ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Новицкий Николай Игоревич

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент В.М. Царева

Смоленск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДНИЕ 4
ГЛАВА 1. ИБС У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)... 11
1.1. Эпидемиологические и патогенетические аспекты ишемической болезни сердца. Прогностическое значение желудочковых аритмий 11
1.2. Вегетативная регуляция сердечной деятельности и процессы реполяризации желудочков. Вклад в аритмогенез 17
1.3. Коронарный атеросклероз и электрическая нестабильность миокарда..... 21
1.4. Сердечно-сосудистое ремоделирование при ишемической болезни сердца 24
1.5. Нарушения дыхания во сне и кардиоваскулярные осложнения 29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33
2.1. Клиническая характеристика исследуемого контингента 33
2.1.1. Клиническая характеристика пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца 35
2.1.2. Клиническая характеристика контрольной группы 38
2.2. Методы специальных исследований 40
2.2.1. Суточное мониторирование ЭКГ 40
2.2.2. Коронароангиография 43
2.2.3. Суточное мониторирование артериального давления с оценкой сосудистой ригидности 45
2.2.4. Респираторное мониторирование 48
2.2.5. Статистическая обработка результатов 49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 51
3.1. Частота и структура желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде 51

3.2. Вариабельность ритма сердца у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями 55

3.3. Процессы реполяризации желудочков у женщин ИБС с аритмиями 58

3.4. Взаимосвязь желудочковых аритмий со степенью выраженности поражённых коронарных артерий. 64

3.5. Суточный профиль АД у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями .. 70

3.6 Суточный профиль артериальной ригидности у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями 74

3.7. Нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС. Взаимосвязь с желудочковыми аритмиями 80

3.8. Алгоритм стратификации риска ЖА у пациенток с ИБС в постменопаузе 85

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ 87

ВЫВОДЫ 103

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 109

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с середины 20-го столетия, продолжительность жизни во всем мире неуклонно растет. По данным ВОЗ за 2014 год даже в странах с низким уровнем дохода за последние два десятилетия продолжительность жизни выросла на 9 лет [13; 46]. В экономически развитых странах мира с 2011 по 2013 год средний возраст женщин увеличился с 41,1 до 41,8 лет [21]. Согласно статистическим прогнозам к 2030 году 1 миллиард 200 миллионов женщин во всем мире будут находиться в климактерическом периоде [59].

На сегодняшний день женщина проводит в постменопаузальном периоде около трети своей жизни [30; 86; 112]. Тенденции современного общества позволяют женщине долгое время оставаться социально активной, и все большую актуальность приобретают вопросы сохранения и поддержания здоровья, так же высокого качества жизни после репродуктивного периода [30; 243; 245; 285;].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и у женщин, и у мужчин, но в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) женщин умирает больше, чем мужчин [145; 303]. В Европе ИБС является причиной смерти у женщин в 23% случаев, инсульт – в 18% и другие ССЗ – в 15% случаев [152], а 46% женщин становятся инвалидами вследствие развития сердечной недостаточности в течение 6 лет после перенесенного инфаркта [300]. В США от ИБС ежегодно умирают более 0,5 млн женщин. В России смертность при ИБС в 7–8 раз выше, чем в большинстве европейских стран [20; 77].

Данные статистики говорят о том, что в первой половине жизни женщины имеют более низкий риск развития ИБС по сравнению с мужчинами [117; 150; 158]. Этот риск становится клинически значимым после того, как женщина вступает в менопаузу и достигает пика к возрасту 65–75 лет [6; 149; 246;].

Наиболее частым и грозным осложнением ИБС являются желудочковые аритмии (ЖА), которые ассоциируются с высоким риском фатальных аритмий и внезапной аритмической смертью [85].

Степень разработанности темы

Наиболее распространённым и тяжело протекающим заболеванием в постменопаузальном периоде, является ишемическая болезнь сердца. Это заболевание с высокой степенью вероятности грозит инвалидизацией и является причиной преждевременной смерти [108; 231; 300]. За последние несколько десятилетий в развитых странах смертность от ишемической болезни сердца среди мужчин в возрасте до 65 лет снизилась примерно на 50%. У женщин, к сожалению, положительной тенденции не наблюдается [293; 291].

Большинство современных исследований по нарушениям ритма направлено на изучение и поиск новых факторов риска, неблагоприятно влияющих на развитие аритмий. Изучение электрической нестабильности сердца у этих больных, разработка критериев прогнозирования вероятности развития аритмий, стратификация групп риска по возникновению опасных для жизни нарушений ритма продолжают оставаться одними из актуальных проблем современной кардиологии. При этом, исследований, в которых бы проводилась комплексная оценка факторов риска желудочковых аритмий у женщин с ишемическая болезнь сердца в постменопаузе и был сформирован алгоритм для стратификации риска желудочковых нарушений ритма, крайне мало, поэтому представляется важным проведение данного исследования.

Цель исследования

*П*овышение эффективности профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде на основании изучения факторов риска развития желудочковых аритмий.

Задачи исследования

1. Изучить структуру желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде.

2. Исследовать длительность интервала QT, его дисперсию, вариабельность сердечного ритма у женщин с ишемической болезнью сердца при наличии желудочковых нарушений ритма.
3. Проанализировать взаимосвязь желудочковых нарушений ритма с наличием и степенью выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.
4. Изучить суточный профиль артериального давления и суточную ригидность сосудистой стенки у женщин с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности желудочковых аритмий.
5. Оценить роль нарушений дыхания во сне на формирование желудочковой эктопической активности миокарда.
6. На основе комплексного обследования определить аритмогенные факторы риска и разработать алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе.

Научная новизна исследования

Изучена структура желудочковых аритмий в целом, желудочковых нарушений ритма низких и высоких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде. Впервые показано, что у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде часто регистрируются желудочковые нарушения ритма высоких градаций. В структуре аритмий преобладает полиморфная одиночная и полиморфная парная желудочковая экстрасистолия (III и IVB градации).

Впервые определено, что наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается у женщин с ишемической болезнью сердца и желудочковой экстрасистолией III и выше градации по M. Ryan. При этом желудочковые аритмии не имеют регрессионной зависимости с параметрами вариабельности сердечного ритма.

Впервые определена тесная регрессионная взаимосвязь желудочковых аритмий с дисперсией коррегированного QT интервала у данной категории пациенток.

Рассчитана вероятность развития желудочковых аритмий в целом и высоких градаций в зависимости от длительности QTcd.

Проанализирована взаимосвязь желудочковых нарушений ритма с наличием и степенью выраженности поражённых коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. Впервые установлено, что шансы развития желудочковых аритмий в целом и желудочковых аритмий высоких градаций достоверно не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий. Подчёркнута большая частота неизменённых коронарных артерий у пациенток с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями в постменопаузальном периоде.

Установлены различия структуры желудочковых нарушений ритма в зависимости от циркадного типа артериального давления у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. Впервые определены отношения шансов развития желудочковых нарушений ритма низких и высоких градаций в зависимости от типа суточного профиля артериального давления у пациенток с ишемической болезнью сердца в постменопаузе.

Впервые оценены показатели суточной ригидности сосудистой стенки у женщин постменопаузального периода с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности желудочковых аритмий. Впервые установлена прогностическая значимость повышенного и патологического индекса аугментации в развитии желудочковых аритмий в целом и частой желудочковой экстрасистолии, рассчитаны отношения шансов их развития.

Впервые оценена роль нарушений дыхания во сне на формирование желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. Впервые рассчитаны отношения шансов развития желудочковых аритмий и установлено, что наличие нарушений дыхания во сне увеличивает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций и полиморфной парной желудочковой экстрасистолии.

Впервые на основании комплексного обследования определены аритмогенные факторы риска, неблагоприятно влияющие на формирование желудочковых

аритмий, рассчитаны шансы их развития и разработан алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде.

Теоретическая и практическая значимость

Комплексный анализ изучаемых показателей вариабельности сердечного ритма, процессов реполяризации миокарда желудочков, степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, суточного профиля АД, ригидности сосудистой стенки, нарушений дыхания во сне позволил выделить факторы риска развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе и разработать алгоритм стратификации риска ЖА. Использование предложенного алгоритма позволит стратифицировать риск развития ЖА у женщин постменопаузального периода с ИБС и своевременно проводить терапию, направленную на предупреждение их формирования, и, следовательно, совершенствовать профилактические мероприятия.

Методология и методы исследования

В исследование включена 161 женщина. Группу больных с хроническими формами ИБС составила 141 пациентка. Контрольную группу составили 20 женщин, по результатам обследования которых, были исключены сердечно-сосудистые заболевания. Дизайн исследования - одномоментное (поперечное) открытое исследование.

Работа выполнена на базе отделения неотложной кардиологии городского кардиологического диспансера ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 «Сосновая роща», г. Калуги (главный врач – М.А. Холопов).

Используемые средства для обследования исследуемых женщин: клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета специальных программ. Полученные результаты обработаны статистически.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде отмечается частая регистрация желудочковых аритмий высоких градаций, что тесно связано с изменением процессов реполяризации желудочков, увеличением ригидности сосудов, патологическим суточным профилем артериального давления и нарушениями дыхания во сне.
2. У пациенток с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями в постменопаузальном периоде выявляется большая частота неизменённых коронарных артерий. Риски развития желудочковых аритмий в целом и высоких градаций не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий.
3. Разработанный алгоритм прогнозирования желудочковых аритмий позволяет выделить группу лиц с высоким риском развития прогностически неблагоприятной эктопической активности миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования представлены на региональном семинаре-совещании «Современные возможности профилактики и лечения ИБС в реальной клинической практике (Калуга, 2015); заседаниях Смоленского научного общества терапевтов и кардиологов «Вторичная профилактика острого коронарного синдрома» (Смоленск, 2015), Брянского научного общества кардиологов «Нарушения ритма сердца у женщин с ИБС» (Брянск, 2016), Калужского научного общества кардиологов «Факторы риска желудочковых аритмий у женщин с ИБС и артериальной гипертензией» (Калуга 2017); V, VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2017, 2018); LXXII Международной научно-практической конференция студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2018); 14-й Варшавском международном медицинском конгрессе (Варшава, 2018); 1-ом съезде Евразийской аритмологической ассоциации (Гродно, 2018); конгрессе «Сердечная недо-

статочность 2019» (Москва, 2019), 6-ом Всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности (Афины, 2019).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад диссертанта

Личный вклад автора состоит в выполнении всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме. Самостоятельно выполнены клиническое обследование пациенток, оценка процессов реполяризации и вариабельности сердечного ритма с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, суточное мониторирование АД с оценкой суточной ригидности сосудов, респираторное мониторирование. Анализ, интерпретация полученных данных, их статистическая обработка, изложение полученных результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций и подготовка материалов к опубликованию выполнено автором лично.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 29 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит библиографические сведения о 306 литературном источнике, из них 83 – отечественных и 223 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ИБС У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологические и патогенетические аспекты ишемической болезни сердца. Прогностическое значение желудочковых аритмий

ИБС является одним из лидеров в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости, предиктором ранней инвалидизации и смертности, тревожным показателем социального и демографического неблагополучия страны. В 2010 году во всем мире было зарегистрировано более 7 миллионов случаев смерти от ИБС, что на 35% больше по сравнению с 1990 годом, при этом 25,6% случаев смерти от ИБС в 2010 приходилось на лица моложе 65 лет, самые высокие показатели наблюдались на постсоветском пространстве (Восточная Европа и Центральная Азия) [280]. Увеличение продолжительности жизни увеличивает и бремя ИБС, но одновременно происходит рост заболеваемости ИБС у лиц моложе 50 лет, что приводит к потере трудоспособности и снижению качества жизни.

Большинство первых многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводились в мужской популяции с учётом относительно более ранней заболеваемости и смертности этой категории населения. В последнее десятилетие в мире растет интерес к проблемам женского здоровья, всё больше работ посвящены гендерным различиям. Значительную часть жизни женщины проводят в менопаузе, поэтому вопросы сохранения, поддержания здоровья и качества жизни приобретают все большее медицинское и социальное значение.

Связь между наступлением менопаузы и развитием ИБС доказана в большом количестве исследований [68; 69; 71; 200; 257].

У женщин клиническая картина проявления ИБС имеет некоторые характерные особенности, такие как редкое манифестирование заболевания с острого коронарного синдрома; более частая безболевая ишемия миокарда; преимущественное течение по типу вазоспастической стенокардии [6; 20; 130]. Согласно данным Фрамингемского исследования стенокардия напряжения служит первым симпто-

мом ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин в 56,5% [36; 130; 137]. Также у женщин чаще чем у мужчин отмечается атипичный болевой синдром [159]. Женщины могут иметь ложноположительные электрокардиограммы с нормальной коронарной ангиограммой. Так называемый синдром X, сочетающий депрессию сегмента ST, типичную стенокардию и нормальную коронарную ангиографию, гораздо чаще отмечается у женщин в постменопаузальном возрасте [219; 277].
При физиологическом течении климактерического периода манифестирование ИБС происходит в более поздние сроки [20]. Во всех случаях женщины имеют более высокий риск внезапной смерти от ИБС, чем мужчины, независимо от типа менопаузы и расы [34; 246]. По сравнению с мужчинами женщины демонстрируют больше симптомов, но имеют меньше анатомических признаков болезни на начальном этапе [258], а также характеризуются более выраженными тревожно–депрессивными состояниями и вегетативными нарушениями [294].

Резкое увеличение частоты развития ИБС в постменопаузальном периоде и, по данным ряда исследований, сокращение ее на фоне гормонозаместительной терапии, свидетельствуют о том, что половые гормоны оказывают протективное действий на сосуды и препятствуют развитию ССЗ [67; 148; 173; 185].

По данным ряда исследований, точкой приложения эстрогенов являются эндотелий сосудов и кардиомиоциты [181; 197; 289]. Считается, что в эндотелиальных клетках в кавеолах мембраны имеются эстрогеновые рецепторы, которые с помощью процессов фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу, предотвращая развитие эндотелиальной дисфункции [162; 201; 220]. Помимо этого, эстрогены повышают уровень липидов высокой плотности, снижают уровень атерогенных липидов, блокируют кальциевые каналы, уменьшают содержание ангиотензин-превращающего фермента и гомоцистеина в плазме крови [47; 107; 186; 299]. Прогестерон снижает уровень антитромбина III и фактора VIII, уровень холестерина и пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, блокирует кальциевые каналы, уменьшает реабсорбцию ионов натрия в почках, а также регулирует дифференцировку адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения [206; 209; 230].

Ключевую роль в развитии ССЗ у женщин после репродуктивного периода играет формирование так называемого менопаузального метаболического синдрома (ММС), который включает в себя абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), тканевую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию [71; 142]. Даже в возрасте менее 40 лет около 48% женщин имеют более трех метаболических факторов риска ИБС [138; 240]. А у женщин в возрасте наличие более двух факторов риска выявляется в 82% случаев [22]. Некоторые факторы риска, такие как курение, сахарный диабет и артериальная гипертензия, у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [123; 163; 242].

Связь между артериальной гипертензией (АГ) и ССЗ была показана в большом количестве обсервационных исследований. В метаанализе (61 исследование, n=12,7 млн) S. Lewington с соавторами (2002) было показано, что повышение систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт. ст. выше нормы (115/75) связано с более чем двукратной разницей в смертности от инсульта и с двукратным увеличением коэффициента смертности от ИБС и других сосудистых причин [91]. G.M. Singh с соавторами (2013) показали, что в возрастной когорте 55-64 лет (n=1,4 млн) увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. сверх нормы повышало риск ИБС: ОР 2,16 95% ДИ 2,09-2,24, риск геморрагического ОР 1,66, 1,39-1,98 и ишемического инсульта ОР 1,63 ДИ 1,57-1,69 [281].

Всероссийским научным обществом кардиологов в 2004 г. была инициирована Национальная программа ПРЕМЬЕРА, в ходе которой ИБС была выявлена у 66% больных АГ [28]. Распространенность АГ среди российских женщин 45–54 лет достигает 54,45%, а начиная с возраста 55 – 64 лет эта цифра возрастает до 74,5% [69]. Результаты исследований свидетельствуют, что наличие у женщин АГ, обусловленной изменением уровня эстрогенов, повышает риск смерти от ИБС в 6-10 раз [32]. В исследование H-S. Lim с соавторами (2016) (n=6650) пременопаузальная АГ статистически значимо ассоциировалась с АГ в период менопаузы. Гипертензия, диагностированная до достижения возраста 40 лет, давала статистически достоверно более высокий уровень АГ во время менопаузы (ОР 2,32 95% ДИ 1,87-

2,88) [189]. В работе Н.В. Ларевой с соавторами определено, что у пожилых пациентов, страдающих АГ и ИБС, имеются гендерные различия ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): более высокие величины массы миокарда ЛЖ у мужчин, более выраженное нарастание индекса массы миокарда ЛЖ и снижение фракции выброса ЛЖ по мере утяжеления АГ у женщин. В то же время, у бо̀льшей части больных обоих полов с разной степенью АГ развивается диастолическая дисфункция ЛЖ в основном по гипертрофическому типу [39].

Суточное мониторирование артериального давления стало полезным инструментом в диагностике и лечении гипертонии. Показатели ночного снижения АД используют для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Часть исследований показали увеличение ССР у пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время. Так в масштабном регистре испанского общества по гипертензии включающим 42 947 пациентов с АГ (8384 ранее не лечились, а 34 563 получали антигипертензивную терапию) было установлено, что профиль АД «non-dipper» имели 41% пациентов, не получавших лечение и 53% на антигипертензивной терапии. Кроме того, женский пол являлся независимом фактором наличия профиля АД с недостаточным снижением АД. Пациенты с данным профилем получали большее количество антигипертензивных препаратов. В заключении авторы делают вывод, что профиль «non-dipper» является маркером высокого сердечно-сосудистого риска. [227]. В тоже время есть работы, определившие профиль с чрезмерным снижением АД прогностически неблагоприятным. Хотя P. Verdecchia и соавторы не выявили различий в риске осложнений ССЗ между пациентами с профилем АД «dipper» и «over-dipper» в течение восьмилетнего периода наблюдения [140], K. Kario и соавторы показали, что у пациентов с чрезмерным снижением систолического артериального давления в ночное время зарегистрировано увеличение количества «немых» инсультов [205].

Отдельно хотелось бы отметить факторы, являющиеся специфическими для женщин. Имеются некоторые данные от том, что гестационные гипертензивные расстройства (преэклампсия) связаны с повышенным риском развития ССЗ в более позднем возрасте. Установлено, что риск развития ИБС, инсульта и венозных

тромбоэмболий у женщин с анамнезом преэклампсии в течение 5–15 лет после перенесенного эпизода заболевания возрастает в 2 раза [124; 157; 225; 226]. В ряде исследований также было показано, что у женщин, принимавших ранее оральные контрацептивы повышается риск развития инсульта, инфаркта и ИБС [84; 86; 217]. Депрессия является широко распространенным фактором риска возникновения ИБС и смертности у пациентов с установленным ИБС [126; 164; 190; 271]. Около 40% женщин в постменопаузальном периоде описывают свое состояние как депрессивное [101; 164; 269]. В мета-анализе S. Lin с соавторами (2018) (15 исследований, n=32884) была продемонстрирована положительная связь между диагностированной депрессией и кальцинозом коронарных артерий (ОР 1,15, 95% ДИ: 1,04-1,28) [190].

