130 – зарубежных авторов. Диссертация включает 18 таблиц и 9 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнялась на базе МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» (ЕКДЦ) в период с 2007-2010 гг. Набор женщин для участия в исследовании осуществлялся с приема врача-гинеколога ЕКДЦ. В соответствии с целью и поставленными задачами, нами было включено в исследование 126 пациенток в позднем репродуктивном периоде, с артериальной гипертензией I-II степени. Верификация диагноза АГ проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2008г).

Критериями включения являлись информированное согласие на участие в исследовании, женский пол, возраст 36-45 лет, АГ I-II степени, физиологический менструальный цикл.

Критерии исключения: вторичный характер АГ; клинические проявления ИБС, ХСН, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, дислипидемия и другие проявления метаболического синдрома, клинические проявления

климактерического синдрома, гемодинамически значимый стеноз общих сонных артерий и ее ветвей, патологическая извитость общей и внутренней сонных артерий, болезнь Такаюсу. Определение уровня E2 и ФСГ проводилось иммунохемилюминисцентным методом на аппарате IMMULITE 2000 ANALIZER фирмы Siemens (США). Исследование проводилось трижды для подтверждения абсолютного характера гипоестрогении, в фолликулиновую фазу менструального цикла. В зависимости от уровня E2 и ФСГ женщины были разделены на две группы: в первую группу вошли 64 женщины с АГ I-II степени, средний возраст которых составил $41,11 \pm 3,7$ лет, имеющие физиологический менструальный цикл, снижение уровня E2 и повышение ФСГ. Во II клиническую группу вошли 62 женщины с АГ, средний возраст которых составил $39,01 \pm 2,77$ лет, имеющие физиологический менструальный цикл и нормальный уровень E2 и ФСГ. Пациентки клинических групп достоверно не отличались по возрасту, тяжести и продолжительности АГ, индексу массы тела. Все пациентки принимали идентичное лечение (ингибиторы АПФ, диуретики).

Таблица 1

Характеристика пациенток с АГ, составивших клинические группы

Признаки	Группа I (n=64)	Группа II (n=62)	P1-2
Возраст, годы	$41,11 \pm 3,7$	$39,01 \pm 2,77$	$>0,05$
Эстрадиол, пкг/мл	$0,37 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,08$	$<0,001$
ФСГ, МЕ/ мл	$12,37 \pm 1,64$	$6,89 \pm 0,42$	$<0,001$
САД ср, мм.рт.ст.	$139,1 \pm 12,88$	$138,2 \pm 14,75$	$>0,05$
ДАД ср, мм.рт.ст.	$82,21 \pm 9,15$	$86,9 \pm 11,8$	
Длительность АГ, годы	$5,1 \pm 1,8$	$4,3 \pm 1,7$	$>0,05$
Индекс массы, кг/м ²	$27,4 \pm 2,2$	$26,5 \pm 2,7$	$>0,05$

Примечание: $p < 0,05$ — здесь и далее различия достоверны

Группа сравнения формировалась целенаправленно из 60 здоровых женщин, средний возраст которых составил $42,45 \pm 8,84$ года с нормальным уровнем E2 и ФСГ, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих

влияние на внутрисердечную гемодинамику. Пациентки, составившие группу сравнения, не отличались по возрасту и индексу массы тела от пациенток клинических групп.

В соответствии с целью и исходя из поставленных задач на втором этапе исследования на основании данных пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией 56 пациенток с АГ и гипоестрогенией были разделены на две подгруппы. I подгруппу составили 24 женщины с АГ и эндотелиальной дисфункцией, средний возраст пациенток $42,38 \pm 2,24$ года, стаж АГ составил $6,96 \pm 0,44$ лет. Во II подгруппу вошли 32 пациентки с АГ и сохраненной функцией эндотелия, средний возраст пациенток составил $40,37 \pm 1,74$ года, средняя продолжительность АГ — $6,74 \pm 0,36$ лет. Все женщины, составившие клинические подгруппы, были сопоставимы по возрасту, уровню снижения Е2 и повышения ФСГ, значениям АД, продолжительности и тяжести АГ, индексу массы тела.