Дефицит эстрогенов активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, способствуя выбросу сосудосуживающего пептида эндотелина, что является одни из ведущих механизмов формирования АГ в постменопаузальном периоде [61; 242; 291]. Повышение активности симпатической нервной системы вызывает повышение секреции норадреналина и спазм сосудов, а, соответственно, повышение общего сосудистого сопротивления. Кроме того, теряются протективные антиатерогенные свойства азота, что приводит к развитию атеросклероза [103; 250].

На фоне быстрых темпов снижения секреции эстрогенов секреция андрогенов снижается более медленно, что способствует возникновению и развитию андроидного ожирения и увеличению массы висцерального жира [47; 98; 154; 273]. Прогрессированию висцерального ожирения, а также развитию инсулинорезистентности способствует дефицит соматотропного гормона, в выработке которого эстроген также принимает участие [55]. Таким образом, происходит формирование ММС, являющегося одним из предикторов ИБС. Отличие его от стандартного МС только в том, что в основе изменений лежит дефицит гормонов.

Климактерический период также отмечен значимыми изменениями в гипоталамических структурах центральной нервной системы [3; 54; 56;], к которым в первую очередь относятся ослабление общего коркового тонуса, лабильность реакций сосудистого русла, снижение торможения и инертность нервных процес-

сов; а также нарушения взаимоотношений коры больших полушарий с нижележащими отделами нервной системы [33; 167].

Одним из основных патофизиологических механизмов смерти от сердечно-сосудистых заболеваний являются нарушения сердечного ритма. Фибрилляция желудочков, которой часто предшествует желудочковая тахикардия, является преобладающей аритмией, которая проявляется во время внезапной сердечной смерти (ВСС). По данным исследования, наличие частой желудочковой экстрасистолии увеличивает риск смерти в несколько раз [66]. Ежегодная заболеваемость ВСС во всем мире составляет от 4 до 5 миллионов случаев в год. Несмотря на улучшение мер в первичной и вторичной профилактике, показатели ВСС снизились в меньшей степени. Исследования показывают, что на долю ВСС приходится 50% смертей от ИБС и 5-15% от общей смертности [153]. Несмотря на принимаемые меры по обучению населения сердечно-легочной реанимации, более широкому использованию автоматических наружных дефибрилляторов и значительных успехов в сердечно-легочной реанимации и постреанимационной помощи, выживаемость после внебольничной остановки сердца все еще остается низкой, и только приблизительно 8% пациентов остаются в живых [241]. Существуют и гендерные особенности в структуре ВСС, так у двух третей женщин ранее не было указаний на сердечно-сосудистое заболевание, по сравнению с 50% мужчин. Кроме того, доля женщин, перенесших ВВС с нормальными структурными показателями сердца больше, чем мужчин [302]. В ретроспективном анализе было исследовано 355 человек выживших (271 мужчин, 84 женщин) после остановки сердца вне стационара в Бостоне и было выявлено, что единственным независимым предиктором сердечной смертности и общей смертности у женщин являлось наличие ИБС; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%, которая была самым сильным независимым предиктором общей и сердечной смертности у мужчин, не имеет прогностическое значения у женщин. Эта работа указывает на важность изучения женской популяции отдельно от мужской, а также показывает уязвимость обобщения результатов исследований, полученных преимущественно на мужчинах [255].

1.2. Вегетативная регуляция сердечной деятельности и процессы реполяризации желудочков. Вклад в аритмогенез

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является сегодня неотъемлемой частью любого кардиологического обследования. Но особый интерес представляет собой изучение ВСР в аритмологии, так как аритмии являются основной причиной смерти кардиологических больных, в том числе и причиной ВСС, доля которой в общей смертности составляет около 25% [11; 41; 171].

В настоящее время ВСР является наиболее анализируемым показателем сердечных нарушений в большинстве исследований [146; 119; 212; 221; 232; 283].

Разность отношений между симпатическим и парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы заключается в различной степени активности одного из отделов при изменении активности другого [2; 74], которая наблюдается при воздействие различных внешних факторов (стресс, физическая активность, сон и другие) [2; 25; 168]. При этом симпатическая активность связана с низкочастотным диапазоном (LF, 0,04-0,15 Гц), в то время как парасимпатическая активность связана с высоким частотным диапазоном (HF, 0,15-0,4 Гц) частот модуляции частоты сердечных сокращений [106]. Эта разница в частотном диапазоне представляет собой важный маркер для определения вклада симпатических и парасимпатических систем. Более низкая ВСР часто связана с более низкой вегетативной функцией, и этот показатель наиболее изучен среди всех маркеров риска аритмий [199; 221]. Многими авторами показано, что ритмы с малой вариабельностью являются мощными прогностическими показателями аритмических событий и смертности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и у пациентов с сердечной недостаточностью [31; 131; 134; 171; 186; 192; 261; 252].

H.V. Huikuri с соавторами (1995) исследовали показатели ВСР у 30 пациентов с перенесенным ИМ и желудочковой тахикардией (n=18) или остановкой сердца (n=12) и 30 человек с перенесенным ИМ без аритмий. У пациентов в группе с желудочковыми тахикардиями и остановкой сердца показатели ВСР были значительно ниже по сравнению с пациентами без аритмий ($p < 0,001$ для всех показате-

лей) [180]. J.T. Jr. Bigger с соавторами (1995) выявили, что показатели ВСР у здоровых субъектов (n=274) значительно выше, чем у субъектов с ИМ в анамнезе (n=684). И эта разница тем значительней, чем меньше времени со времени инфаркта прошло [17; 252]. R.E. Kleiger с соавторами (1987) наблюдали 808 пациентов, переживших ИМ в течении 31 месяца. Относительный риск смертности был в 5,3 раза выше в группе с ВСР менее 50 мс, по отношению к группе с ВСР более 100 мс [141]. H.V. Huikuri с соавторами (2012) указывают на связь между аномальными ВСР и вероятностью ВСС после ИМ. При этом отмечают, что в связи с формированием аритмогенного субстрата оценку ВСР следует проводить как сразу после ИМ, так и в течение длительного времени после события [175]. В других исследованиях было продемонстрировано, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) депрессия ВСР коррелирует с тяжестью ХСН, а после перенесенного ИМ предсказывает сердечную смертность и злокачественные аритмии [293; 304]. В 2007 году A.M. Kiviniemi с соавторами показали, что спектральные параметры ВСР имеют сильную прогностическую силу в качестве предикторных факторов ВСС [212].

N. Lakusicc с соавторами (2013) исследовали ВСР у пациентов, перенесших АКШ (n=206) в течение 3-х летнего периода наблюдения. Также, как и у пациентов без АКШ, ВСР оказалась мощным предиктором внезапной и общей смертности (p = 0,001) [218]. C. Witte с соавторами (2016) показали, что у пациентов легочной гипертензией низкая ВСР была важным индикатором возникновения злокачественных аритмических событий [169].

H.V. Huikuri с соавторами (2001) отмечают, что ослабленные высокочастотные колебания ВСР являются наиболее заметной особенностью у пациентов с неосложненной болезнью коронарных артерий, в то время как пациенты с предшествующим ИМ имеют уменьшенную общую ВСР и специфическая спектральная картину с уменьшенной низкочастотной спектральной составляющей ЛЖ [176].

Е.З. Голухова с соавторами (1997) при обследовании 15 больных с ИБС во время приступа пароксизмальной мономорфной желудочковой тахикардии отме-

чали незначительное снижение общей ВСР и резкое снижение низкочастотной составляющей спектра. При этом симпатовагусный баланс сдвигался в сторону относительного преобладания парасимпатической регуляции [17].

Некоторые исследователи проводили сравнение методов оценки сердечного ритма. T.R. Cripps с соавторами в своем исследовании (n=177) помимо ВСР проанализировали и другие параметры ЭКГ. Многомерный анализ показал, что из всех рассмотренных переменных показатель вариабельности сердечного ритма был самым мощным предиктором жизнеугрожающих аритмий и ВСС [232]. O. Odemuiwa и соавторами (1991) сравнивали показатель ВСР и показатель фракции выброса левого желудочка у 385 выживших после ИМ. При анализе чувствительности и специфичности показателей был сделан вывод о том, что ВСР является лучшим предиктором аритмогенных постинфарктных событий, но оба показателя одинаково хорошо отражают прогноз смертности от всех причин [134]. В 2001 году F. Lombardi с соавторами проанализировала роль ВСР в выявлении пациентов с риском развития ВСС. Авторы нашли, что прогностическая ценность ВСР достаточна даже в случаях, когда специфичность и прогнозная точность будущих фатальных событий аритмии относительно низкие [170].

Также считается, что увеличение дисперсии интервала QT отражает негомогенность процессов реполяризации желудочков и является одним из условий возникновения жизнеугрожающих аритмий. Прогностическая значимость увеличения дисперсии интервала QT в отношении риска возникновения фатальных желудочковых аритмий, общей смертности и ВСС была продемонстрирована во многих исследованиях [27; 89; 99; 237]. Y. Koide и соавторы показали, что результат нагрузочной пробы на тредмиле при регистрации дисперсии QT >60мс сразу после нагрузки расценивают, как положительный даже при отсутствии значимой депрессии ST [295]. Были проведены исследования с целью доказательства связи между ИММЛЖ и дисперсией QT. В одних работах указывается на прямую зависимость между величиной этих показателей, в других исследованиях такая связь отрицается. Исследование Б.Г. Искендерова и соавторов выявило, что наиболее выраженное ухудшение показателей проводящей системы и параметров реполя-

ризации желудочков наблюдается у больных эксцентрической гипертрофией левого желудочка [24]. Проанализировав результаты 109 исследований, M.N. Niemeijer с соавторами (2000) обнаружили, что вариабельность интервала QT являлась определяющими факторам риска желудочковых аритмий (внезапной) сердечной смерти и общей смертности [262].

Исследование В.М. Царевой показало, что анатомоморфологические изменения миокарда при АГ неразрывны с нарушением его электрофизиологических характеристик. При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа было установлено, что увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² ассоциировано с ростом QTcd на 0,4 мс при концентрической гипертрофии левого желудочка [79].

Нельзя однозначно судить о взаимосвязи степени пространственной дисперсии интервала Q-T с поражением коронарных артерий. C. Day и соавторами было выявлено, что при превышении степени дисперсии интервала Q-T более 100мс, пациенты попадают в группу высокого риска внезапной сердечной смерти [139]. Такие же данные получили W. Zareba с соавторами, исследовавшие 936 пациентов с острым коронарным синдромом в течение двух лет: при длине дисперсии интервала J-T менее 60 мс смертность за 2 года, составила 9,5%, а при дисперсии этого интервала более 100 мс, смертность за этот же период достигла 71% [305]. Ю.Н. Федулаевым и соавторами (2006) установлено, что чем больше дисперсия интервала Q-T, тем больше пораженность коронарных артерий и продолжительность ишемии миокарда [52]. Прогностическая значимость интервала Q-T доказана и у пациентов с ХСН ишемического генеза. G. Picirillo с соавторами в результате проспективного 5-летнего наблюдения данной категории пациентов установили, что увеличение дисперсии интервала Q-T и индекса дисперсии интервала Q-T ассоциировано с увеличением риска ВСС [238].

Безусловно, даже несмотря на ряд нюансов, целесообразность использования дисперсии интервала Q-T как неинвазивного показателя аритмогенности или, по крайней мере, гетерогенности реполяризации в современной кардиологии несомненна.

Как можно видеть, в многочисленных исследованиях показана высокая прогностическая способность ВСР как маркера риска аритмогенных событий. Однако, параметры ВСР не имеют прямой связи с развитием аритмогенных событий у больных с кардиоваскулярной патологией, так как аритмия – это результат взаимодействия с патологическим субстратом миокарда (генетические или приобретенные изменения электрических или механических свойств сердца) с множеством переходных факторов, которые участвуют в инициировании фатального события [248]. Часть авторов также указывают на не очень высокую прогностическую ценность интервал QT [27; 109]. Поэтому метод оценки ВСР и оценки дисперсии интервала QT целесообразно использовать сочетано или в комплексе с другими традиционными маркерами риска – желудочковая стимуляция (PVS), метод поздних потенциалов, барорефлекторная чувствительность и турбулентность сердечного ритма, что приводит к улучшению точности прогноза риска аритмий на 30%-50% [272]. Данный подход в наилучшей степени будет способствовать выбору соответствующей антиаритмической терапии и контролю ее эффективности [4].

1.3. Коронарный атеросклероз и электрическая нестабильность миокарда

Электрическая нестабильность миокарда (ЭНМ) – это комплексное понятие, включающее в себя изменение электрофизиологических свойств миокарда при воздействии на него различных патологических факторов и прогностические факторы риска развития фатальных кардиальных исходов. Клинические проявления ЭНМ разнообразны, а патогенез носит многофакторный характер. Нарушения, приводящие к формированию ЭНМ могут быть структурного, молекулярного и функционального характера [1; 11; 188; 244; 268].

Процесс формирования ЭНМ описывался выше, но в целом можно говорить о том, что комплекс морфофункциональных изменений, характерных для ЭНМ включает в себя сдвиги нейрогенной и эндокринной регуляции, изменяющие течение электрических процессов в миокардиальных клетках; ИБС, врожденные и

приобретенные аномалии миокарда с повреждением биоэлектрических мембранных структур или с разрушением клеточных структур, а также сочетание вышеназванных факторов [58, 62; 204].

Основным патологическим фактором, запускающим процесс ЭНМ является ИБС. Именно ишемия и связанные с ней процессы патологического ремоделирования сердца, в том числе и после перенесенных сердечно-сосудистых событий, являются наиболее частыми причинами возникновения ЭНМ, которая, в свою очередь, играет одну из ключевых ролей в этиологии и патогенезе желудочковых аритмий у лиц с ИБС [15, 198; 298]. Однако, следует понимать, что ЭНМ может наблюдаться как в совокупности со структурными нарушениями сердечной мышцы, так и изолировано. Косвенно об этом свидетельствует существенное количество случаев внезапной коронарной смерти при морфологически сохранном миокардиальном субстрате [9; 204; 253]. Хотя, несомненно, наличие сочетанного структурного и электрического ремоделирование сердца является наиболее опасным с точки зрения риска наступления ВСС.

Возникновение фатальных аритмий у пациентов с ИБС обусловлено либо острой ишемией миокарда, либо является результатом реализации механизма re-entry на месте постинфарктного рубца [48; 50; 88; 99;].

Во всех случаях в поврежденном миокарде формируется патологический аритмогенный субстрат, в котором под действием определенных стимулов возникает электрическая нестабильность и запускаются жизнеугрожающие аритмии [58]. Имеется четкая обратная связь между ЭНМ и внезапным увеличением потребности миокарда в кислороде и спазмом коронарных артерий при физическом или эмоциональном стрессе. Примерно у 80% пациентов, у которых наступила ВСС, основным патологоанатомическим субстратом заболевания являлось атеросклеротическое поражение коронарных артерий и нарушение коронарного кровообращения. При этом атеросклероз обычно находится в фазе прогрессирования, что предопределяет нестабильное состояние атеросклеротических бляшек [29].

Важно не допустить чтобы процесс формирования субстрата завершился и вовремя начать медикаментозную терапию, которая влияет на процессы ремодели-

рования миокарда и сможет предотвращать смертельные исходы в отдаленном периоде ИМ. В случае завершения формирования субстрата любой триггерный фактор может запустить желудочковую тахикардию и/или фибрилляцию желудочков [58].

Желудочковая тахиаритмия также возникает на фоне имеющегося рубца вследствие ранее перенесенного ИМ, но без признаков острой ишемии [143]. В этом случае в основе развития желудочковых аритмий лежит механизм re-entry – когда импульс возбуждения многократно циркулирует вокруг рубцовой ткани, вследствие ее неоднородности и одновременного нахождения отдельные участках в разных временных периодах де- и реполяризации. По мере формирования рубца механизм остается тем же, меняется только форма волны re-entry: из субэпикардиальной в первые 2-3 недели она становится трансмуральной в последующие 4-8 недели [58].

Возможность развития аритмий, зависящих от механизма re-entry после возникновения ишемии миокарда уже не зависит от состояния коронарных артерий и определяется другими факторами [9; 58]. Так дисбаланс соотношения вне- и внутриклеточного калия сдвигают диастолические трансмембранные потенциалы к нулю и запускают процесс пост-деполяризации, сопровождающиеся возникновением жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Еще один механизм, поддерживающий процессы re-entry в ранние сроки после ишемии вызывает фокальное повторяющееся возбуждение. Аноксия приводит к укорочению продолжительности потенциала действия. В соответствии с этим во время электрической систолы реполяризация клеток, находящихся в зоне ишемического повреждения, может наступить раньше, чем клеток прилежащей интактной ткани. Возникающая разность потенциалов становится причиной нестойкой деполяризации соседних клеток и способствует появлению нарушений ритма, зависящих от механизма re-entry [48; 11; 58;].

В исследование Women’s Ischemic Syndrome Evaluation (WISE), включающего 936 женщин с ХИБС, подтвержденной функциональными тестами [290], две трети (62%) женщин не имели обструктивного поражения КА (стеноз меньше или равен

50%). В тоже время молодые женщины с обструктивным поражением КА имеют значительно худший прогноз по сравнению с мужчинами после инфаркта миокарда [174], а более возрастные женщины с аналогичным поражением КА чаще имеют сопутствующие заболевания, которые неблагоприятно влияют на исход после острого инфаркта миокарда и реваскуляризации [10; 111; 179; 259]. Значительный вклад в худший прогноз вносят осложнения ИБС, такие как внезапная сердечная смерть, фатальные нарушения ритма. В исследовании WISE женщины с гемодинамически незначимым поражением КА не были защищены от сердечно-сосудистых событий и их прогноз не отличался от женщин с обструктивной ИБС, а у женщин с сильно сниженным коронарным резервом наблюдался повышенный сердечно-сосудистый риск [60].

1.4. Сердечно-сосудистое ремоделирование при ишемической болезни сердца

Термин «ремоделирование сердца» определяет группу молекулярных, клеточных и интерстициальных изменений, которые клинически проявляются в виде структурных и функциональных изменений, возникающих в ответ на внешние стрессовые факторы [132], такие как ишемия/реперфузия, ИМ, увеличение преднагрузки и постнагрузки, генетические аномалии, АГ и нейроэндокринные нарушения [87; 132; 182].

Еще одной причинной сердечного ремоделирования могут быть состояния, которые изначально не подразумевают структурных изменений. К таким состояниям относится фибрилляция и трепетание предсердий, полная поперечная блокада, желудочковая стимуляция и разного рода тахикардии [179].

Выделяют два типа ремоделирования сердца – физиологическое (адаптивное) и патологическое [120; 132]. В первом случае структурные изменения сердца носят компенсаторный характер и сохраняется нормальная сердечная функция [136; 145; 234]. Однако, у большинства больных процесс ремоделирования приводит к прогрессирующей и необратимой дисфункции сердца с дилатацией левого желу-

дочка (ЛЖ), возникновением «злокачественных» желудочковых аритмий, нарушением геометрии сердца и снижением насосной функции [7; 44; 75; 222; 275].

Ремоделирование сердца характеризуется ухудшением сердечной деятельности, возникающей в процессе взаимодействия между адаптивными и неадаптивными процессами модификации кардиомиоцитов, такими как апоптоз, некроз, некроптоз и фиброз [118; 136; 210]. На поздних этапах ремоделирование клинически характеризуется изменением объема, геометрии и массы левого желудочка [120; 132; 211]. На первых стадиях процесс чаще всего протекает бессимптомно, но постепенно развивается до признаков и симптомов сердечной недостаточности [122; 133; 296].