Для оценки структурно-функционального состояния сонных артерий у пациенток клинических групп выполнялось дуплексное сканирование ОСА. При сканировании ОСА измеряли толщину комплекса интима-медиа на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. АД на ПА измеряли дважды по стандартной методике, в расчет принимали среднее САД и ДАД и пульсовое давление (ПД) по двум измерениям. Просвет ОСА в систолу и диастолу определяли в М-режиме с синхронной записью ЭКГ. Для сравнения между группами использовали среднее значение равное половине суммы систолического и диастолического диаметров. Для оценки эластичности ОСА использовали коэффициент растяжимости (КР) и индекс жесткости (ИЖ) (Peneman R.S., 1986, Kawasaki T., 1987). Из гемодинамических параметров внутрисосудистого кровотока анализировали максимальную систолическую скорость кровотока (см/сек), индекс резистентности (ИР) (ед).

Для изучения особенностей гемодинамических параметров пациентам изучаемых клинических групп было проведено углубленное эхокардиографическое исследование сердца. Программа трансторакального

эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате «Acuson 128 XP/10» (фирма Acuson, США).

Исследования выполнялись датчиком с частотой 3,75 МГц по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (1987). Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE).

1. Структурно-морфометрические показатели левых камер сердца оценивались по методу Teinholz, объемно-сферические показатели определяли одноплановым методом Симпсона в апикальном четырехкамерном сечении: конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, (см); конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), (см); толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖП сист, ТМЖП диаст), (см); толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (ТЗСЛЖ сист, ТЗСЛЖ диаст), (см); относительная толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ОТ МЖП); относительная толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ОТ ЗСЛЖ); относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС); индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП); индекс сферичности левого желудочка в диастолу (ИСЛЖ диаст). За уровень гипертрофии ЛЖ был принят критерий иММЛЖ, превышающий 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин (Abergel E. и соавт., 1995).

У всех пациентов по методике по P.Verdecchia (P.Verdecchia и соавтор., 1994) рассчитывались относительная толщина стенок ЛЖ (ОТ ЛЖ, усл. ед.). Выделение типов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца проводилось согласно рекомендации A.Ganaui (1992):- нормальная геометрия ЛЖ при значении ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ менее 0,45 и иММЛЖ менее 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин;- концентрическая гипертрофия при повышении показателей ОТ МЖП и ОТ ЗСЛЖ более 0,45 и иММЛЖ более 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин;- концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда ОТМЖП и ОТЗСЛЖ более 0,45 и иММЛЖ менее 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин;- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ - когда ОТМЖП и ОТЗСЛЖ менее 0,45 и иММЛЖ более 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по R.Devereux и соавт.

2. Показатели систолической функции ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (КДОи), (мл/м²); конечно-систолический объем ЛЖ, индексированный к площади тела (КСОи), (мл/м²); фракция выброса ЛЖ в систолу (ФВ), (%), рассчитываемая по Teichholz и Simpson; фракция сократимости ЛЖ (ФС), (%); ударный объем (УО), (мл); конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), (дин/см²), рассчитывался по методу R.Devereux; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) (Васюк Ю.А., 2003).

По прямому аортальному потоку рассчитывались: пиковая скорость аортального потока (Ао пик скор), (м/с); интеграл пиковой скорости аортального потока (Ао инт потока), (м); время ускорения аортального потока (Ао вр ускор), (м/с); пиковый градиент аортального потока (Ао пик градиент).

3. Показатели диастолической функции ЛЖ: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E), (м/с); пиковая скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость A), (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м); общий интеграл трансмитрального потока (общий интеграл), (ед.); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения левого желудочка (интеграл A/E), (ед.); отношение интеграла ранне-диастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E/общий интеграл), (ед.); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A/общий интеграл), (ед.); время изоволюмического расслабления (ВИР), (мс); время замедления пика E, (мс); конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД) (мм. рт. ст.) рассчитывали по уравнению Th.Stork и соавт.; конечное диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС) (дин/см²) определяли по уравнению Лапласа. (Шмидт Р., 1986).

Дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелий зависимой вазодилатации по методике, предложенной Celemajer D.S. (1992), проводилось на ультразвуковом аппарате ESAOTE CARIS PLUS (фирма ESAOTE, Италия) линейным датчиком 6,7-11,1 МГц. Определялся базальный диаметр сосуда, как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемиию в плечевой артерии, являлась 5-минутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста.

После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводилось измерение диаметра на 1,2,3 и 5 минуте после восстановления перфузии в фазу диастолы. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия.

Для изучения особенностей изменения вегетативной регуляции сердечного ритма всем пациенткам с АГ в позднем репродуктивном периоде с гипоестрогенией выполнена кардиоритмография (КРГ). Исследование проводилось на аппаратно-программном комплексе «Валента» (Санкт-Петербург, НПП «НЕО»).

КРГ проводили в исходном положении лежа на спине — фоновая проба, а также в условиях активной ортостатической пробы (АОП). На основании результатов КРГ пациентки, вошедшие в клинические группы, были отнесены к одному из четырех вариантов нарушения вегетативного обеспечения (ВО) деятельности сердца: избыточное ВО — подъем САД более чем на 20 мм. рт. ст., возможен подъем только диастолического давления, увеличение ЧСС более чем на 30 ударов в минуту, появление ощущения прилива крови к голове, потемнение в глазах; недостаточное ВО — преходящее снижение

САД более чем на 10-15 мм. рт. ст., покачивание и ощущение слабости в момент вставания; крайняя степень недостаточного ВО — более тяжелая форма предыдущего варианта ВО; парадоксально высокая форма избыточного ВО — повышение ЧСС во время нахождения пациента в положении стоя более чем на 30-40 ударов в минуту при относительно неизменном АД.

Статистическая обработка результатов

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

При помощи теста Колмогорова-Смирнова нами установлено отсутствие достоверных отличий распределения от нормального. Это позволило использовать для определения достоверности различий t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между выборками. Оценка значимости различий долей (%) производилась с использованием точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе показателей, отражающих состояние сосудистого русла каротидного бассейна (таблица 2), наблюдалось расширение среднего диаметра сонных артерий и снижение скорости кровотока в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем, при этом в большей степени среди пациенток с АГ и гипоестрогенией. Индекс резистентности оказался выше у пациенток с АГ и гипоестрогенией в сравнении с контролем и достоверно не различался в сравниваемых группах.

Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациенток с АГ в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n=64)	Группа II (n=62)	Группа сравнения (n= 60)	P1-2	P1-3	P2-3
Диаметр ОСА, (мм)	7,08±0,7	6,6 ±0,2	5,86±0,41	<0,001	<0,001	<0,001
ТИМ, (ед)	0,76±0,28	0,65±0,3	0,61±0,16	>0,05	<0,01	>0,05
Скорость, см\с	96,4± 16,2	79,8±10,8	72,9±6,4	<0,01	<0,01	<0,01
ИР, (ед)	0,82± 0,05	0,78±0,04	0,73±0,03	>0,05	<0,01	>0,05
КР, (ед)	33,7 ±9,6	38,2 ±9,2	43,2±9,8	0,05	<0,001	<0,001
ИЖ, (ед)	7,7± 0,4	6,8 ± 0,4	6,6±0,4	>0,05	<0,001	>0,05

Примечание: $p < 0,05$ — здесь и далее различия достоверны

Заслуживают внимание и полученные при сравнительном анализе данные, свидетельствующие о снижении эластических свойств стенки сонной артерии как у пациенток с АГ и нормальным уровнем Е2 и ФСГ, так и с эстрогенным дефицитом, тогда как индекс жесткости оказался достоверно выше в сравнении с контролем у пациенток с АГ и сниженным уровнем Е2 и повышенным ФСГ ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты нашего исследования убедительно свидетельствуют о снижении эластичности стенки ОСА и повышении ее жесткости у пациенток с АГ, при этом в большей степени у пациенток с АГ и сниженным уровнем Е2 и повышенным ФСГ. Расширение просвета ОСА и снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов в большей степени у пациенток, страдающих АГ с эстрогенным дефицитом, свидетельствует о явных структурно-функциональных изменениях стенки в виде более выраженного артериосклероза по сравнению с пациентками с АГ и нормальным гормональным фоном. Возможно, это связано с утратой протективного влияния эстрогенов на сосудистую стенку и активацию процессов пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активацию синтеза коллагена и эластина, экспрессии адгезивных молекул, что усугубляет процессы фибрирования сосудистой стенки.

Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца
у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от
уровня эстрадиола и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
ИСЛП (ед)	0,70±0,01	0,68±0,01.	0,63±0,04	<0,001	<0,001	<0,001
ИСЛЖ диаст.(ед)	0,70±0,01	0,65±0,03	0,56±0,05	<0,001	<0,05	<0,001
ИММЛЖ (г/м ²)	125,9±7,7	119,38±9,3	78,35±15,4	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП сист. (см)	1,28±0,02	1,47±0,02	1,42±0,05	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП диаст. (см)	0,87±0,08	1,09±0,08	0,92±0,06	<0,05	<0,001	<0,05
ТЗСЛЖ сист. (см)	1,63±0,20	1,59±0,17	1,56±0,29	<0,05	<0,05	<0,01
ТЗСЛЖ диаст.(см)	1,09 ±0,12	1,09±0,07	0,92±0,06	<0,001	<0,001	<0,05
ОТС, (ед)	0,40±0,04	0,48±0,04	0,43±0,01	<0,01	<0,01.	<0,01
КДР, (см)	4,96±0,21	4,72±0,3	4,29±0,4	<0,001	<0,05	<0,001
КСР, (см)	3,04± 0,15	2,96± 0,4	2,69 ±0,26	<0,001	<0,001	<0,001
КДОи/ИММЛЖ, (ед)	0,81±0,13	0,69 ±0,01	0,62±0,01	<0,001	0,01.	<0,05

Примечание: p<0,05 — здесь и далее различия достоверны

При анализе состояния геометрии левых камер сердца у пациенток с АГ и с различным уровнем Е2 и ФСГ установлено, что структурно-геометрические показатели у женщин, страдающих АГ, характеризуются, прежде всего, изменением формы ЛП и ЛЖ в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем, при этом в большей степени среди пациенток с АГ и гипоестрогений. (p <0,001) (таблица 3).

Низкие значения ТМЖП в диастолу (p<0,05) на фоне достоверно больших значениях ТЗСЛЖ и ИММЛЖ (p<0,001) у пациенток с АГ и гипоестрогений в сравнении с пациентками с АГ и нормальным уровнем эстрадиола могут свидетельствовать о превалировании у первых случаев ассиметричного увеличения стенок ЛЖ за счет гипертрофии его задней стенки.

Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровней эстрадиола и ФСГ

Тип ремоделирования	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)
Нормальная геометрия	19 (29,7%)*	34 (54,8%)
КР	6 (9,4%)	5 (8,1%)
Всего случаев ГМЛЖ в том числе:	39 (60,9%)*	23 (37,1%)
ЭТ ГМЛЖ	26 (40,6%)*	16 (25,8%)
КТ ГМЛЖ	13 (20,3%)	7 (11,3%)

Примечание:* — $p < 0,05$ — различия достоверны при сравнении встречаемости типов ремоделирования в группе пациенток с АГ со снижением уровня эстрадиола и повышением ФСГ и пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ

Как видно из данных представленных в таблице 4, ремоделирование ЛЖ у пациенток с АГ и гипоестрогенной протекало с достоверно более частым формированием его гипертрофических вариантов и развитием эксцентрической ГМЛЖ ($p < 0,05$), чем у пациенток с АГ и нормальным уровнем Е2 и ФСГ, что указывало на вклад Е2 структурной перестройки сосудистого русла в процессы ремоделирования ЛЖ.