Связь между ремоделированием сердца и аритмиями, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков является хорошо доказанной, однако, ее патогенез изучен не до конца [110; 129; 144; 147]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что развитие аритмий происходит по трем основным механизмам. Первый механизм включает нарушения, происходящие в ионных каналах миокардиоцитов, включая инактивацию натриевых каналов, прерывание внутриклеточной передачи сигнала по K^+ каналам, а также нарушение кальциевого и калиевого метаболизма. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} не уравновешивается повышением активности натриевого-калиевого насоса, и перегрузка кальцием в диастолу может приводить к появлению феномена постдеполяризации, триггерной активности и в конечном счете к развитию злокачественных желудочковых аритмий [9; 105; 151].

Другим механизмом являются изменения межклеточного взаимодействия нексусов (щелевые контакты) желудочковых кардиомиоцитов, ответственных за связь между соседними ячейками и, следовательно, за электрическую активность сердечной ткани. Критическую роль в синхронизации сердечных сокращений играет соединительный белок кардиомиоцитов коннексин-43, который в нормальном сердце локализуется в интеркалированном диске. Изменение нексусов желудочковых кардиомиоцитов при патологии выражается в их частичном перемещении из вставочных дисков на боковые стороны клеток и связно со снижением со-

держания в них коннексина-43, что, в конечном счете приводит к удлинению интервала QT и возникновению аритмий [151; 297].

Наконец, процесс ремоделирования связан с экспрессией мРНК коллагена I типа и избыточном отложением коллагена [203]. Фибриллярный коллаген миокарда разделен на три отделения: эпимизиум, перимизиум и эндомизиум. Эпимизиум окружает всю мышцу и образует эндокард и эпикард. В эпизиуме группы мышц соединяются перимизием, а тонкий слой соединительной ткани из перимизиума (эндомизиус), окружает каждое из мышечных волокон и соединяет их с соседними капиллярами. Увеличение содержания коллагена (фиброз) с участием этих трех компонентов может привести к блокированию электропроводности и аритмии [114].

Важным аспектом, который следует учитывать, является то, что возникновение дисфункции желудочков оказывает большое влияние на сердечный прогноз. Приблизительно 50% пациентов с диагнозом дисфункции желудочков умирают в течение пяти лет после возникновения дисфункции, а 40% пациентов умирают в течение одного года после госпитализации [191]. Значительная часть смертей, связанных с ремоделированием/дисфункцией сердца, вызвана ВСС [223], то есть даже отсутствие симптомов у пациента не является гарантией благоприятного сердечного прогноза, и смертность таких пациентов по-прежнему остается на недопустимых уровнях [116].

Связь между типом ремоделирования и возникновением аритмий была изучена П.Х. Джанашия с соавторами (2008) у больных с СД 2 типа и АГ. Авторы выявили, что при увеличении размера левого предсердия от 37 до 40 мм риск развития наджелудочковых нарушений ритма увеличивается в 3,1 раза у больных СД2 и АГ и в 1,4 раза у больных АГ. При этом гипертрофические типы ремоделирования левого желудочка – концентрическая и эксцентрическая гипертрофии – являются наиболее прогностически неблагоприятными в отношении желудочковых экстрасистол [63].

Н.О. Аманалиева с соавторами (2014) изучали зависимость характера и частоты аритмий сердца от варианта ремоделирования ЛЖ у пациентов с метаболиче-

ским синдромом. В их исследовании наиболее часто аритмии встречались при концентрической (69,3%) и ассиметрической (71,4 %) гипертрофии ЛЖ, реже – при концентрическом (50%) и ассиметрическом (58,2%) ремоделировании сердца. Процент аритмий у лиц с нормальной геометрией сердца составил 27,1. У обследованных с асимметрическим ремоделированием ЛЖ наряду с учащением аритмий наблюдалась достоверно более частая встречаемость наджелудочковых ее форм (33,3 % против 12,5% в группе нормальной геометрией сердца, $p < 0,05$). При концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ были характерны все типы аритмий сердца: желудочковые, наджелудочковые и сочетанные[5].

В работе В.М. Царевой определено, что формирование гипертрофии левого желудочка у женщин с АГ ассоциировано с нарушением циркадного ритма АД, особенно с недостаточным ночным снижением. Наибольший процент женщин с патологическими вариантами суточного профиля регистрировался при концентрической ГЛЖ [79].

Ю.М. Бобылев (2014) при обследовании женщин с АГ 1-й и 2-й стадии (средний возраст 61,64 года) выявил наличие гипертрофии ЛЖ у 75,5% пациенток, с преобладанием концентрического ремоделирования ЛЖ (31,1%) и концентрической гипертрофией ЛЖ (28,4%), что указывает на высокий риск развития или на уже имеющиеся патологические аритмии, в том числе и фибрилляцию предсердий. При этом снижение функции выброса оказалось наиболее выраженным у больных с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (16,2%), однако, масса миокарда ЛЖ была больше у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ. Важным является тот факт, что независимо от наличия метаболического синдрома гипертрофия ЛЖ встречалась с одинаковой частотой, но у больных с МС наиболее распространённой была концетрическая гипертрофия ЛЖ, самый неблагоприятный тип ремоделирования [8].

Физические свойства крупных артерий, в частности аорты, в последние годы стали предметом интенсивного изучения. Это связано с тем, что при основных кардиологических заболеваниях вследствии снижения эластичности магистральные сосуды утрачивают одну из ключевых функций – демпфирования пульсовых

колебаний АД. Избыточная жесткость, с одной стороны отражает далеко зашедшие изменения геометрии и функции артерий, а с другой – существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [37].

Атеросклероз в развернутой стадии нарушает проводящую функцию артерий, а артериосклероз, вызывая ремоделирование сосудов и нарушая их эластические свойства, негативно влияет на демпферные свойства. Эти процессы являются, по сути, лишь разными формами структурного ответа на метаболические и гемодинамические повреждения. Общим пусковым фактором развития этих патологических процессов является нарушение функции эндотелия, что приводит к нарушению баланса медиаторов вазодилатации и констрикции сосуда и повышению сосудистого тонуса. Длительное существование эндотелиального дисбаланса вызывает гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активацию синтеза соединительнотканного матрикса, утолщение медии артерий. Это приводит к нарушению эластических свойств сосуда.

С наступлением менопаузы защитные свойства эстрогенов также постепенно теряются [47]. K.L. Hildreth с соавторами (2014) показали, что среднее значение эластичности артерий было самым высоким у женщин в пременопаузе SD 1,31 [0,25] мм/мм рт.ст.×10), а самым низким у женщин в постменопаузальной стадии SD 0,75 [0,24] мм/мм рт.ст.×10 [173]. J.A. Staessen с соавторами (2001) также отмечают увеличение жёсткости артерий у женщин в постменопаузе в сравнении с пременопазуальными женщинами (p=0,02) [270].

Меньше работ посвящены суточному измерению артериальной жесткости. 24-часовое мониторирование АД с оценкой ригидности артерий с применением технологии Vasotens, имеет ряд преимуществ перед однократным измерением: а) большую объективность оценки жесткости; б) применимость термина «гипертония белого халата» и для определения жесткости («жесткости белого халата»); в) возможность оценки суточных колебаний жесткости в ночные и утренние часы; г) выявление зависимости жесткости от уровня АД, ЧСС, частоты дыхательных

движений; д) возможность оценки влияния лекарственных препаратов на жесткость сосудов.

1.5. Нарушения дыхания во сне и кардиоваскулярные осложнения

На сегодняшний день проблема нарушения дыхания во сне (апноэ сна), все больше привлекает внимание исследователей и врачей в связи с высокой распространённостью этого нарушения и его возможного влияния на возникновение и развитие ССЗ [166; 254; 278; 287]. F.D. Cintra с соавторами (2017) проанализировали данные 767 человек, страдающих обструктивным апноэ сна (ОАС). По меньшей мере один тип нарушения сердечного ритма наблюдался у 53,3% человек без ОАС, тогда как у пациентов с тяжелым ОАС эта цифра составила 92,3%. Наиболее часто в сравнении с контрольной группой у больных с ОАС диагностировали желудочковую и предсердную экстрасистолию ($p<0,001$) [263]. A.S. Almeneessier с соавторами (2017) в своем исследовании 498 пациентов выявили, что распространенность аритмии у пациентов с апноэ сна составила 26,9% против 11,5% в контрольной группе ($p=0,001$) [228].

A.S. Gami с соавторами (2013) в течение 5,3 лет наблюдали 10 701 человек. За время наблюдения ВСС произошла у 142 пациентов. При многофакторном анализе независимыми факторами риска внезапной смерти были возраст, гипертония, болезнь коронарных артерий, кардиомиопатия, желудочковая эктопия и низкая сатурация кислородом артериальной крови (ОР 1,14, $p=0,029$). Наибольшую значимость фактор сатурации приобретал у исследуемых старше 60 лет с индексом апноэ-гипопноэ > 20 (ОР: 1,60) [214].

Широко известен факт, что у женщин наступление менопаузы ассоциировано с инсомнией, вызываемой целым рядом причин: нарушением настроения, нарушением дыхания во сне, наличием так называемых «приливов» [202; 224]. С наступлением менопаузы 25-54 % женщин отмечают те или иные проблемы, связанные со сном, по сравнению с 15% женщин фертильного возраста [165; 266]. По данным Висконсинского когортного исследования в возрастной группе женщин

от 30 до 60 лет апноэ сна страдает около 9%. При этом средняя и тяжелая форма апноэ (индекс апноэ/гипапноэ>5 соб./час) выявлена у 4% женщин [229].

В исследовании A.G. Mirer с соавторами (2017) по сравнению с женщинами в пременопаузе индекс апноэ/гипапноэ был на 21% выше среди женщин в перименопаузе, на 31% выше у женщин в постменопаузе и на 41% выше среди испытуемых, менопаузальную стадию которых определить не удалось [267]. Непосредственное влияние изменения гормонального баланса на сон женщины подтверждается результатами исследования P.J. Murphy с соавторами (2007), которые показали, что у женщин в менопаузе более низкое качество сна ассоциировано со снижением уровня эстрадиола и повышением лютеинизирующего гормона [207]. Также T. Galvan с соавторами при исследовании 30 женщин в постклимактерическом периоде показали, что уровни эстрадиола были ниже у пациентов с обструктивным апноэ сна, чем у пациентов без него. Однако, эта связь не была статистически значимой – ОШ 0,90 (95% ДИ 0,76-1,05) [102]. Кроме того, выявлена ассоциативная связь между снижением уровня прогестерона и расслаблением мышц глотки [100; 177; 260].

Апноэ вызывает острые физиологические изменения, в том числе альвеолярную гиповентиляцию и вазоконстрикцию легочной артерии и является фактором риска развития инсульта [249; 288]. По данным некоторых исследований, ОАС также может привести к гипертонии и значительно увеличить риск ССЗ и смертность [49; 65; 195; 215; 251]. И все же взаимосвязь между развитием ССЗ и апноэ не столь очевидна. Так, в исследовании T.B. Rice с соавторами (2012) (n=305) ОАС было связано с инсультом ОШ 2,57 (ДИ 1,03-6,42), но не с ИБС [288]. D.J. Gottlieb с соавторами (2010), проанализировав данные 1927 мужчин и 2495 женщин в возрасте 40 лет и старше за почти 9 лет, обнаружили, что ОАС средней и тяжелой формы было значительным предиктором инцидента ИБС только у мужчин старше 70 лет (ОР 1,10; 95% ДИ 1,00-1,21), но не у мужчин или женщин другого возраста [235]. В исследовании D. Martinez с соавторами (2012) апноэ сна было значимым предиктором ИБС только у пациентов, имеющих такие факторы риска как курение, диабет и ожирение (p= 0,001) [264].

L. Wang с соавторами (2016) проанализировали в общей сложности 1889 пациентов с апноэ и показали, что по сравнению с субъектами без ОАС и АГ (контрольная группа) лица с АГ и умеренной/тяжелой степенью ОАС были наиболее подвержены риску ССЗ (ОШ 2,638; 95% ДИ 1,942-3,583). 2 больных взаимосвязь ОАС и ССЗ была незначительной, а у пациентов с АГ, но без ОАС, ассоциации существенно уменьшались, хоть и оставались значимыми [105].

В исследование F. Campos-Rodriguez с соавторами (2014) были проанализированы сердечно-сосудистые риски женщин с ОАС без предшествующего инсульта и ИБС. Было обследовано 967 женщин (медианное наблюдение 6,8 года). По сравнению с контрольной группой (без апноэ), скорректированные коэффициенты риска развития ИБС и инсульта составили 2,76 (95% ДИ 1,35-5,62) для группы женщин с тяжелым/умеренным ОАС и 0,91 (95% ДИ, 0,43-1,95) для женщин с легкой степенью ОАС. В группе с тяжелым/средним ОАС была продемонстрирована более сильная связь с риском инсульта (ОР 6,44, 95% ДИ, 1,46-28,3), чем с ИБС (ОР 1,77, 95% ДИ, 0,76-4,09) [251].

Таким образом, связь между нарушениями дыхания во сне и развитием ССЗ, их осложнений у женщин в постменопаузальном периоде требует дальнейших исследований.

Женщины в потменапаузальном периоде, страдающие ИБС, как правило, подвергаются повышенному риску развития фатальных аритмий, приводящих к ИМ и ВСС. При этом заболевание у женщин часто протекает бессимптомно и манифестирует сердечно-сосудистым событием разной тяжести. Важность проблемы усугубляется тем фактом, что в настоящее время в практической медицине процессам, приводящим к фатальным сердечным событиям, а особенно электрическому ремоделированию сердца, уделяется недостаточное внимание и процесс лечения часто начинается в момент, когда аритмогенный субстрат уже сформировался и прогнозирование заболевания становится сложным и непредсказуемым. Как следствие, необходимо вовремя выявить факторы, предрасполагающие к развитию желудочковых нарушений ритма, дополнить модели прогноза сердечно - сосудистых осложнений, провести стратификацию риска, усовершенствовать си-

стему профилактических мер. Всё это позволит вести женщине полноценный образ жизни без существенного снижения ее качества.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемого контингента

Работа выполнена на кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета, на базе отделения неотложной кардиологии городского кардиологического диспансера ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 Сосновая роща», г. Калуга (главный врач – М.А. Холопов, зав. отд. – Е.В. Дементьев).

В соответствии с целью и задачами работы обследована 161 женщина. Дизайн исследования – одномоментное (поперечное) открытое исследование. Группу больных с хроническими формами ишемической болезни сердца составила 141 пациентка. Из них 98 женщин с хроническими формами ишемической болезни сердца и желудочковыми аритмиями (основная группа) и 43 пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца без желудочковых аритмий или аритмиями, не превышающие допустимые физиологические пределы: редкие – менее 50 в сутки (по данным суточного мониторирования ЭКГ) одиночные желудочковые экстрасистолы, отсутствие полиморфных, политопных, парных, групповых экстрасистол, пароксизмов ЖТ или ФЖ (группа сравнения).

Контрольную группу составили 20 женщин, по результатам обследования которых были исключены ИБС, АГ и другие сердечно-сосудистые заболевания. Клиническая характеристика исследуемого контингента представлена в таблице 1.

Каждой пациентке проводили: расспрос (жалобы, анамнез), физическое исследование (измерение роста, массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), АД в плечевой артерии, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за одну минуту, исследование сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

Наличие ИБС подтверждалось: клинико-анамнестическими данными, документированным перенесенным ИМ, результатами коронароангиографии, положительными результатами нагрузочных проб.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемого контингента (M ±SD) и Me (P25; P75)

Показатель	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=43)	Контроль (n=20)
Возраст, лет	64,8±7,4	65,4±8,0	64,5±8,3
Ожирение I-II ст., %	42,8	39,5	40,0
Курящих, %	12,2	11,6	10,0
Длительность постменопаузы, лет	13,8	13,9	13,6
Длительность ИБС, лет	6,2 (3;9)	6,8 (3;8)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	39,8	37,2	-
Стенокардия, % А. Стабильная стенокардия напряжения I-III ФК Б. Микроваскулярная В. Вазоспастическая	60,2 40,8 16,3 3,1	62,8 41,9 18,6 2,3	-
ХСН I-II ф. кл. по NYHA, %	29,6	27,9	-
САД, мм рт. ст.	145,5±12,4*	146,8±10,9*	126,8±7,7
ДАД, мм рт. ст.	94,2±9,8*	93,6±10,1*	80,6±6,3
ЧСС, в мин.	76,5±6,7*	75,8±5,4*	71,1±5,0

*p <0,05 – при сравнении с контрольной группой

Параклиническое обследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий холестерин, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, креатинин, калий, натрий, АЛТ, АСТ), ЭКГ.

При необходимости пациентам проводилась консультация рентгенхирурга, окулиста, гинеколога, невролога и других специалистов.

Все пациентки дали добровольное согласие на участие в исследовании. Все данные о пациентках вносились в индивидуальную регистрационную карту.

Критерии исключения: острые формы ИБС; наличие других сердечно-сосудистых заболеваний (кардиомиопатии, миокардиты, гемодинамически значимые пороки сердца и др.); наличие гематологических, аутоиммунных, онкологических заболеваний, тяжелых черепно-мозговых травм. Не допускалось наличие у пациенток обострений хронических заболеваний, сахарного диабета, а также дыхательной, почечной и печёночной недостаточности, ХСН IIБ и III стадии, ФК 3,4 NYHA. В исследование не включались больные со следующими нарушениями ритма и проводимости: синдром слабости синусового узла, фибрилляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярные блокады и блокады ножек пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта и др.); регистрация экстрасистолии в количестве более 10% от общего количества комплексов QRS (при холтеровском мониторировании ЭКГ), наличие электрокардиостимулятора. Отказ от участия в исследовании также был критерием исключения.

2.1.1. Клиническая характеристика пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца

Основная группа включала 98 пациенток. Средний возраст пациенток – 64,8±7,4лет. На момент включения в исследование у всех пациенток диагностированы хронические формы ишемической болезни сердца и выявлены желудочковые аритмии. Желудочковые нарушения ритма были представлены одиночными желудочковыми экстрасистолами более 50 за сутки, полиморфными, политопными, парными, групповыми желудочковыми экстрасистолами, пароксизмами ЖТ. Дли-

тельность заболевания в среднем – 6,2 (3;9) лет. Инфаркт миокарда в анамнезе – у 39 (39,8%) пациенток. Стабильная стенокардия напряжения I-III ФК – у 40 (40,8%), микроваскулярная стенокардия – у 16 (16,3%) и вазоспастическая у 3 (3,1%) женщин. У большинства больных ИБС сочеталась с АГ (93 (94,9%)).

Жалобы предъявляли 86 (87,8%) пациенток. Боли в сердце стенокардитического характера выявлены у 51 (52,0%) пациентки; одышка при умеренной физической нагрузке отмечалась у 18 (18,4%) женщин. 41 (41,8%) пациентку беспокоили толчки в области сердца, перебои в работе сердца, сердцебиение. У 57 (58,2%) пациенток жалобы носили церебральный характер.

Из сопутствующих заболеваний отмечались: хронический холецистит – у 18 (18,4%) пациенток, хронический гастрит – у 41 (41,8%), хронический колит у 29 (29,6%), миома матки – у 12 (12,2%) пациенток, остеоартрит – у 39 (39,8%), хронический пиелонефрит – у 7 (7,1%). Все хронические заболевания были в стадии стойкой ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние пациенток.