Это связано с утратой защитного влияния Е2 и последующим увеличением концентрации ренина в плазме крови, повышением уровня ангиотензина 1 и 2, альдостерона, что ведет к увеличению канальцевой реабсорбции ионов натрия, повышению содержания внеклеточной жидкости и, как следствие, к увеличению ОЦК и перегрузке объемом за счет увеличения преднагрузки, в результате чего происходит дилатация полости левого желудочка и увеличение объемных показателей.

При сравнительном анализе значений показателей, отражающих состояние систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ у пациенток клинических групп, (табл. 5, 6) установлено, что у пациенток с АГ и гипоестрогенной в сравнении с пациентками с АГ и нормальным уровнем эстрадиола, достоверно значимый рост ИС ЛЖ ($p < 0,001$), КДОи ($p < 0,001$), ИСИР ($p < 0,05$) и КСМС ($p < 0,001$),

в сочетании со значимо большими значениями ВИР $p < 0,001$), и низкими величинами времени замедления E ($p < 0,001$), может свидетельствовать о более выраженном снижении функциональной активности миокарда ЛЖ, протекающей в отличие от пациенток с АГ и нормальным уровнем эстрадиола с нарушением насосной функции и с формированием ригидного типа диастолической дисфункции. обусловленной наличием дефицита эстрогенов.

Таблица 5

Основные показатели систолической функции левого желудочка у пациенток с АГ в зависимости от уровня E2 и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
КДОи, (мл\м2)	63,94±3,2	55,56±4,0	49,01±10,19	<0,001	<0,001	<0,001
КСО и, (мл\м2)	19,78±2,80	18,19±5,7	16,59±4,94	>0,05	<0,001	<0,001
FE, (%)	67,92± 4,17	67,01±0,07	69,14±3,17	<0,05	<0,01	<0,001.
FS, (%)	38,19±3,7	37,23± 3,61	36,06±3,63	<0,05	<0,001	<0,001
УО и, (мл\м2)	44,9±8,23	37,99±6,9	29,76±9,38	<0,01	<0,001	<0,001
Ао пиковая Скорость, (м\с)	1,04±0,17	1,02±0,15	0,97±0,07	>0,05	>0,05	>0,05
Ао время ускорения, (м\с)	71,55±9,7	84,56±21,01	108,95±4,64	<0,05	<0,001	<0,001
Ао интеграл потока, (м)	0,204±0,03	0,212±0,04	0,219±0,04	<0,05	>0,05	>0,05
Ао пиковый градиент, (мм.рт.ст)	4,56±1,26	4,33±0,68	4,24±1,14	<0,05	<0,05	>0,05
КСМС, (дин\см)	135,8±16,8	125,55±19,11	106,31±15,82	<0,001	<0,001	<0,05
ИСИР, (ед)	60,55±1,28	69,74±0,87	106,361±1,30	<0,05	<0,001	<0,001
КСМС/КДОи, (ед)	2,254±0,08	2,173±0,12	2,123±0,06	<0,001	<0,001	<0,05
ФВ/ КСМС, (ед)	0,46±0,12	0,57±0,14	0,67±0,11	<0,01	<0,001	<0,05

Примечание: $p < 0,05$ — здесь и далее различия достоверны

Основные показатели диастолической функции ЛЖ у женщин с АГ в зависимости от уровней Е2 и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n = 60)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Скорость Е, (м/сек)	0,65±0,9	0,66±0,08	0,84±0,11	>0,05	<0,001	<0,001
Интеграл Е (м)	0,09±0,03	0,11±0,03	0,14±0,03	<0,05	<0,05	<0,05
Интеграл Е/общий Потока(ед) ин.	0,53±0,06	0,57±0,08	0,63±0,07	>0,05	<0,001	<0,05
ВИР (мсек)	106,6±5,79	103,6±6,5	66,45±6,51	<0,001	<0,001	<0,001
Интеграл А (м)	0,08±0,02	0,09±0,01	0,08±0,01	<0,05	>0,05	>0,05
Интеграл А/интеграл Е(ед)	0,86±0,21	0,78±0,27	0,65±0,16	<0,05	<0,001	>0,05
Время замедления (мсек) Е	120,5±14,65	145,3±33,77	180,35±20,9	<0,001	<0,001	<0,05
КДНС (дин/см ²)	19,2±4,03	13,24±4,97	10,82±2,82	<0,001	0,001	<0,01