Состояние всех больных расценивалось как удовлетворительное. Ожирение I – II степени было выявлено у 42 (42,8%) пациенток. Курили 12 (12,2%) пациенток. Никто из пациенток алкоголем не злоупотреблял. Отягощенная наследственность по ССЗ была выявлена у 74 пациенток (75,5%).

При общеклиническом физическом исследовании смещение границ сердца влево обнаружено у 90 (91,8%). Среднее офисное систолическое АД составило 145,5±12,4 мм рт. ст., диастолическое АД – 94,2±9,8 мм рт. ст. Средняя ЧСС составила 76,5±6,7 в минуту. Со стороны других внутренних органов изменений выявлено не было.

Общие анализы крови и мочи у пациенток этой группы были без особенностей. Повышения острофазовых показателей не отмечалось. Средние биохимические показатели крови: общий холестерин – 6,0±2,2 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,0±1,8 ммоль/л, глюкоза – 5,3±1,9 ммоль/л, креатинин – 86,6±8,3 ммоль/л, калий – 4,3±1,5 ммоль/л, натрий – 142,7±9,6 ммоль/л., АЛТ – 27, 6±6,1 ед/л, АСТ –24,8±6,9 ед/л.

Все пациентки находились на постоянной лекарственной терапии. Ингибиторы АПФ принимали 74,5%, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 14,2%, бета-адреноблокаторы использовали 60,2%, антагонисты кальция – 21,4%, нитраты – 18,4%, диуретики – 25,5 %. Дезагрегантную терапию получали 67,3% женщин, терапию статинами – 85,7% пациенток.

В группу сравнения вошли 43 пациентки с хроническими формами ишемической болезни сердца без желудочковых аритмий или аритмиями, не превышающие допустимые физиологические пределы. Средний возраст пациенток составил 65,4±8,0. Длительность заболевания в среднем – 6,8 (3;8) лет. Из анамнеза выявлено, что 16 (37,2%) женщин перенесли инфаркт миокарда различной давности. У 18 (41,9%) пациенток была стабильная стенокардия напряжения I-III ФК, у 8 (18,6%) микроваскулярная стенокардия и у 1 (2,3%) вазоспастическая стенокардия. ИБС сочеталась с АГ у 39 (90,7%) женщин.

Жалобы предъявляли 38 (88,4%) пациенток. 19 (44,2 %) женщин беспокоили боли в сердце колющего и сжимающего характера при физической нагрузке; одышка при умеренной физической нагрузке отмечалась у 7 (16,3%) пациенток. На нарушения ритма сердца (перебои, сердцебиения) жаловались 12 (27,9%) пациенток. Головная боль, головокружение, шум в ушах выявлены у 29 женщин, т.е. у 67,4% обследованных жалобы носили церебральный характер.

Курили 5 (11,6%) пациенток. Никто из женщин алкоголем не злоупотреблял. Отягощенная наследственность по ССЗ была выявлена у 29 пациенток (67,4%).

Характеристика сопутствующей патологии в группе сравнения (женщины с ИБС без желудочковых аритмий) представлена в таблице 2. Все хронические заболевания были в стадии стойкой ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние пациенток.

Состояние всех больных расценивалось как удовлетворительное. У 17 (39,5%) пациенток выявлено ожирение I – II степени.

Общие анализы крови и мочи у пациенток этой группы были без особенностей. Средние биохимические показатели крови: общий холестерин – 5,8±2,6 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,8±1,6 ммоль/л, глюкоза – 5,5±1,3 ммоль/л, креатинин –

83,7±8,6 ммоль/л, общий белок – 75,7±6,1 г/л, калий – 4,6±1,6 ммоль/л, натрий – 143,8±9,4 ммоль/л., АЛТ – 25, 4±6,8 ед/л, АСТ – 26,3±5,7 ед/л.

Все пациентки находились на постоянной лекарственной терапии. Ингибиторы АПФ принимали 70%, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 18,6%, бета-адреноблокаторы использовали 63%, антагонисты кальция – 18,6%, нитраты – 16,3%, диуретики – 25,6 %. Дезагрегантную терапию получали 67,4% женщин, терапию статинами – 81,4% пациенток.

Таблица 2

Характеристика сопутствующей патологии в группе сравнения

Заболевание	Абсолютное количество человек	Процентное соотношение
Остеоартрит	17	39,5%
Хронический гастрит	19	44,2%
Хронический колит	8	18,6%
Хронический пиелонефрит	5	11,6%
Хронический тонзилит	2	4,6%
Хронический бронхит	3	7,0%
Варикозное расширение вен нижних конечностей	4	9,3%

Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, длительности ИБС и её формами, длительности постменопаузы, процентному соотношению ХСН, уровню АД, лекарственной терапии и не имели достоверных различий.

2.1.2. Клиническая характеристика контрольной группы

Контрольную группу составили 20 женщин в возрасте 64,5±8,3 лет без признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Жалоб никто не предъявлял.

Уровень АД был ниже 140/90 мм рт. ст. Две (10%) женщины курили. Никто из этой группы алкоголем не злоупотреблял. Отягощенная наследственность по ССЗ была выявлена у 14 женщин (70,0%).

Характеристика сопутствующей патологии в контрольной группе представлена в таблице 3. На момент обследования у всех женщин сопутствующие заболевания находились в стадии стойкой клинической ремиссии.

При физическом исследовании патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено. Средние цифры офисного систолического АД были 126,8±7,7 мм рт. ст., диастолического АД – 80,6±6,3 мм рт. ст. Средняя ЧСС – 71,1±5,0 в 1 минуту. У 8 (40,0%) пациенток выявлено ожирение I-II степени.

Таблица 3

Характеристика сопутствующей патологии в контрольной группе

Заболевание	Абсолютное количество человек	Процентное соотношение
Хронический гастрит	8	40%
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1	5,0%
Хронический холецистит	3	15,0%
Хронический пиелонефрит	2	10%
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	20,0%
Остеоартрит	9	45,0%
Хронический панкреатит	2	10,0

Общеклинические анализы крови и мочи в пределах нормы. Средние биохимические показатели крови: общий холестерин – 5,4±1,5 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,5±1,2 ммоль/л, глюкоза – 5,1±1,0 ммоль/л, креатинин – 83,7±7,3 ммоль/л, калий, натрий, АСТ, АЛТ – в пределах нормы.

В анамнезе у женщин не было заболеваний, которые могли бы привести к поражению сердечно-сосудистой системы.

При проведении инструментальных методов обследования изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Регулярного приёма ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов, диуретиков не было. Женщины не применяли дезагреганты и терапию статинами.

2.2. Методы специальных исследований

2.2.1. Суточное мониторирование ЭКГ

Для суточной регистрации ЭКГ использовали систему холтеровского мониторирования ЭКГ «Кардиотехника - 04 -8 (м)» (Инкарт, Россия).

Анализ результатов исследования включал, помимо компьютерной дешифровки, визуальный просмотр записи ЭКГ, что повышало достоверность заключений.

Необходимость постоянной круглосуточной записи ЭКГ требовала использования электродов, которые давали возможность получать в течение всего исследования качественный приём сигнала ЭКГ и не вызывали нежелательных последствий при контакте с кожей (применяли самоклеящиеся одноразовые электроды). Для исключения деформации записи, которая может быть вызвана дрожанием мышц, дыхательными движениями и различными факторами деятельности исследуемого в течение суток, для места наложения электродов выбиралась область грудной клетки с наименьшей подвижностью и небольшим количеством жировой клетчатки и мышц. Во время исследования пациентам рекомендовалось вести привычный образ жизни. Для сопоставления зарегистрированной записи ЭКГ и действий, которые выполнялись во время исследования, а также изменений в самочувствии, каждый больной заполнял во время проведения холтеровского мониторирования дневник пациента.

Количество артефактов не превышало 10% от всех анализируемых синусовых комплексов. У каждой пациентки определяли среднюю, минимальную и макси-

мальную ЧСС за сутки. Оценивали частоту появления и выраженность желудочковых аритмий.

Для характеристики желудочковой экстрасистолии использовалась классификация, разработанная B. Lown и M. Wolf (1971) и модифицированная M. Ryan (1975), в соответствии с которой выделяются следующие градации:

0 – отсутствие желудочковых экстрасистол;

I – не больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторирования);

II – больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторирования;

III – полиморфные желудочковые экстрасистолы;

IVA – мономорфные парные желудочковые экстрасистолы;

IVB – полиморфные парные желудочковые экстрасистолы;

V –ЖТ (три или больше подряд ЖЭ с частотой выше 100 в 1 мин.).

ЖЭ III и выше градации расценивались как экстрасистолии высоких градаций и рассматривались как «угрожающие».

При наличии у одного больного одновременно несколько видов экстрасистол степень градации определялась по более тяжелому нарушению сердечного ритма.

Для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности применялся временной анализ ВСР, так как меньшая стабильность модуляций сердечного периода в течение длительных записей делает результаты спектрального анализа более трудно интерпретируемыми. Показатели длительности и вариабельности интервала RR, использованные в исследовании, принципы их расчёта и единицы измерения выбраны в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологии и общества электрофизиологии Северной Америки (1996г.).

Автоматически на 24-часовых участках ЭКГ определялись следующие показатели (за весь период, периоды бодрствования и сна):

SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR. Показатель является интегральным и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического тонуса вегетативной

нервной системы, отражая, таким образом, суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения.

SDANN (мс) – стандартное отклонение средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени, которое позволяет оценить изменения ЧСС цикличностью с периодом более 5 минут.

PNN50 (%) – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс (показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим).

RMSSD (мс) – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR. Показатель характеризует активность парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Основной вектор оценки лежит в двух полярных направлениях: увеличение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение – с активацией симпатического тонуса.

Автоматически производился анализ процессов реполяризации желудочков. Интервал QT является одним из наиболее клинически значимых параметров ЭКГ. Он измерялся автоматически от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца T в месте его перехода в изоэлектрическую линию. При наличии волны U окончание зубца T определялось как максимальное углубление между зубцами или как точку пересечения изолинии T-P с касательной, проведённой по максимальному наклону нисходящей части волны T.

В своём исследовании мы использовали коррегированную величину интервала QT, полученную путём преобразования с помощью формулы H. Bazzet (1920) в модификации Taran и Szilagiy (1947): QTc = QT / корень квадратный из предшествующего RR, где QTc – продолжительность коррегированного интервала QT, QT – продолжительность интервала QT, RR – длительность кардиоцикла. Продолжительность QTc измерялась в мс.

Дисперсия коррегированного интервала QT вычислялась по формуле: QTcd = QTc max- QTc min, где QTcd – дисперсия коррегированного интервала QT, QTcmax и QTcmin – максимальная и минимальная продолжительность интервала

QT, коррегированного с частотой сердечных сокращений. Дисперсия QTc измерялась в мс.

2.2.2. Коронароангиография

Коронароангиография проводилась в рентгеноперационной с помощью однопроекционной ангиографической системы «Innova 3100 IQ» (GE HealthCare, США). Селективная рентгеноконтрастная коронароангиография выполнялась по методике M.P. Judkins (1967). Под местной анестезией 10 мл 0,5% раствора новокаина проводилась пункция и катетеризация по Сельдингеру правой бедренной или лучевой артерии, по катетеру вводилось в аорту 2500 ЕД гепарина. Использовались специально моделированные катетеры для левой (Judkins left 6 F) и правой (Judkins right 6F) коронарных артерий. С помощью ручного введения вводилось контрастное вещество ультравист 370. Синхронно с введением контраста производилась цифровая запись в стандартных проекциях. Левая коронарная артерия оценивалась в пяти стандартных проекциях: а) Правая антериальная косая проекция с крутой каудальной ангуляцией; б) Антериальная - постериальная проекция с крутой краниальной ангуляцией; в) Левая антериальная косая проекция с крутой краниальной ангуляцией; г) Левая антериальная косая проекция с крутой каудальной ангуляцией; д) Левая антериальная косая латеральная проекция. Правая коронарная артерия оценивалась в 3 стандартных проекциях: а) Умеренная ЛАК с крутой краниальной ангуляцией; б) Антериальная – постериальная проекция с крутой краниальной ангуляцией; в) Правая антериальная косая проекция латеральная.

При оценке рентгеноморфологии коронарного русла выделялись сбалансированный, левый и правый типы кровоснабжения миокарда. Тип кровоснабжения миокарда определялся долей участия правой (ПКА) и левой (ЛКА) коронарных артерий в кровоснабжении задней стенки левого желудочка. Правый тип кровоснабжения миокарда определялся при отхождения задней нисходящей и заднебоковой артерии от правой коронарной артерии. При отхождении этих сосудов от огибающей артерии тип кровоснабжения определялся как левый. В случае от-

хождения задней нисходящей артерии от правой коронарной артерии, а заднебоковой — от огибающей артерии, данный тип кровоснабжения оценивался как сбалансированный. Для определения сегментарного кровотока и локализации стеноза в каждой артерии были выделены сегменты. В передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) участок от устья до отхождения первой боковой ветви (диагональная артерия, септальный перфоратор) определялся как проксимальный сегмент, участок от первой до последней боковой ветви — как средний сегмент и все, что расположено дистальнее — дистальный сегмент. Огибающая артерия (ОА) при правом типе кровоснабжения миокарда делилась на проксимальный сегмент (участок от устья до отхождения ветви тупого края (ВТК) и дистальный сегмент (после отхождения ВТК). При левом типе в ОА различались проксимальный сегмент (аналогично с правым типом), далее – средний сегмент (от устья ветви тупого края до бифуркации ОА на заднюю нисходящую и заднебоковую артерии). Дистальный сегмент ОА при левом типе составляли последние две артерии, каждая из этих артерии оценивалась самостоятельно. При сбалансированном типе разделение ОА на сегменты осуществлялось аналогично левому типу, при этом средний сегмент начинается от устья ВТК и заканчивается устьем заднебоковой артерии. В ПКА при правом типе различали: проксимальный сегмент — от устья до отхождения первой правожелудочковой ветви (ветви острого края (ВОК)), средний сегмент — от устья правожелудочковой ветви до бифуркации ПКА на заднюю нисходящую и заднебоковую артерии, последние две артерии составляли дистальный сегмент ПКА. При левом типе кровоснабжения протяженность ПКА, как правило, невелика и представляет собой участок от устья до ВОК, в этом случае деление ее на сегменты не проводилось.

Гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий считались стенозы 69% и менее, гемодинамически значимым поражением – стенозы 70% и более, а при поражении ствола левой коронарной артерии – 50% и более.

2.2.3. Суточное мониторирование АД с оценкой сосудистой ригидности

Суточное мониторирование АД с оценкой сосудистой ригидности проводилось в течение 24 часов с помощью программно-аппаратного комплекса «BPLab Vasotens 24» (Пётр Телегин, Россия) по стандартной методике.

Устанавливались следующие параметры исследования: идентификационный номер пациента, время начала записи, интервалы между измерениями АД раздельно для дневного и ночного периодов, начало и конец дневного периода в часах.

Мониторирование начиналось в 9-11 часов утра. Интервалы между измерениями АД составили 15 минут в дневные часы и 30 минут в ночные часы, которые определялись индивидуально по дневнику пациента.

Перед началом каждого мониторирования проводили серию контрольных измерений с последовательным измерением АД прибором и аускультативным методом для верификации точности. После инструктирования пациенток компрессионная пневматическая манжета соответствующего размера накладывалась на левое предплечье, монитор в специальном чехле располагался на правом боку пациента, к прибору подсоединялись соединительные трубки. Измерения осуществляли на недоминантной руке. Во время измерений АД пациенткам рекомендовалось обеспечить полную неподвижность.

Исследуемые вели дневники, в которых отражали физическую, умственную, эмоциональную нагрузку, время приема еды, отхода ко сну, пробуждения, качество сна, жалобы, прием лекарственных препаратов.

После окончания СМАД полученные результаты анализировались на компьютере. Из анализа исключались протоколы с числом неудачных измерений в течение суток более 30%, а также исследования в ходе которых больные отмечали повышенный дискомфорт и/или нарушение качества сна при ночных измерениях давления.

Расчет показателей СМАД осуществлялся с помощью сопровождающей монитор компьютерной программы с оценкой следующих показателей:

1. Средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, за дневные (7-23 ч) и ночные (23-7 ч) часы (мм рт. ст.).

2. Вариабельность систолического и диастолического АД (стандартное отклонение от среднего значения АД). Так как на суточную вариабельность АД существенное влияние оказывает степень ночного снижения АД (степень перепада "день-ночь"), оценка вариабельности АД проводилась отдельно за сутки, за день, за ночь (мм рт. ст.).

3. Индекс времени (ИВ, %) – показатель нагрузки систолическим и диастолическим АД за сутки, за день и за ночь.

4. Степень ночного снижения систолического и диастолического АД (СНС АД). Выделяли следующие её типы:

1) нормальная (оптимальная) СНС АД, «dipper» – 10-20%;

2) недостаточная СНС АД, «non-dipper» – <10%;

3) повышенная СНС АД, «over-dipper» – >20%;

4) устойчивое повышение ночного АД, «night-piker» – <0%.

Показатели сосудистой ригидности оценивали после обработки результатов мониторирования АД с помощью программного обеспечения Vasotens.

Анализировали следующие параметры жесткости артерий:

1. Время распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time, RWTT).

Метод основан на идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы. За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой волны. Длина пути прямой и отраженной волны равна удвоенной длине ствола аорты. Для этого необходимо вводить в ПО BPLab длину аорты, которая в программе определяется, как расстояние от верхнего края грудины (sternum incisura jugularis) до лонной кости (symphisis pubica) в сантиметрах.

2. Индекс аугментации (Augmentation index, Aix).

Показатель характеризует выраженность отраженной волны и её вклад в увеличение ПАД. Рассчитывается по формуле:

AIx = (РА/РП) *100%, где:

РА = (В-А) – давление аугментации;

РП – амплитуда пульсовой волны;

А – амплитуда, определяемая прямой волной;

В – амплитуда в момент максимальной суммации, прямой и отраженной волн.

В связи с зависимостью индекса аугментации от ЧСС, нами использовался Aix приведенный к ЧСС 75 в мин. (Aix 75). За нормативные значения Aix 75 были приняты следующие:

Aix 75 < -30 % - оптимален

-30 % ≤ Aix 75 < -10 % - нормален

-10 % ≤ Aix 75 ≤ 10 % - повышен

Aix 75> 10 % - патологичен

3. Индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index, ASI).

Данный показатель в программном обеспечении Vasotens BPLab определяется по методике, в которой верхняя часть сглаженного колокола (по уровню 80% от максимума) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, и принимается за величину ASI.

Учитывая зависимость ASI от текущего АД и ЧСС, оценка ASI была проведена после приведения его к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин.

4. Индекс амбулаторной ригидности артерий (AASI).

Количественно отражает зависимость ДАД от САД в течение суток и рассчитывается по формуле:

AASI=1-b, где b коэффициент «наклона» в уравнении линейной регрессии между САД и ДАД.

Превышение AASI для лиц старшей возрастной группы более 0,7 считалось патологическим.

5. Максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt) max. Показатель отражает максимальную скорость нарастания артериального давления в плечевой артерии, косвенно суммарную жесткость магистральных артерий, «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны.

2.2.4. Респираторное мониторирование

Исследование проводилось во время ночного сна, минимальная длительность мониторирования составила 6 часов.

Респираторное мониторирование проводилось на аппарате SomnoCheck micro (Weinmann, Германия).