Примечание: p<0,05 — здесь и далее различия достоверны

При проведении пробы с реактивной гиперемией на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия ПА у пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом, практически в каждом втором случае (в 56,3% случаев) выявлялся инерционный тип вазомоторной реакции, тогда как у пациенток с АГ и нормальным уровнем Е2 и ФСГ этот тип реакции встречался реже, лишь 20,8% случаев, что связано с более глубокими органическими изменениями в гладких мышечных клетках сосудистой стенки.

Кроме того, при оценке внутрисосудистых диаметров сосудов эластического и мышечного типов выявлено, что у пациенток с АГ с гипоэстрогенией сонная артерия расширена относительно размера ПА достоверно больше чем у пациенток с АГ и нормальным уровнем Е2 и ФСГ (7,08±0,7 и 3,70±0,04 у пациенток с АГ и гипоэстрогенией; p< 0,001) и (6,6±0,2 и 4,1±0,06 у пациенток с АГ и АГ и нормальным уровнем Е2 и ФСГ; p<0,001 (табл. 7).

Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде в зависимости от уровня Е2 и ФСГ

Признаки	Группа I (n = 64)	Группа II (n = 62)	Группа контроля (n=60)	P 1-2	P1-3	P 2-3
Диаметр ОСА (мм)	7,08±0,7	6,6 ±0,2	5,86 ±0,41	<0,001	<0,001	<0,001
Диаметр ПА (мм)	3,70 ±0,04	4,1±0,06	3,80±0,04	<0,05	>0,05	<0,001
% дилатации ПА	5,9±0,4 %	8,1 ± 0,4%	9,9 ±1,8%	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: $p < 0,05$ — здесь и далее различия достоверны

По-видимому, артерии с преобладанием эластиновых структур подвержены воздействию гемодинамических факторов в большей степени, чем артерии с гладкомышечным и коллагеновыми волокнами, а выявленная прямая корреляционная связь между уровнем САД и увеличением диаметра просвета ОСА у пациенток с АГ и гипоэстрогенией ($r=0,50$; $p=0,001$) может свидетельствовать о том, что ведущее место в расширении ОСА как признака доклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки занимает уровень САД, обусловленный более выраженной вариабельностью этого показателя на фоне дефицита эстрогенов.

Кроме того, достоверное расширение просвета сосудистого русла снижает напряжение сдвига на эндотелии, что может путем влияния на механизмы выработки оксида азота, стимулировать констрикцию мышечных клеток меди, увеличение тонуса и толщины сосудистой стенки.

При сравнительном анализе показателей функциональной ортопробы у пациенток с АГ, гипоэстрогенией и различным функциональным состоянием эндотелия установлено, что нормальный тип ВО регистрировался достоверно чаще у пациенток с АГ с эстрогенным дефицитом и сохраненной функцией эндотелия, чем без нее - 37,5% и 18,8% случаев соответственно ($p < 0,001$). Напротив, гиперсимпатикотония у женщин с АГ, гипоэстрогенией и эндотелиальной дисфункцией, регистрировалась достоверно чаще, чем среди

пациенток с АГ гипоестрогенией и без нее - в 53,1% и 29,2% случаев соответственно ($p < 0,01$). Нарушение симпатовагальных взаимоотношений в регуляции ритма сердца с преобладанием парасимпатикотонии регистрировалось реже, чем симпатикотонии, как среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, так и без нее (в 28,1% и 33,3% случаев соответственно).

У пациенток с АГ, дефицитом эстрадиола, эндотелиальной дисфункцией и гиперсимпатикотоническим типом ВО чаще формировалась концентрическая ГМЛЖ – в каждом втором случае (66,7%), реже и практически одинаково часто регистрировались варианты недостаточного и нормального ВО: в 2 (22,2%) и в 1 (11,1%) случаев соответственно.