Оценивали следующие показатели:

1. ИАГ (соб./час) – индекс апноэ / гипопноэ. ИАГ рассчитывался по формуле: (количество апноэ + количество гипопноэ)/длительность сна в часах.
2. Средняя длительность апноэ (сек.).
3. Индекс десатурации (соб./час). Данный показатель отражает число эпизодов падения SatO2 (насыщения гемоглобина крови кислородом) более чем на 3% за час сна;
4. MinSpO2(%) - минимальная сатурация кислорода.
5. Средняя SpO2(%) – средняя сатурация кислорода.

Эпизод апноэ определялся как полное отсутствие ороназального потока (снижение амплитуды более 90 % от исходной).

Эпизод гипопноэ определяли, как снижение амплитуды ротоносового потока более 30% от исходных значений, сопровождающееся снижением сатурации артериальной крови на 3% и более.

Продолжительность эпизодов апноэ и гипопноэ при этом должна была быть не менее 10 секунд.

Степень тяжести нарушений дыхания во сне оценивали по индексу апноэ/гипопноэ: ИАГ <5 эпизодов в час считали нормой (нарушения дыхания во сне отсутствуют), 5 – 14 легкая степень, 15 – 29 – средняя степень тяжести, 30 и более – тяжелая степень НДС.

2.2.5. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с применением пакета статистических программ STATISTICA версия 7.0 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики.

Характер распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена.

Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей. Числовые данные представлены в форме среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25% – 75%)) для признаков с распределением, отличным от нормального. Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерия Вилкоксона – Манна-Уитни (при непараметрическом).

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для определения силы ассоциации были рассчитаны таблицы сопряженности. Анализ влияния фактора осуществлялся методом расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (ДИ), использовались критерии χ^2, а также χ^2 с поправкой Йетса и точный тест Фишера.

Для определения взаимосвязи между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (при параметрическом распределении) и Спирмена (при непараметрическом распределении).

При проведении множественных сравнений средних значений трех и более выборочных совокупностей использовался анализ вариаций ANOVA с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферронни в случае нормального распределения и критерия Краскела-Уоллиса при неравномерности распределения.

Для оценки влияния различных факторов на изучаемые явления использовался линейный регрессионный анализ.

Достоверной считалась разница при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота и структура желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде

Группу пациенток с ИБС и желудочковыми аритмиями составили 98 женщин. При этом 52 (53,1%) пациентки предъявляли жалобы аритмогенного характера. Из них 24 (46,2%) женщины отмечали сердцебиения, 20 (30,8%) пациенток беспокоили толчки и неровности в работе сердца, 12 (23,1%) женщин указали на чувство замирания в области сердца. У 33 (63,5%) обследуемых пациенток жалобы сочетались. Анализ дневников, заполняемых пациентками во время исследования, показал, что у 46 (88,5%) женщин жалобы на аритмию были в период бодрствования (связаны с физической нагрузкой – у 24 (52,2%), с психоэмоциональным перенапряжением – у 12 (26,1%), не удалось выявить провоцирующего фактора – у 10 (21,7% %). Отмечали появление нарушений ритма в вечернее время в покое – у 6 (11,5%) пациенток. У 46 (46,9%) женщин аритмии протекали бессимптомно.

Таким образом, почти половина женщин с ИБС и ЖНР вообще не предъявляли жалоб на аритмии, следовательно, субъективная оценка самочувствия не отражала характер нарушений ритма.

Представляло интерес изучить характер ЖНР у женщин с ИБС. Анализ структуры желудочковых аритмий при ХМ ЭКГ в этой группе больных представлен в таблице 4. Из представленных в таблице данных видно, что желудочковые аритмии низких градаций выявлены у 61 женщины (62,2%). Большей частью аритмии низких градаций были представлены I классом (41,8%). Частая желудочковая экстрасистолия регистрировалась у небольшого количества женщин (20,4%). При этом у 37 (37,8%) пациенток желудочковая эктопическая активность представлена аритмиями высоких градаций. В структуре этой аритмии преобладала полиморфная одиночная (14,3%) и полиморфная парная (12,2%) желудочковая экстрасистолия (III и IVB градация). Мономорфная парная желудочковая экстрасистолия (IVA градация) зарегистрирована у 5,1% женщин. Самая неблагоприятная в про-

гностическом плане V градация выявлена у 6,1% больных и представлена неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (от 4 до 16 комплексов QRS) продолжительностью от 3 до 14 секунд [83]. Устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии продолжительностью более 30 секунд зарегистрировано не было.

Таблица 4

Структура желудочковых аритмий по данным ХМ ЭКГ у пациенток с ИБС

Показатель	Пациентки с ИБС (n=98)	
	абс.	%
ЖЭ I градации	41	41,8
ЖЭ II градации	20	20,4
ЖЭ III градации	14	14,3
ЖЭ IVA градации	5	5,1
ЖЭ IVB градации	12	12,2
ЖЭ V градации	6	6,1
ЖЭ низких градаций	61	62,2
ЖЭ высоких градаций	37	37,8

Представляло интерес изучить распределение аритмий в течение суток, выделяя следующие циркадные типы: смешанный, дневной и ночной. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Распределение желудочковых нарушений ритма в течение суток

ЖНР (n=98)	Циркадный тип аритмий		
	Смешанный	Дневной	Ночной
Абс.	57	26	15
%	58,2#	26,5	15,3

# p <0,001 – по сравнению с дневным и ночным типом ЖА

Результаты исследования показали, что желудочковые аритмии значимо чаще регистрировались по смешанному циркадному типу по сравнению с дневным (χ^2 =20,1; p<0,001) и ночным (χ^2 =38,7; p<0,001). Дневной тип распределения аритмий был чаще, чем ночной (χ^2 =3,7; p=0,05), но различия не достигли статистической значимости.

Представляло интерес проанализировать частоту выявления и структуру наджелудочковых аритмий у женщин с ИБС, имеющих желудочковые нарушения ритма по сравнению с группой пациенток с ИБС без желудочковых аритмий. Наджелудочковые нарушения ритма нами были разделены по таким же критериям как желудочковые аритмии (для удобства представления материала и проведения статистического анализа полученных результатов): 1 градация – одиночная наджелудочковая экстрасистолия с частотой менее 30 в час, 2 градация - одиночная наджелудочковая экстрасистолия с частотой более 30 в час, 3 градация – полиморфные наджелудочковые экстрасистолы, 4 градация - парные наджелудочковые экстрасистолы, 5 градация – пароксизм наджелудочковой тахиаритмии (3 и более подряд экстрасистол). Наджелудочковая экстрасистолия 1-й и 2-й градации расценивалась как экстрасистолия низких градаций, 3-й – 5-й градации – как экстрасистолия высоких градаций. При наличии у пациентки одновременно несколько видов экстрасистол степень градации определялась по более тяжелому нарушению сердечного ритма.

Изучение частоты наджелудочковых аритмий показало (таблица 6), что у большинства женщин как I, так и II групп, регистрировались наджелудочковые

аритмии. Достоверных различий между группами по выявляемости экстрасистолии низких и высоких градаций нами получено не было.

Таблица 6

Наджелудочковые аритмии по данным ХМ ЭКГ у женщин ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ

Показатели	I группа n=98		II группа n=43	
	абс.	%	абс.	%
Всего НЖЭ	92	93,9	41	95,3
НЖЭ низких градаций	36	36,7	18	41,8
НЖЭ высоких градаций	56	57,1	23	53,4

Сравнение структуры наджелудочковых аритмий представлено в таблице 7. Из полученных данных видно, что в группе женщин с ИБС и ЖЭ в структуре аритмий высоких градаций преобладали эпизоды наджелудочковой тахикардии.

Таблица 7

Структура наджелудочковых аритмий по данным ХМ ЭКГ у женщин при ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ

Показатели	I группа n=98		II группа n=43	
	абс.	%	абс.	%
НЖЭ I градации	23	23,4	8	18,6
НЖЭ II градации	13	13,3	10	23,4
НЖЭ III градации	7	7,1	4	9,3
НЖЭ IVA градации	13	13,3	8	18,6
НЖЭ IVB градации	7	7,1	4	9,3
НЖЭ V градации	29	29,5	7	16,3

Сравнение эктопической активности миокарда между группами показало, что у женщин I группы чаще регистрировалась V градация (29,5%) по сравнению с пациентками II группы (16,3%), однако, различия не достигли статистической значимости (p>0,05).

3.2. Вариабельность ритма сердца у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями

Сердце в норме получает симпатическую и парасимпатическую иннервацию, при этом электрическая стабильность миокарда зависит от синергизма этих двух отделов вегетативной нервной системы.

Современным методом оценки нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности является анализ вариабельности ритма сердца. Для суточных записей предпочтителен временной анализ ВСР (меньшая стабильность модуляций сердечного ритма в течение длительных записей делает результат спектрального анализа труднее интерпретируемым). Временной анализ показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с ИБС (I и II группа) по сравнению с группой контроля представлен в таблице 8.

Таблица 8

Вариабельность ритма сердца у женщин с ИБС по результатам ХМ ЭКГ при сравнении с группой контроля (M ±SD); Me (P25;75)

Показатели	I группа n=98	II группа n=43	III группа (Контроль) n=20
SDNN, мс	120,3±22,9**	128,6±23,8**	147,4±22,2
SDANN, мс	121,2 (112; 135) **	117,3 (107; 128) **	137,8 (119;139)
PNN50, %	3,8±0,8**	6,4±1,4*	8,8±1,2
RMSSD, мс	31,6±7,3*	32,1±8,2*	38,6±7,8

*p <0,05, **p <0,01, – по сравнению группой контроля

Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с ИБС независимо от регистрации желудочковых аритмий выявляется вегетативный дисбаланс по сравнению с группой контроля, проявляющийся достоверным снижением общей вегетативной регуляции сердечной деятельности и тонуса парасимпатической нервной системы. Суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) снижен на 22,5% в 1 группе и на 14,7 % во второй, SDANN – на 13,4% и 17,5% соответственно, активность парасимпатического звена (RMSSD) – на 18,1% и 16,8%, степень преобладания парасимпатики над симпатикой (PNN50) – на 56,8 % в группе с аритмиями и на 27,2% у пациенток без аритмий по сравнению с контрольной группой.

Нами проанализирована вариабельность сердечного ритма у больных ИБС с желудочковыми аритмиями и пациентками с ИБС без ЖА (таблица 9).

Таблица 9

Вариабельность ритма сердца у женщин ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ (M ±SD); Me (P25;75)

Показатели	I группа n=98	II группа n=43	p
SDNN, мс	120,3±22,9	128,6±23,8	p>0,05
SDANN, мс	121,2 (112; 135)	117,3 (107; 128)	p>0,05
PNN 50, %	3,8±0,8	6,4±1,4	p<0,01
RMSSD, мс	31,6±7,3	32,1±8,2	p>0,05

Как видно из таблицы 9, в группе больных с ИБС и желудочковыми аритмиями показатель степени преобладания парасимпатического звена над симпатиче-

ским был значимо (на 37,7%) ниже по сравнению с группой женщин без ЖЭ. Отмечалась тенденция к снижению показателя SDNN в основной группе на 6,7 %. Другие параметры достоверно не различались между группами.

Желудочковые аритмии 3 и выше градации (полиморфные, парные, групповые) на современном этапе рассматриваются как аритмии высоких градаций и относятся к категории жизнеугрожаемой желудочковой аритмической активности. Поэтому мы разделили основную группу на 2 подгруппы: Ia – больные с аритмиями высоких градаций (37 человек), Ib – больные с аритмиями низких градаций (61 человека). Сравнительный анализ показателей вариабельности ритма в изучаемых группах представлен в таблице 10.

Таблица 10

Вариабельность сердечного ритма у женщин с ИБС в зависимости от выраженности желудочковых аритмий по данным ХМ ЭКГ (M ±SD); Me (P25;75)

Показатели	Ia подгруппа n= 37	Ib подгруппа n=61	II группа n= 43	p
SDNN, мс	109,3±21,5 *#	126,3±22,4	128,6±23,8	p Ia - II <0,01* p Ia - Ib<0,01#
SDANN, мс	119,8 (108;130)	123,6 (114;139)	117,3 (107; 128)	нд
PNN50, %	3,3±0,9 *	4,3±1,1	6,4±1,4	p Ia - II <0,01*
RMSSD, мс	29,2±7,3	31,7±8,0	32,1±8,2	нд

Примечание: применён анализ вариаций ANOVA по Краскелу-Уоллису.

*p <0,016 – статистически значимые различия Ia подгруппы и II группы

#p <0,016 – статистически значимые различия Ia подгруппы и Ib подгруппы

Следует отметить, что в группе женщин с желудочковыми аритмиями высоких градаций показатель SDNN, характеризующий суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, был значимо ниже по сравнению с женщинами

без желудочковых нарушений ритма (на 15%) и пациентками, имеющими желудочковую эктопическую активность низких градаций (на 13,5%). При этом достоверных различий между Ib подгруппой и II группой не было. Значимые различия (p <0,016) нами определены и по параметру степени преобладания парасимпатического звена вегетативной регуляции над симпатическим. Так, у пациенток в группе с аритмиями 3 и выше градации показатель PNN50 на 48,4% ниже по сравнению с пациентками без желудочковых аритмий. Однако, между подгруппами с нарушениями ритма (Ia и Ib) различия были статистически незначимы (p>0,016). Существенных различий в показателе стандартного отклонения средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени, и параметра парасимпатической активности между тремя анализируемыми группами получено не было.

Таким образом, группы пациентов без желудочковых аритмий и экстрасистолией низких градаций достоверно не различаются между собой по вегетативной регуляции. Наиболее неблагоприятный симпатико-вагальный баланс обнаруживается в группе пациенток с желудочковой экстрасистолией 3 и выше градации по B. Lown и M. Wolf в модификации M. Ryan [83]. Это проявляется в снижении вариабельности сердечного ритма, связанное с угнетением парасимпатической активности и активацией симпатических влияний.

Представляло интерес изучить зависимость градации желудочковых аритмий от показателей временного анализа вариабельности ритма. Нами был проведён регрессионный анализ. Линейной зависимости мы не обнаружили (p >0,05).

3.3 Процессы реполяризации желудочков у женщин ИБС с аритмиями

Увеличение длительности интервала QT и его дисперсии рассматривается мерой негомогенности процессов реполяризации миокарда, выявляя субстрат возникновения опасных для жизни желудочковых тахиаритмий.

Нами проанализированы параметры интервала QT и его дисперсии у женщин с ИБС (I и II группа) по сравнению с группой контроля (таблица 11). Как видно из

таблицы 11, определяются достоверные различия в характере распределения показателей процессов реполяризации желудочков в группах пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой. Значение интервала QTc достоверно не различалось в трёх анализируемых группах и соответствовало нормативам. В тоже время в группах пациенток ИБС (1 и 2) выявлялись значимые различия в величине дисперсии коррегированного интервала QT. В 1 группе QTcd на 37,4мс больше, чем в контроле, а во второй группе на 24,6 мс. (p <0,01). Рост дисперсии наблюдался как за счёт увеличения QTc max, так и за счёт снижения QTc min, которые также имели достоверные различия по сравнению с женщинами контроля.

Таблица 11

Процессы реполяризации желудочков у женщин с ИБС по результатам ХМ ЭКГ при сравнении с группой контроля (M ±SD)

Показатели	I группа n=98	II группа n=43	III группа (Контроль) n=20
QTc, мс	429,6±15,9	422,2±16,1	417,3±13,9
QTcd, мс	83,9±24,4*#	71,1±22,1*	46,5±18,7
QTc min., мс	362,4±18,3*	366,7±13,6*	379,4±17,6
QTc max., мс	446,7±20,5*#	437,3±22,2*	426,3±18,1

*p <0,05 – по сравнению группой контроля

#p <0,05 – по сравнению со второй группой

Представляло интерес оценить показатели реполяризации миокарда желудочков отдельно у больных ИБС с желудочковыми аритмиями и пациентками с ИБС без ЖА (таблица 12). Из представленного материала видно, что в группе женщин ИБС и ЖЭ достоверно QTc дисперсия на 12,8мс (15,3%) больше по сравнению с пациентками, не имеющими аритмии. Увеличение пространственной вариабельности QTc происходило за счёт значимого увеличения QTc max (p < 0,05). Достоверных различий по другим показателям нами определено не было. Следователь-

но, у женщин с желудочковыми аритмиями выявляются особенности изменения процессов реполяризации желудочков.

Таблица 12

Показатели процессов реполяризации желудочков у женщин при ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ(M ±SD)

Показатели	I группа n=98	II группа n=43	p
QTc, мс	429,6±15,9	422,2±16,1	p>0,05
QTcd, мс	83,9±24,4	71,1±22,1	p<0,05
QTc min., мс	362,4±18,3	366,7±13,6	p>0,05
QTc max., мс	446,7±20,5	437,3±22,2	p<0,05

Нами проанализирована структура желудочковых НРС во взаимосвязи с показателями, отражающими электрическую систолу желудочков. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13

Процессы реполяризации желудочков у женщин с ИБС в зависимости от выраженности желудочковых аритмий по данным ХМ ЭКГ (M ±SD)

Показатели	Ia подгруппа n=37	Ib подгруппа n=61	II группа n=43	p
QTc, мс	433,6±14,7	425,3±19,1	422,2±16,1	p Ia - II <0,05
QTcd, мс	94,1±20,4	76,8±23,6	71,1±22,8	p Ia – II <0,001 p Ia – Ib <0,01
QTc min., мс	359,4±15,8	365,3±17,2	366,7±13,6	нд
QTc max., мс	453,5±19,7	442,1±21,3	437,3±22,2	p Ia - II <0,01 p Ia - Ib<0,05

Как видно из таблицы 13, интервал QTc значимо выше в Ia подгруппе по сравнению с пациентками без аритмий. При этом подгруппа Ib не имела достоверных различий с больными II группы по средней длительности электрической систолы желудочков. Однако, дисперсия интервала QTc и QTc max были достоверно больше как в подгруппе Ia, так и в подгруппе Ib, чем в группе II.

Таким образом, по мере нарастания градации ЖЭ происходит увеличение пространственной вариабельности QTc за счёт повышения максимальных значений интервала QT. Наибольший асинхронизм процессов реполяризации миокарда желудочков был в группе женщин с аритмиями высоких градаций (дисперсия QTc в подгруппе Ia на 24,4% больше по сравнению со II группой).

Представляло интерес изучить регрессионную взаимосвязь желудочковых аритмий с параметрами интервала QT и его дисперсии. На основании регрессионного анализа установлено, что желудочковые аритмии имеют линейную зависимость с QTcd. Уравнение регрессии имело следующий вид (таблица14). Таким образом, увеличение QTcd на 1мс ассоциируется с повышением градации желудочковых аритмий на 0,023.

Таблица 14

Регрессионная зависимость ЖА и процессов реполяризации желудочков

Уравнения регрессии	Параметры зависимости
ЖА = -0,0598+0,023× QTcd	r^2= 0,38; F= 12,75; p<0,01

Примечание: r^2 - коэффициент детерминации; F – значение F-критерия Фишера; p – уровень значимости.

Учитывая полученные результаты (наличие линейной регрессионной зависимости QTcd с желудочковыми аритмиями), представляло интерес проанализировать частоту встречаемости разных вариантов длительности QTcd.

Поэтому, мы разделили I и II группу пациенток на 3 подгруппы в зависимости от величины QTcd. В подгруппу с QTcd ≤ 50мс вошло 15 женщин с ЖА и 11 пациенток без желудочковой эктопической активности. Подгруппу с QTcd равной 51 – 70 мс составили 34 больных I группы и 25 пациенток II группы. QTcd >70 мс регистрировалась у 49 и 7 пациенток соответственно. Полученные результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15

Величина QTcd у женщин ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ

Показатели	I группа n=98	II группа n=45
QTcd ≤ 50мс (n= 25)	15 (15,3%)	11 (25,6%)
QTcd 51 – 70 мс (n=59)	34 (34,7%)	25 (58,1%)*
QTcd >70 мс (n=56)	49 (50%)*	7 (16,3%)

*p <0,01

Полученные данные свидетельствуют, что в первой и второй группе встречались пациентки с разной величиной QTcd. При этом женщины с QTcd ≤ 50мс регистрировались в обеих группах без достоверных различий (χ^2=2,1; p>0,05). Пациентки с QTcd от 51 мс до 70 мс чаще (на 23,4%) встречались в группе без ЖА (χ^2=6,75; p <0,01). При этом женщины с QTcd >70 мс значимо чаще (на 34,7%) были в группе с желудочковыми аритмиями (χ^2 с поправкой Йетса 12,8; p <0,01).

При анализе показателей внутри каждой группы обращает внимание, что в первой группе 50% женщин имели дисперсию интервала QT>70 мс. При этом во второй группе у большей части женщин (58,1%) была зарегистрирована дисперсия QT интервала от 51 до 70 мс.

Представляло интерес сравнить изучаемые показатели в группе пациенток с ЖА высоких градаций с параметрами в группе женщин, имеющих ЖА низких градаций. Результаты представлены в таблице 16.

Из представленных в таблице данных видно, что в подгруппе IA женщины с величиной QTcd >70 мс выявлены на 48,7% и 60,2% чаще по сравнению с пациентками с QTcd 51 – 70мс (χ^2= 15,7; p <0,01) и QTcd ≤ 50мс (p <0,01по одностороннему тесту Фишера) соответственно. В подгруппе IB пациентки с величиной QTcd 51-70 мс и QTcd >70мс встречались без значимых (χ^2=0,3; p>0,05) различий (42, 6% и 37,7% соответственно).

Таблица 16

Величина QTcd у женщин ИБС с ЖА высоких и низких градаций

Показатели	ЖА высоких градаций (IA) n=37	ЖА низких градаций (IB) n=61
QTcd ≤ 50мс (n=15)	3 (8,1%)	12 (19,6%)
QTcd 51 – 70мс (n=34)	8 (21,6%)	26 (42,6%)
QTcd >70мс (n=49)	26 (70,3%)*#	23 (37,7%)

*p <0,01 по сравнению QTcd 51 – 70мс

# p <0,01 по сравнению с 1b подгруппой

Анализируя регистрацию данных показателей между подгруппами, выявлено, что величина QTcd ≤ 50мс и QTcd 51 – 70 мс чаще встречалась в группе ЖА низких градаций по сравнению с альтернативной группой (на 11,5%; p>0,05 по одностороннему тесту Фишера и 21%; χ^2=3,6 с поправкой Йетса; p=0,06 соответственно), однако различия были статистически незначимы. Значения QTcd >70мс достоверно чаще (на 32,6%) регистрировались в группе пациенток, имеющих ЖА высоких градаций (χ^2=9,8; p <0,01).

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития желудочковых аритмий в целом и аритмий высоких градаций. Полученные данные представлены в таблице 17.

Таблица 17

Отношения шансов развития ЖА в зависимости от величины QTcd

Показатели	ЖА в целом			ЖА высоких градаций		
	OR	95% ДИ	p	OR	95% ДИ	p
QTcd >50 мс	2,9	1,19 – 6,97	<0,05	4,7	1,01 – 22,02	<0,05
QTcd > 70 мс	5,6	2,4 – 11,6	<0,05	1,6	0,7 – 3,64	>0,05
QTcd > 70 мс по сравнению с QTcd 51-70мс	5,0	2,09 – 11,7	<0,05	1,4	0,93 – 2,11	>0,05

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;

Расчёт отношения шансов развития ЖА показал, что вероятность регистрации ЖЭ в целом в 2,9 раза выше при QTcd >50 мс и в 5,6 раз выше при QTcd >70 мс. В то же время, шансы развития ЖА при QTcd> 70 мс по сравнению с женщинами с QTcd 51-70мс выше в 5 раз. Проведённый анализ отношения шансов развития ЖА высоких градаций свидетельствует, что вероятность развития ЖЭ III-V градаций в 4,7 раз выше при QTcd >50 мс.

Таким образом, нарушение процессов реполяризации может рассматриваться одной из причин электрической нестабильности сердца, что способствует появлению желудочковых аритмий в целом и аритмий высоких градаций [80].

3.4. Взаимосвязь желудочковых аритмий со степенью выраженности поражённых коронарных артерий.

Из 98 больных с ИБС и желудочковыми нарушениями ритма, 93 была проведена коронарография (I группа). В группе пациенток без желудочковых аритмий (II группа) коронарография проведена 37 из 43 женщин. На основании наличия и степени поражения коронарных артерий каждая группа была разделена на 3 подгруппы: 1-я – без поражения коронарных артерий. 2-я – с гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий (стенозы 69% и менее), 3-я – с гемо-

динамически значимым поражением коронарных артерий (стенозы 70% и более, при поражении ствола левой коронарной артерии – 50% и более). Распределение пациенток по степени поражения коронарных артерий в группах с ЖНР и без желудочковых аритмий представлено на рисунках 1,2 и таблице 18.

Результаты исследования свидетельствуют, что в первой группе почти у половины женщин (49,5%) были выявлены гемодинамически значимые поражения коронарных артерий, что достоверно (χ^2 =25,07; p<0,01) больше (на 35,6%) по сравнению с подгруппой пациенток, имеющих гемодинамически незначимые стенозы и на 12,9% больше по сравнению с лицами с неизменёнными коронарными артериями, однако, различия между этими подгруппами были статистически незначимы (χ^2 =3,13; p>0,05).

Таблица 18

Взаимосвязь ЖНР со степенью поражения коронарных артерий

Степень поражения коронарных артерий	I группа n=93		Ia подгруппа n=36		Ib подгруппа n=57		II группа n=37	
	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%	А.ч.	%
Без поражения КА	34	36,6*	9	25	25	43,9	16	43,2
С гемодинамически незначимым поражением КА	13	13,9	6	16,7	7	12,3	7	19#
С гемодинамически значимым поражением КА	46	49,5*	21	58,3	25	43,8	14	37,8

*p <0,01 по сравнению с гемодинамически незначимым поражением КА I группы

# p <0,05 по сравнению с пациентками без поражений КА II группы

Следует отметить, что в подгруппе женщин без поражения коронарных артерий желудочковые аритмии возникали достоверно (χ^2 =12,56; p<0,01) чаще (на 22,7%), чем у женщин с гемодинамически незначимыми стенозами и почти с одинаковой частотой с пациентками, имеющими стенозы 70% и более (χ^2 =3,16; p>0,05). Анализ второй группы показывает, что почти у половины пациенток (43,2%) с неизменёнными коронарными артериями желудочковые аритмии не были зарегистрированы. При этом 37,8% лиц с гемодинамически значимыми стенозами также не имели желудочковой эктопической активности. Различия между этими подгруппами составили 5,4% и были статистически недостоверны.

Наименьшее количество пациенток без ЖНР (19%) было в подгруппе со стенозом 69% и менее, что на 24,2% меньше, чем у женщин с нормальными коронарными артериями (χ^2 с поправкой Йетса =4,04; p <0,05) и на 18,8% меньше по сравнению с подгруппой, имеющей стенозирование 70% и более (χ^2 с поправкой Йетса =2,39; p>0,05).

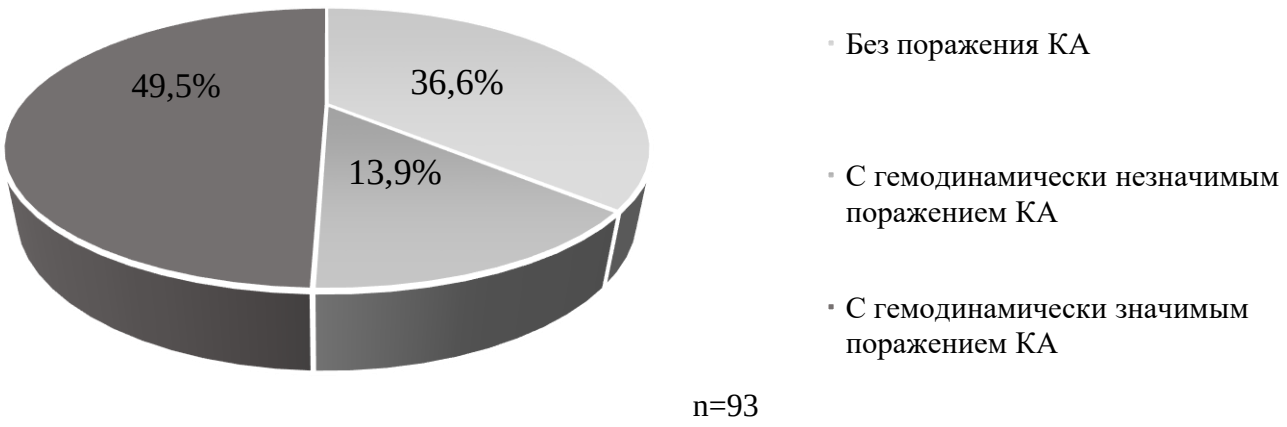


Рисунок 1 – Степень поражения коронарных артерий в группе пациенток с желудочковыми аритмиями

При сравнении групп 1 и 2 между собой обращает на себя внимание большой процент женщин без поражения коронарных артерий (36,6% и 43,2% соответственно) в этих группах без значимых различий между ними. Прослеживается тенденция к увеличению частоты выявления пациенток с желудочковыми аритмиями в

подгруппе с гемодинамически значимыми стенозами (на 11,7%), но различия не достигли статистической значимости.

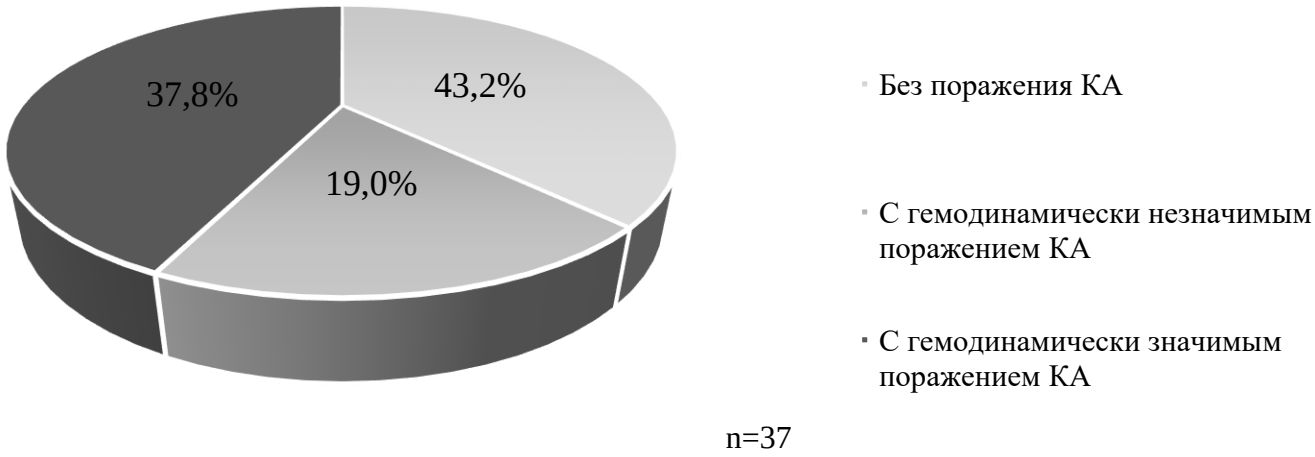


Рисунок 2 – Степень поражения коронарных артерий в группе пациенток без желудочковых аритмий

Далее мы решили изучить степень поражения коронарных артерий в зависимости от тяжести желудочковых аритмий (в подгруппе высоких – Ia и низких – Ib градаций). Полученные результаты представлены на рисунках 3, 4.

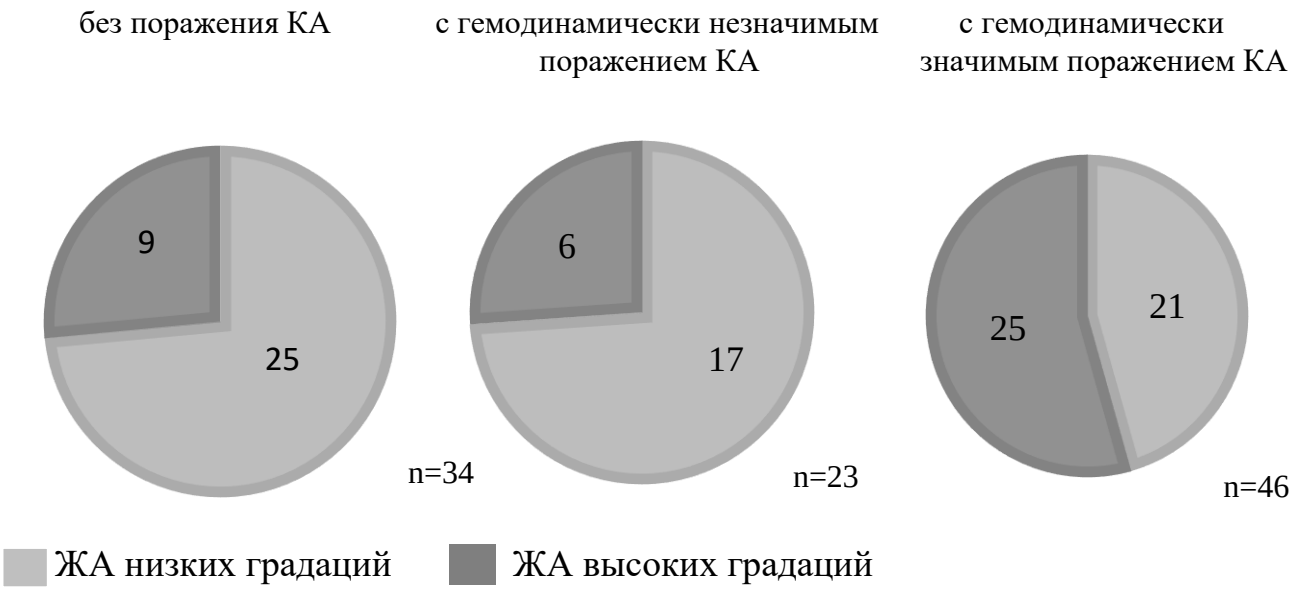


Рисунок 3 – Частота регистрации желудочковых аритмий высоких и низких градаций в зависимости от степени поражения коронарных артерий

Нами выявлено, что в подгруппе с ЖА высоких градаций (1a) больше половины женщин (58,3%) имели гемодинамически значимые поражения коронарных

артерий, что достоверно (χ^2 с поправкой Йетса =11,6; p<0,01) больше (на 41,6%) по сравнению как и с подгруппой пациенток, имеющих гемодинамически незначимые стенозы, так и по сравнению с лицами с неизменёнными коронарными артериями (на 33,3%, χ^2 с поправкой Йетса =6.91; p<0,01).

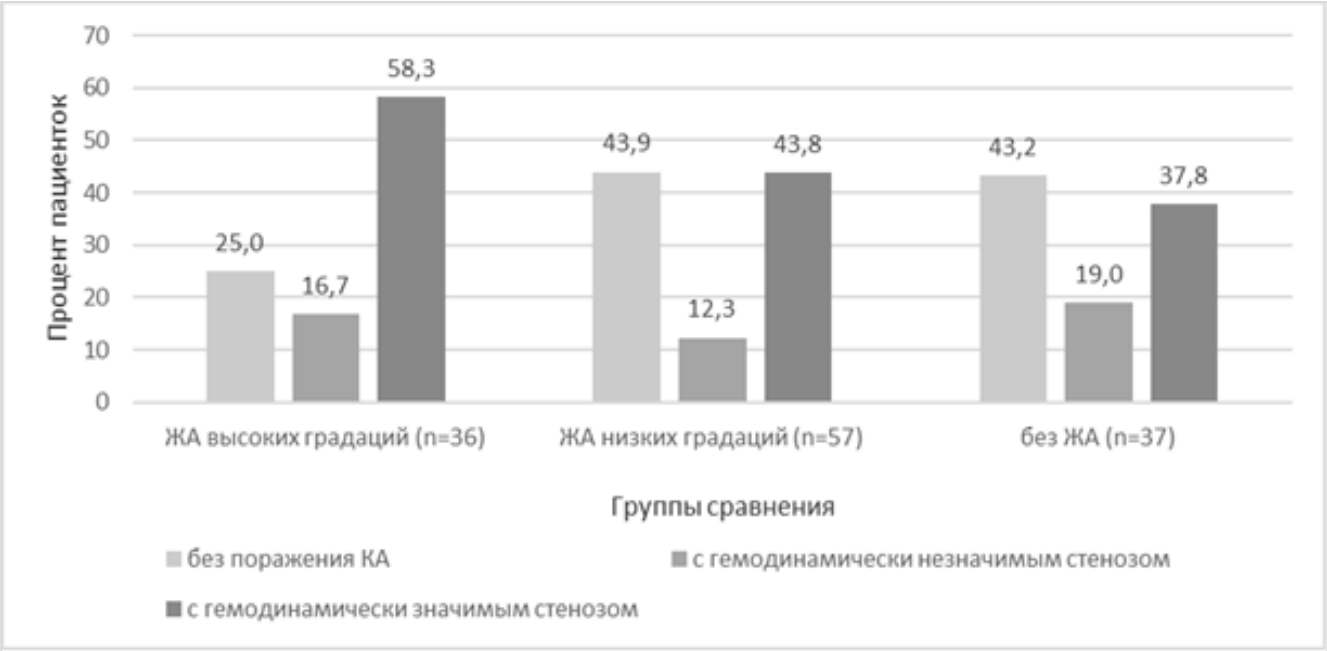


Рисунок 4 – Степень поражения коронарных артерий в группе пациенток с желудочковыми аритмиями высоких и низких градаций в сравнении с группой больных без ЖНР

В подгруппе женщин с ЖА низких градаций (1b) с одинаковой частотой регистрировались данные нарушения ритма как у пациенток имеющих стенозы 70% и более (43,8%), так и у пациенток без поражения коронарных артерий (43,9%), что достоверно (χ^2 с поправкой Йетса =12,6; p<0,01) чаще (на 31,5% и 31,6%) в сравнении с пациентками с гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий.

Далее мы решили сравнить обе подгруппы с пациентками без ЖА. Женщин без поражения коронарных артерий как в группе без ЖА, так и в подгруппе с ЖА низких градаций, было соответственно на 18,2% и 18,9% больше в сравнении с подгруппой ЖА высоких градаций. Исследуемые без гемодинамически значимого

поражения коронарных артерий практически не различались между собой (p >0,05). Обращают на себя внимания результаты, полученные среди больных с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. По мере регистрации и увеличения степени градации ЖА увеличивалось и количество пациенток. Максимальное количество было в подгруппе с ЖА высоких градаций – 58,3%, что на 20,2% больше в сравнении с группой без ЖА.