Концентрический вариант ГМЛЖ среди пациенток с АГ, гипоестрогенией и нормальной функцией эндотелия регистрировался достаточно редко - лишь в двух случаях с недостаточным и избыточным типом ВО соответственно. Формирование эксцентрического варианта ГМЛЖ у пациенток с АГ и гипоестрогенией не зависело от функционального состояния эндотелия и типа ВО.

Таблица 9

Типы вегетативного обеспечения сердечной деятельности у пациенток с АГ с эстрогенным дефицитом и различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий

Типы вегетативного обеспечения	АГ (n = 56)	АГ ЭЗВД+ (n= 32)	АГ ЭЗВД- (n = 24)	P2-3
Нормальное ВО	15 (26,8%)	6 (18,8%)	9 (37,5%)	<0,001
Недостаточное ВО	17(30,4%)	9 (28,1%)	8 (33,3%)	>0,05
Избыточное ВО	24 (42,8%)	17(53,1%)	7 (29,2%)	<0,01

Примечание: $p < 0,05$ — здесь и далее различия достоверны

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди пациенток с АГ, гипоестрогенией и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще, чем среди пациенток с АГ, гипоестрогенией и нормальной функцией эндотелия, имело место нарушение вегетативной регуляции сердца, причем преобладающим типом вегетативного обеспечения у пациентов с АГ со

снижением E2 и повышением ФСГ являлась гиперсимпатикотония как в целом, так и в зависимости от присутствия эндотелиальной дисфункции, причем с большей частотой среди пациенток с АГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий.

Таким образом, можно предположить конкурентный механизм поражения сосудистого русла с развитием эндотелиальной дисфункции структурной перестройки левых камер сердца и смещения вегетативного баланса к гиперсимпатикотонии.

ВЫВОДЫ

1. Углубленное дуплексное сканирование общих сонных артерий у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде демонстрирует расширение просвета ОСА, снижение скорости кровотока в сонных артериях прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов в большей степени у женщин, страдающих АГ на фоне эстрогенного дефицита, что свидетельствует о более значимых структурно-функциональных изменениях сосудистой стенки в виде атеросклероза в сравнении с больными АГ, имеющими нормальный гормональный фон.
2. Эстрогенный дефицит у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде ведет к формированию гипертрофических вариантов ремоделирования (60,9%) с превалированием развития (40,6%) эксцентрического варианта ГМЛЖ и снижением функциональной активности миокарда, преимущественно с нарушением его насосной функции и диастолической дисфункцией, протекающей с нарушением активной релаксации по ригидному типу и увеличением жесткости миокарда левого желудочка.
3. Пациентки с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ имеют явную тенденцию к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца, в целом структурная перестройка у них носит адаптивный характер; диастолическая дисфункция с нарушением активной релаксации и

увеличением жесткости миокарда левых отделов сердца выражены в меньшей степени чем у женщин с эстрогенным дефицитом.

4. Среди пациенток с АГ и эстрогенным дефицитом в позднем репродуктивном периоде в 42,9% случаев (по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией) имеет место развитие эндотелиальной дисфункции, при этом на фоне достоверного снижения вазомоторной функции эндотелия практически в каждом втором случае (56,3%) выявляется инерционный тип вазомоторной реакции, тогда как у женщин с АГ и нормальным уровнем эстрадиола и ФСГ он встречается реже, лишь в 20,8% случаев.
5. Эстрогенный дефицит, эндотелиальная дисфункция и гиперсимпатикотония у пациенток с АГ в позднем репродуктивном периоде способны влиять на структурную перестройку левых камер сердца, приводя к нарушению насосной и сократительной функций миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции или усугублять уже имеющуюся систоло-диастолическую дисфункцию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении обследования женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде необходимо учитывать снижение E2 и повышение ФСГ как самостоятельного фактора риска прогрессирования АГ.

2. Женщин с АГ в позднем репродуктивном периоде, имеющих эстрогенный дефицит, необходимо выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения. Характерное для этих пациенток быстрое прогрессирование ремоделирования сосудистой стенки с развитием атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, а также сочетание таких независимых факторов, как высокие цифры АД и гипозэстрогения, способствующие переходу адаптивного ремоделирования в дезадаптивное ведет к нарушению гемодинамики и требует привлечения к наблюдению не только кардиолога, но и гинеколога для определения тактики ведения данной категории женщин.

3. Алгоритм обследования пациенток с АГ и гипоестрогенией в позднем репродуктивном периоде должен включать комплексное обследование с использованием лабораторных (определение уровней E2 и ФСГ) и инструментальных методов исследования (ультразвукового, доплеровского исследования периферических артерий и левых камер сердца в сочетании с кардиоритмографией), позволяющих объективно оценить эстрогенный баланс, структурно-функциональное состояние сонных артерий, функцию эндотелия периферических артерий, структурно-функциональные показатели левых отделов сердца и выраженность вегетативного дисбаланса сино-атриальной зоны с целью раннего выявления эстрогенного дефицита, поражения органов-мишеней и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории лиц.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Николаенко О.В. Дизритмии у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы и в поздний фертильный период с измененным гормональным фоном в зависимости от вариантов ремоделирования левого желудочка./ М.М. Хабибуллина, И.Ф. Гришина, А.Н. Андреев, О.В. Николаенко // Уральский медицинский журнал.- 2009.- №3 (57).- С.107-112.
2. Николаенко О.В. Нарушение сердечного ритма и проводимости, структурно-геометрическая перестройка левого желудочка у женщин с гипертонической болезнью в поздний фертильный периода зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий./ М.М. Хабибуллина, О.В. Николаенко, Р.В. Серебренников, И.Ф. Гришина, А.Н. Андреев // Съезд терапевтов Юга России «Врач XXI века: сегодня и завтра»: тезисы конференции.- Ростов-на-Дону.- 2009.- С.43.
3. Николаенко О.В. Типы ремоделирования левых камер сердца, систолическая и диастолическая функции у женщин в позднем фертильном периоде с артериальной гипертонией с нормальным и сниженным уровнем эстрадиола в

сыворотке крови. / О.В. Николаенко, М.М. Хабибуллина, И.Ф. Гришина // ДиаМА.- 2009.-С.80-84

4. Николаенко О.В. Влияние суточного профиля артериального давления на структурно-геометрические показатели левых камер сердца у женщин с гипертонической болезнью в поздний фертильный период. / М.М. Хабибуллина, Р.В. Серебренников, О.В. Николаенко, И.Ф. Гришина, А.Н. Андреев // IV Национальный конгресс терапевтов: тезисы конференции.- Москва.- 2009.- С.47.
5. Николаенко О.В. Особенности геометрии левых камер сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка у женщин в позднем фертильном периоде с артериальной гипертензией с нормальным и сниженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови. / М.М. Хабибулина, О.В. Николаенко // Инновационные технологии в здравоохранении: молекулярная медицина, клеточная терапия, трансплантология, реаниматология, нанотехнологии: тезисы конференции.- Екатеринбург.- 2009.- С. 212-216.
6. Николаенко О.В. Влияние уровня эстрадиола на структурно-геометрическую перестройку левых камер сердца у женщин с гипертонической болезнью в поздний фертильный период. / М.М. Хабибулина, О.В. Николаенко, Р.В. Серебренников, И.Ф. Гришина // IV съезд кардиологов уральского федерального округа «От первичной профилактики – к высоким технологиям»: тезисы конференции.- Ханты-Мансийск.- 2009.-С. 232-233.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
АГ — артериальная гипертензия
АОП — активная ортостатическая проба
ВО — вегетативное обеспечение
ДАД — диастолическое артериальное давление
Е2 — эстрадиол
КРГ — кардиоритмография
ЛЖ — левый желудочек
ОСА — общие сонные артерии
ПА — плечевая артерия
САД — систолическое артериальное давление
СНС — симпатическая нервная система
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭЗВД — эндотелий зависимая вазодилатация
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография

НИКОЛАЕНКО
ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ
РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ: ВКЛАД ЭСТРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА
В РАЗВИТИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук.

автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 11.05.2010