Учитывая полученные результаты исследования, нами были рассчитаны отношения шансов развития ЖА в целом, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом по сравнению с группой больных, не имеющих ЖА. Полученные результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

Вероятность развития желудочковых аритмий при гемодинамически значимом поражении КА

ЖА высоких и низких градаций		
OR	95% ДИ	p
1,6	0,75 – 3,42	>0,05

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;

Представленные данные свидетельствуют, что у пациенток с гемодинамически значимыми стенозам вероятность регистрации ЖА любых градаций в 1,6 раза выше, однако, различия были статистически незначимы.

Учитывая полученные результаты исследования, нами был проведён расчёт отношения шансов развития желудочковых аритмий высоких градаций в зависимости от характера поражения коронарных артерий. Полученные результаты представлены в таблице 20. Нами установлено, что гемодинамически значимое поражение коронарных артерий увеличивает вероятность развития ЖНР высоких градаций в 2,3 раза по сравнению с женщинами без поражения КА, в 0,98 раза по сравнению с женщинами с гемодинамически незначимым поражением КА, в 1,79 раза по сравнении с двумя другими вариантами (без и с гемодинамически незна-

чим поражением КА). Но учитывая границы доверительного интервала и значения p, полученные результаты статистически незначимы.

Таблица 20

Вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций при гемодинамически значимом поражении КА

Степень поражения коронарных артерий	ЖА высоких градаций		
	OR	95% ДИ	p
В сравнении с пациентами без поражения КА	2,3	0,89 – 5,88	>0,05[2]
В сравнении с пациентами с гемодинамически незначимым поражением КА	0,98	0,28 – 3,39	>0,05[2]
В сравнении с двумя типами	1,79	0,76 – 4,22	>0,05[1]

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;
[1] – значение p критерия χ^2; [2] - значение p критерия χ^2 с поправкой Йетса;

Таким образом, у женщин с ИБС в постменопаузе часто выявляются неизмененные КА (как при наличии ЖА, так и при их отсутствии). ЖА высоких градаций чаще регистрируются при гемодинамически значимом поражении КА. Вероятность развития ЖА в целом и высоких градаций достоверно не различается в зависимости от степени поражения коронарных артерий [81].

3.5. Суточный профиль АД у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями

Достоверных различий по частоте встречаемости артериальной гипертонии и среднему уровню офисного артериального давления у женщин с ИБС с желудочковыми аритмиями и пациентками без желудочковой эктопической активности не было.

Нами проанализирована зависимость желудочковых аритмий от суточного ритма АД у женщин с ИБС. Частота и характер желудочковой эктопической активности у пациенток с ИБС в зависимости от варианта суточного профиля АД по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования АД представлена на рисунке 5 и таблице 21.

Таблица 21

Характер желудочковых аритмий у пациенток с ИБС в зависимости от типа суточного профиля АД

Показатели Всего ЖЭ (n =98)	«dipper» (n =22; 4%)	«over-dipper» (n =28; 28,6%)	«non-dipper» «night-peaker» (n=48; 49%)
	абс.; %	абс.; %	абс.; %
ЖЭ I градации (n =41)	13 (59,1%)	13 (46,4%)	15 (37,5%)
ЖЭ II градации (n =20)	4 (18,2%)	9 (32,2%)	7 (18,8%)
ЖЭ III градации (n =14)	2 (9,1%)	1 (3,6%)	11 (22,9%)
ЖЭ IVA градации (n =5)	1 (4,5%)	2 (7,1%)	2 (4,2%)
ЖЭ IVB градации (n =12)	0	2 (7,1%)	10 (20,8%)
ЖЭ V градации (n =6)	2 (9,1%)	1 (3,6%)	3 (6,3%)

Из представленных результатов видно, что желудочковые нарушения ритма регистрировались при всех типах суточного профиля АД. При «non-dipper» и «night-peaker» частота их выявления была на 20,4% больше по сравнению с «over-dipper» (χ^2 =8,6; p <0,01) и на 26,6% больше по сравнению с типом «dipper» (χ^2 =15,02; p <0,01). Желудочковая экстрасистолия I градации регистрировалась чаще в группе женщин с типом «dipper», но различия с другими вариантами суточного профиля были статистически незначимы (p >0,05). Не выявлено достоверных различий между группами и в регистрации желудочковых аритмий II градации (p >0,05). В то же время, прогностически неблагоприятные желудочковые наруше-

ния ритма значимо чаще были у пациенток с недостаточным ночным снижением (54,2%) по сравнению с нормальным суточным ритмом (22,7%) – (χ^2 с поправкой Йетса =4,84; p=0,03). Различия между «non-dipper» и «over-dipper» также были статистически достоверны и составили 32,8%, (χ^2 с поправкой Йетса =6,49; p =0,01).

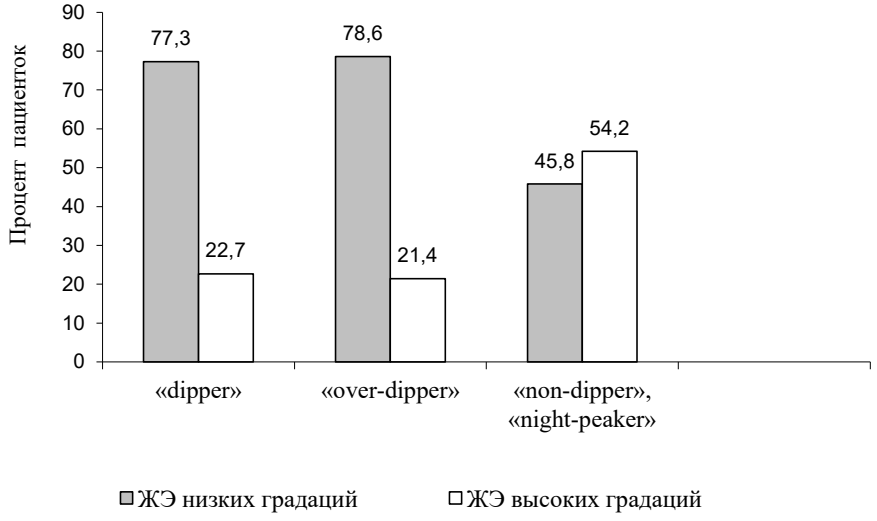


Рисунок 5 – Частота ЖА в зависимости от суточного ритма АД

При изучении структуры желудочковых аритмий высоких градаций обращает внимание, что полиморфная ЖЭ значимо чаще выявлялась у женщин с недостаточным снижением АД в ночное время (22,9%) по сравнению с нормальным (9,1%) и чрезмерным (3,6%) – (p <0,05 по одностороннему тесту Фишера). Значимых различий в IVA и V классе между «non-dipper», «dipper» и «over-dipper» нами получено не было (p >0,05). При этом полиморфная парная желудочковая экстрасистолия регистрировалась у 20,8% лиц с недостаточным ночным снижением АД и вообще отсутствовала у пациенток с типом «dipper».

При анализе желудочковых аритмий внутри каждого суточного профиля отмечается, что в группе «dipper» ЖЭ низких градаций были у 17 (77,3%) пациенток. ЖНР высоких градаций выявлены только у 5 (22,7%) женщин. Таким образом, в группе «dipper» достоверно чаще (p <0,01 по одностороннему тесту Фишера) преобладали экстрасистолы низких градаций (на 54,6%).

У пациенток с чрезмерным ночным снижением ЖНР регистрировались у 28 женщин. Из них у 22(78,6%) аритмии представлены I и II градацией. ЖЭ III гра-

дации и выше были у 6 (21,4%) женщин. Таким образом, в группе «over-dipper» желудочковая эктопическая активность также в большей степени представлена экстрасистолией низких градаций.

У женщин с суточным профилем «non-dipper» и «night-peaker» ЖНР выявлены у 48 (50%) человек из 98 во всей группе. Из них экстрасистолия низких градаций отмечена у 22 (45,8%) пациенток. Аритмии высоких градаций были у 26 (54,2%) женщин. Таким образом, в группе с недостаточным ночным снижением АД почти половина пациенток с желудочковыми нарушениями ритма имела прогностически неблагоприятные аритмии. В структуре ЖНР у этих женщин преобладала III и IVB градация (полиморфные одиночные и парные желудочковые экстрасистолы).

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы провели анализ отношения шансов развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС в зависимости от типа суточного профиля АД (таблица 22).

Таблица 22

Отношения шансов развития ЖА у пациенток с ИБС в зависимости от типа суточного профиля

Тип суточного профиля	ЖА низких градаций			ЖА высоких градаций		
	OR	95% ДИ	p	OR	95% ДИ	p
«dipper»	2,6	0,87 – 7,55	>0,05[3]	0,39	0,13 – 1,17	>0,05[3]
«over-dipper»	2,8	0,99 – 7,85	>0,05[2]	0,33	0,19 – 0,92	= 0,04[2]
«non-dipper» и «night-peaker»	0,2	0,08 – 0,49	<0,01[1]	4,2	1,72 –10,40	<0,01[1]

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;

[1] – значение p критерия χ^2; [2] – значение p критерия χ^2 с поправкой Йетса;

[3] – значение двойного теста Фишера;

Результаты, представленные в таблице 22, свидетельствуют, что шансы развития ЖА низких градаций у пациенток группы «dipper» в 2,6 раза выше по сравнению с женщинами, имеющие другие типы суточного профиля. При этом в группе с чрезмерным ночным снижением АД вероятность регистрации ЖЭ I и II градаций в 2,8 раза выше по сравнению с пациентками с суточным ритмом «dipper» и «non-dipper». В группе «non-dipper» отношение шансов развития желудочковых аритмий равно 0,2. Так как ДИ, меньше 1 (0,08 – 0,49), то вероятность развития ЖА низких градаций у этих пациенток достоверно меньше по сравнению с другими типами суточного профиля.

Расчёт отношения шансов развития ЖА высоких градаций показал, что вероятность регистрации ЖЭ III-V градаций в группе «dipper» и «over-dipper» низкая и почти равнозначная (0,39 и 0,33). При этом в группе «over-dipper» ДИ меньше 1 (0,19 – 0,92, p=0,04), поэтому вероятность развития ЖА высоких градаций у этих больных достоверно меньше по сравнению с женщинами с типом суточного профиля АД «dipper» и «non-dipper». В то же время, шансы развития ЖА высоких градаций у пациенток с недостаточным ночным снижением АД достоверно выше по сравнению с другими типа циркадного ритма.

Таким образом, суточный ритм «non-dipper» у пациенток с ИБС может рассматриваться как самый неблагоприятный, увеличивающий шанс развития угрожаемых ЖНР в 4,2 раза (ДИ=1,72 - 10,40; p <0,05).

3.6 Суточный профиль артериальной ригидности у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями

На протяжении последнего десятилетия суточное мониторирование АД занимает значимое место в обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние годы в приборы СМАД активно включаются алгоритмы определения артериальной жёсткости. Анализ суточных параметров артериальной ригидности даёт дополнительную информацию о субклиническом поражении артерий и имеет ряд преимуществ: большое число измерений, удовлетворительная

воспроизводимость результатов измерений, возможность оценки изучаемых показателей в течение суток. Среднесуточные показатели артериальной жёсткости у пациенток с ИБС и у женщин группы контроля представлены в таблице 23.

Из представленных в таблице данных видно, что у женщин с ИБС регистрируются достоверно более высокие значения показателей артериальной ригидности. Параметр RWTT, характеризующий время распространения отраженной волны, у пациенток с ИБС был достоверно (на 12,1%) ниже по сравнению с группой контроля.

Таблица 23

Параметры ригидности сосудов у женщин с ИБС по сравнению с контрольной группой (M ± SD)

Показатели	Группа ИБС (I и II), n=141	Группа контроля, n= 20
RWTT сред, мс, приведённое к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 в мин.	133,9±14,7 *	152,4±12,2
ASI сред., мм рт. ст., приведённое к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 в мин.	145,9±19,3 *	128,2±16,7
AASI сред., усл. ед.	0,45 ± 0,2 *	0,36 ± 0,2
Aix,%, приведённое к ЧСС =75 в мин.	-13,4 ± 5,8 *	-26,8 ± 10,6
dP/dt max, мм. рт. ст.	644,4±122,7	633,4±117,5
Aix, % (патологический, Aix > 10%; повышенный от -10% до 10%), n (%)	53 (37,6%) #	4 (13,3%)
AASI сред., ≥ 0,7 усл. ед. n (%)	5 (3,5%)	0

*p <0,05, # p = 0,01 по двустороннему тесту Фишера (по сравнению группой контроля)

Полученные данные свидетельствуют, что женщины с ИБС имеют более ригидные сосуды. А чем ригиднее сосуды, тем больше скорость распространения пульсовой волны в них и, следовательно, меньше время отраженной пульсовой волны. Артериальный индекс ригидности и амбулаторный индекс ригидности артерий – косвенные показатели артериальной жесткости. В нашем исследовании среднесуточные значения индекса ригидности составили – 128,2±16,7 мм рт. ст. в группе лиц без ССС и 145,9±19,3 мм рт. ст. у пациенток с ИБС. Различия составили 12,1% и были статистически достоверны (p <0,05). Значимые различия получены и по амбулаторному индексу ригидности: AASI на 20% больше по сравнению с женщинами в контрольной группе. Выраженные различия отмечались по индексу аугментации: в группе пациенток с ИБС показатель был в два раза больше (на 50,0%) по сравнению с женщинами без сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациенток с ИБС было достоверно больше лиц (на 24,3 %) с повышенным и патологическим индексом аугментации (p <0,05). Патологический AASI отмечен у 5 женщин основной группы и не зарегистрирован у лиц в контроле (различия недостоверны). Таким образом, у пациенток с ИБС вне зависимости от наличия и отсутствия желудочковых аритмий выявлены нарушения суточного профиля артериальной ригидности по сравнению с контрольной группой.

Нами проанализированы показатели суточной ригидности в группе пациенток с ИБС и ЖНР по сравнению с женщинами с ИБС без желудочковых аритмий. Полученные данные представлены в таблице 24. Результаты свидетельствуют, что сопоставление параметров сосудистой жёсткости у пациенток обеих групп демонстрирует существенные различия по индексу ригидности, аугментации и амбулаторному индексу ригидности, которые оказались достоверно выше у женщин с желудочковыми аритмиями. Так, в первой группе показатель ASI больше на 12,3%, AASI на 26,4% по сравнению с женщинами второй группы. Данные показатели косвенно отражают эластичность дистальных артерий. Артериальный индекс ригидности – динамичная величина и зависит от тонуса сосудов, структурных изменений артерий. Однако, накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о его возможной прогностической роли в оценке сердечно-

сосудистого риска. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном поражении периферического участка артериального русла у пациенток с ИБС и желудочковыми аритмиями.

Таблица 24

Параметры ригидности сосудов у женщин ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ(M ±SD);

Показатели	I группа n=98	II группа n=43
RWTT сред, мс, приведённое к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд/мин	132,4±13,6	143,1±14,6
ASI сред., мм рт. ст., приведённое к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд/мин	153,4 ± 22,2*	134,5±19,8
AASI сред, усл. ед.	0,53 ± 0,25*	0,39±0,21
Aix,%, приведённое к ЧСС =75 уд/мин	-7,2 ± 3,0*	-21,8 ± 8,2
dP/dt max, мм рт. ст.	649,6 ± 116,2	640,4 ± 118,0
Aix, % (патологический, Aix> 10%; повышенный от -10% до 10%), n (%)	46 (46,9%)#	7(16,3%)
AASI сред., ≥ 0,7 усл. ед. n (%)	4 (4,1%)	1 (2,3%)

*p <0,05; # χ^2 с поправкой Йетса =10,7; p = 0,001 (по сравнению со II группой)

Параметр Aix75 демонстрировал отрицательные значения в обеих группах, что свидетельствует о сохранности демпфирующей функции сосудистого русла у обследованных пациенток. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой и Aix – отрицательный. При этом у женщин с желудочковой эктопической активностью параметр Aix превышал на 67,0% (p <0,05) по сравнению с пациентками, у которых желудочковые аритмии отсутствовали. Индекс аугментации – показатель, характеризующий выраженность отражённой волны и её вклад в увеличение пульсового артериального давления. Индекс аугментации в группе паци-

енток с ИБС без ЖНР имел значение -21,8%, в группе пациенток с ИБС с ЖНР его величина была менее отрицательной (-7,2%). Лица с повышенным и патологическим индексом аугментации встречались чаще в первой группе (на 30,6%). Различия между группами по другим параметрам не достигли статистической значимости.

Представляло интерес проанализировать частоту регистрации и структуру ЖА в зависимости от величины параметра Aix75 (таблица 25 и рисунок 6). Группу с патологическим и повышенным Aix75 составили 46 (46,9%) пациенток. При этом 52 (53,1%) женщины имели Aix75 <10% и составили группу сравнения. Полученные нами результаты свидетельствуют, что ЖА низких градаций встречались без достоверных различий в группе с Aix75 <10% (59,6%) и у женщин с повышенным или патологическим Aix75 >10% (65,2%) (χ^2 =10,7; p >0,05). Однако, анализ структуры ЖА низких градаций показал, что I градация чаще регистрируется у пациенток с неповышенным Aix75 (48,1%) по сравнению с женщинами имеющие повышенный или патологический Aix75 (34,8%). Различия составили 13,3% (χ^2 =1,77; p >0,05), но были статистически не достоверны.

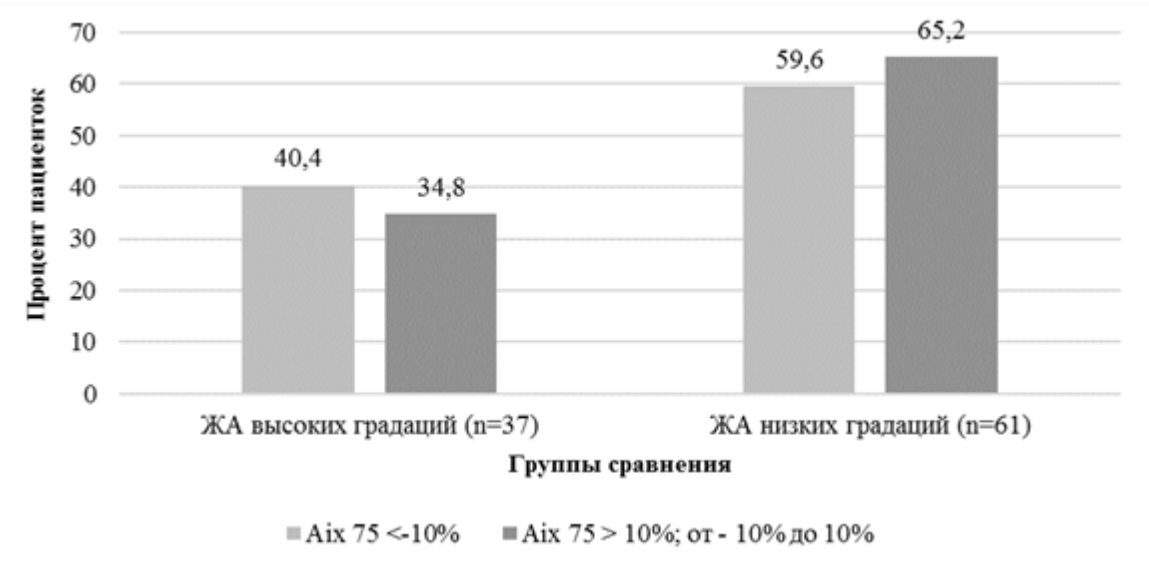


Рисунок 6 – Частота регистрации желудочковых аритмий высоких и низких градаций в зависимости от Aix 75

В тоже время II градация чаще была зарегистрирована в группе с патологическим и повышенным Aix75 (30,4%) по сравнению с другой группой (11,5%). Раз-

личия составили 18,9% и были статистически значимы (χ^2 с поправкой Йетса =4,65; p =0,03).

Анализ ЖА высоких градаций показал, что эти аритмии регистрировались у 40,4% женщин с Aix75 < -10% и у 34,8% с повышенным и патологическим Aix75 (p >0,05). Следовательно, желудочковая экстрасистолия с III по V градацию также встречалась с одинаковой частотой между группами. Анализируя структуру ЖА высоких градаций, нами было установлено, что III градация регистрировалась у 15,4% и 13,0% соответственно (p >0,05). Мономорфная парная желудочковая экстрасистолия выявлялась у 4% (7,7) с Aix75 < -10% и у 2,2% с повышенным и патологическим индексом аугментации и также не имела значимых различий p >0,05.

Таблица 25

Структура желудочковых аритмий у пациенток в зависимости от Aix 75

Показатели Всего ЖЭ (n =98)	Aix 75 < -10% (n =52)	Aix 75 > 10%; -10%-10%, (n =46)
	абс.; %	абс.; %
ЖЭ I градации (n = 41)	25 (48,1%)	16 (34,8%)
ЖЭ II градации (n =20)	6 (11,5%)	14 (30,5%)*
ЖЭ III градации (n =14)	8 (15,4%)	6 (13,0%)
ЖЭ IVA градации (n =5)	4 (7,7%)	1 (2,2%)
ЖЭ IVB градации (n =12)	8 (15,38)	4 (8,69)
ЖЭ V градации (n =6)	1 (1,9%)	5 (10,86)

* p <0,05

Полиморфная парная ЖЭ регистрировалась на 6,7% чаще у пациенток с Aix 75 < -10% (15,4% и 8,69% соответственно). При этом пробежки желудочковой тахикардии выявлялись на 8,9% чаще у больных с патологическим Aix 75. Однако, различия между группами в частоте регистрации ЖЭ IVB и V градации были статистически не значимыми (p >0,05 по двустороннему тесту Фишера).

Нами был проведён расчёт отношения шансов развития желудочковых аритмий в целом и частой желудочковой экстрасистолии (II градация) в зависимости от величины параметра Aix75 (таблица 26).

Таблица 26

Отношение шансов развития желудочковых аритмий в целом и частой желудочковой экстрасистолии у женщин с ИБС в зависимости от величины параметра Aix75

Показатель	OR	95% ДИ	p
ЖЭ в целом	4,68	1,89 – 11,49	<0,01*
Частая ЖЭ	3,1	1,07 – 8,95	<0,05#

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;
* критерий χ^2; # критерий χ^2 с поправкой Йетса

Полученные результаты свидетельствуют, что наличие патологического индекса аугментации увеличивает вероятность ЖА в целом в 4,68 раза и частой ЖЭ в 3,1 раза.

Таким образом, отсутствуют статистически значимые различия в частоте регистрации желудочковых аритмий высоких и низких градаций между группами. Однако, увеличение артериальной жесткости ассоциировано с ЖА в целом и частой желудочковой экстрасистолии.

3.7. Нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС. Взаимосвязь с желудочковыми аритмиями

Для изучения влияния нарушения дыхания во сне на формирование желудочковых аритмий 136 пациенткам с хроническими формами ИБС (96 женщинам 1 группы и 40 пациенткам 2 группы) было проведено респираторное мониторирование. По результатам исследования каждая группа была разделена на подгруппы: А – без нарушений дыхания во сне (ИАГ был менее 5 эпизодов в час сна); Б – с нарушениями дыхания во сне (ИАГ более 5 соб./час).

Распределение пациенток по частоте встречаемости апноэ сна в группах с ЖНР и без желудочковых аритмий представлено в таблице 27.

Представленные результаты свидетельствуют, что пациентки, имеющие нарушения дыхания во сне встречались в обеих группах, однако, в группе с желудочковыми аритмиями таких пациенток было на 14% больше по сравнению с женщинами второй группы, но различия не достигли статистической значимости (χ^2 с поправкой Йетса =1,9 p>0,05). Изучение распределения пациенток внутри одной группы показывает, что в каждой группе чаще встречались женщины, не имеющие нарушений дыхания во сне (63,5% в группе с ЖА и 77,5% в группе без ЖА).

Таблица 27

Распределение пациенток по частоте встречаемости нарушений дыхания во сне у женщин ИБС с ЖЭ и ИБС без ЖЭ

Показатели	Группа А Нарушения дыхания во сне -		Группа Б Нарушения дыхания во сне +	
	абс.	%	абс.	%
I группа n=96	61	63,5	35	36,5#
II группа n=40	31	77,5	9	22,5

#p <0,05- при сравнении между I и II группой

Колебания ИАГ в первой группе у пациенток с нарушениями дыхания во сне составляли от 5,0 до 18,4 в час сна (средний ИАГ= 15,8 в час сна). При этом во второй группе колебания ИАГ у пациенток с нарушениями дыхания во сне составляли от 5,6 до 17,5 в час сна (средний ИАГ= 8,4 в час сна). Таким образом, в первой группе ИАГ на 46,8% (p <0,01) был больше по сравнению со второй группой.

Нами был проведён анализ I и II групп пациенток по степени тяжести нарушений дыхания во сне. Из представленных результатов видно, что в первой группе у

96 обследуемых ИАГ от 5 до 14 в час сна выявлен у 13,6% женщин; ИАГ ≥15 в час сна регистрировался у 22,9% пациенток. Сравнение пациенток второй группы показывает, что у 15% обследуемых ИАГ был в пределах от 5 до 14 в час сна; у 7,5% - 15 и более в час сна.

Сравнение I и II групп между собой демонстрирует (рисунок 7, 8), что нарушения дыхания во сне лёгкой степени чаще встречалась у женщин без ЖА (на 30,6%). Однако, различия не достигли статистической значимости (p >0,05 по односторонному тесту Фишера).

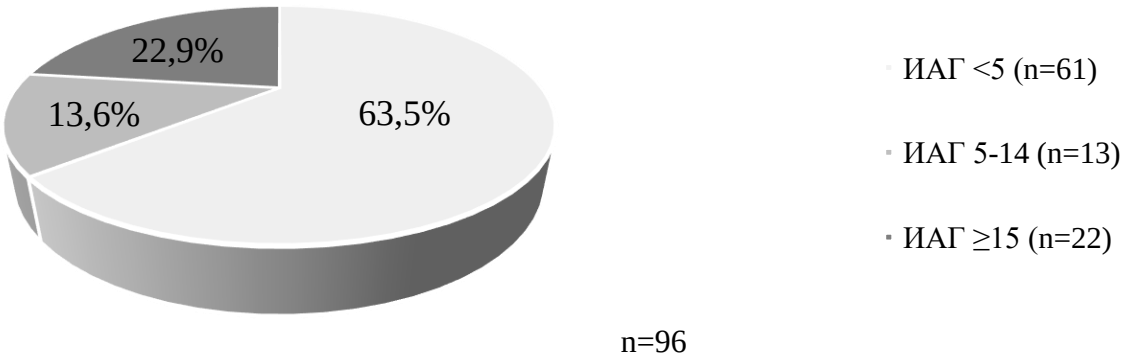


Рисунок 7 – Распределение пациенток по степени выраженности нарушений дыхания во сне в группе с желудочковыми нарушениями ритма.

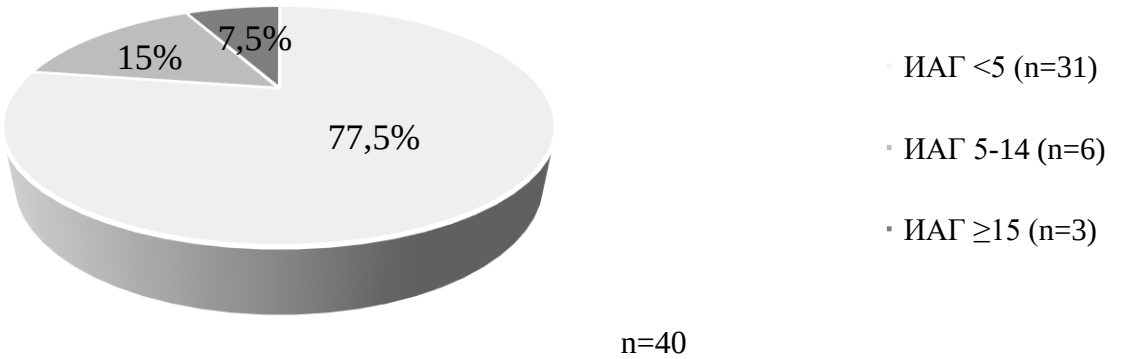


Рисунок 8 – Распределение пациенток по степени выраженности нарушений дыхания во сне в группе без желудочковых нарушений ритма.

Таким образом, достоверных различий в частоте встречаемости нарушений дыхания во сне и степени тяжести между анализируемыми группами нами выявлено не было.

Представляло интерес проанализировать структуру ЖА в подгруппах женщин с нарушениями дыхания во сне и без них. Полученные результаты представлены в таблице 28 и рисунке 9. Как видно из таблицы 28, группы пациенток значимо не различались по частоте выявления ЖЭ I, III, IVA и V градации (p>0,05). При этом частая желудочковая экстрасистолия (II градация) на 22,2% (p <0,01 по одностороннему тесту Фишера) достоверно чаще регистрировалась у пациенток IA подгруппы. В тоже время ЖЭ IVB градации значимо чаще (на 20,8%; p <0,01 по одностороннему тесту Фишера) выявлялась в IБ подгруппе.

Таблица 28

Структура желудочковых аритмий у пациенток в зависимости от наличия нарушений дыхания во сне

Показатели Всего ЖЭ (n =96)	Подгруппа А Нарушения дыхания во сне - (n =61)	Подгруппа Б Нарушения дыхания во сне + (n =35)
	абс.; %	абс.; %
ЖЭ I градации (n =41)	26 (42,6%)	15 (42,9%)
ЖЭ II градации (n =19)	17 (27,9%)	2 (5,7%)
ЖЭ III градации (n =13)	11 (18,0%)	2 (5,7%)
ЖЭ IVA градации (n =5)	2 (3,3%)	3 (8,6%)
ЖЭ IVB градации (n =12)	3 (4,9%)	9 (25,7%)#
ЖЭ V градации (n =6)	2 (3,3%)	4 (11,4%)

# p <0,01

Представленные данные на рисунке 9 демонстрируют, что у пациенток с нарушениями дыхания во сне достоверно чаще (на 21,9% $\chi 2$ =4,56 p <0,05) были зарегистрированы аритмии высоких градаций по сравнению с группой женщин, не имеющих нарушений дыхания во сне. У 51,4% женщин IБ подгруппы присутствовали аритмии высоких градаций (≥III по Ryan).

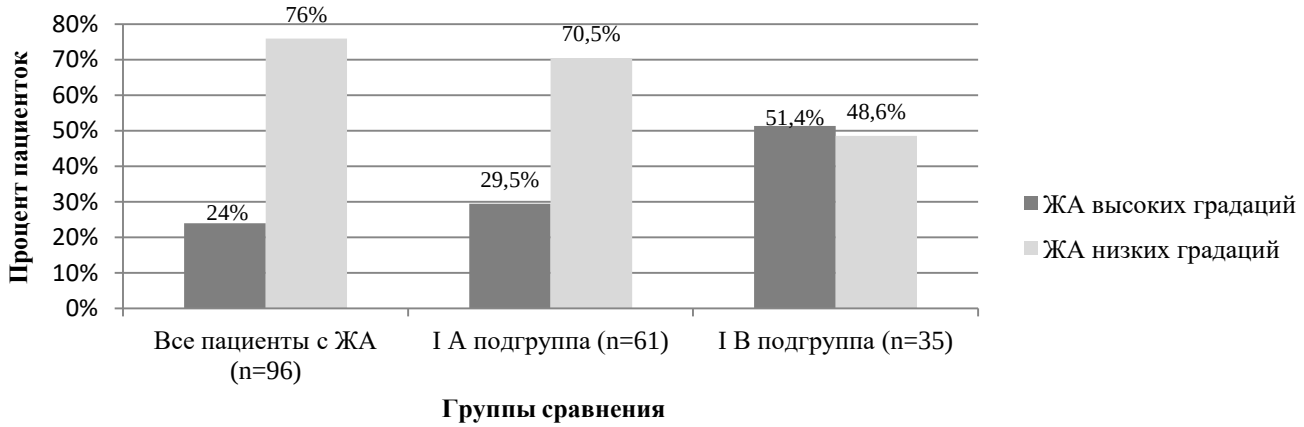


Рисунок 9 – ЖА низких и высоких градаций в зависимости от наличия нарушений дыхания во сне

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы провели расчёт отношения шансов развития желудочковых аритмий в зависимости от наличия нарушений дыхания во сне (таблица 29).

Таблица 29

Отношение шансов развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС и нарушениями дыхания во сне

Показатель	Нарушения дыхания во сне		
	OR	95% ДИ	P критерия χ^2
ЖЭ высоких градаций	2,52	1,16 – 5,92	<0,05
Полиморфная парная ЖЭ	7,0	1,75 – 28,22	<0,01

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;

Нами установлено, что наличие нарушений дыхания во сне (ИАГ ≥ 15,8 эпизодов в час сна) увеличивает шанс развития желудочковых аритмий высоких градаций в 2,5 раза, полиморфной парной желудочковой экстрасистолии в 7 раз [82].

3.8. Алгоритм стратификации риска ЖА у пациенток с ИБС в постменопаузе

Для прогнозирования риска развития ЖА в целом и высоких градаций у женщин с ИБС в постменопаузе нами разработан алгоритм (рисунок 10). Предложенный алгоритм построен на основе комплексного обследования женщин с ИБС в постменопаузе. Алгоритм включает процессы реполяризации желудочков, суточный ритм АД, суточную ригидность сосудов, нарушения дыхания во сне, степень поражения коронарных артерий.

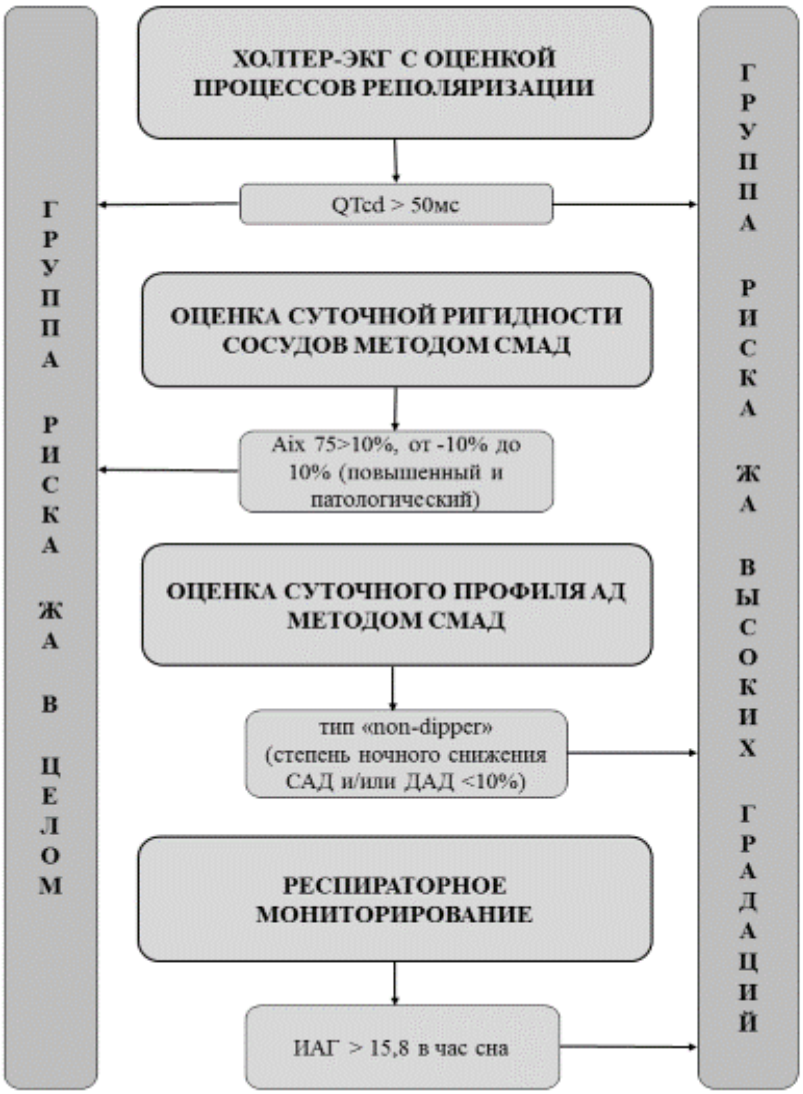
К аритмогенным факторам, обуславливающим увеличение риска развития желудочковых аритмий в целом относятся: QTcd>50мс (вероятность развития ЖА выше в 2,9 раза), патологический и повышенный Aix 75 (шансы развития ЖА выше в 4,7 раза). При этом неблагоприятными прогностическими факторами, увеличивающими риск развития ЖА высоких градаций являются: QTcd>50мс (вероятность развития ЖА выше в 4,7 раза), суточный профиль типа «non-dipper» (шансы развития ЖА выше в 4,2 раза), ИАГ >15,8 в час сна (вероятность развития ЖА выше в 2,5 раза).

Выявление любого из вышеперечисленных факторов позволяет отнести пациентку в группу риска развития ЖА в целом или группу риска ЖА высоких градаций, а совместное использование повышает надёжность клинического прогноза.

Результаты нашего исследования показали, что у женщин с ИБС в постменопаузе по данным коронароангиографии определена большая частота неизменённых коронарных артерий при наличии ЖА (36,6%) и шансы развития ЖА в целом и высоких градаций достоверно не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий. Таким образом, женщины с неизменёнными коронарными артериями наравне с пациентками, имеющими изменённые коронарные сосуды, имеют риск развития желудочковых аритмий в целом и высоких градаций.

Поэтому в предложенном нами алгоритме рекомендовано осуществлять динамическое наблюдение за пациентками с ИБС в постменопаузе независимо от степени поражения коронарных артерий.

Разработанный алгоритм мы рекомендуем использовать в клинической практике. Алгоритм даёт возможность формировать группы больных с высоким риском развития ЖА в целом и высоких градаций. В дальнейшем врач может совершенствовать профилактические мероприятия, проводить модификацию факторов риска и выбрать оптимальную терапию, направленную на предупреждение развития прогностически неблагоприятной эктопической активности миокарда.



Примечание: осуществлять динамическое наблюдение за пациентками с ИБС в постменопаузе независимо от степени поражения коронарных артерий.

Рисунок 10 – Алгоритм стратификации риска ЖА у пациенток с ИБС в постменопаузе

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца вот уже долгие годы занимает лидирующие позиции в списке наиболее актуальных проблем здравоохранения по всему миру. Мнение о том, что бремя ИБС в основном лежит на мужском населении, в последние годы опровергнуто. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у европейских женщин, они составляют 55%, что больше в сравнении с мужчинами (43%) и больше, чем смертность ото всех видов онкологических заболеваний. Однако, по-прежнему существует тревожный разрыв в знаниях, понимании и общей осведомленности о сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин во всем медицинском сообществе.

Инициатива «Women at Heart» была предложена Европейским обществом кардиологов в 2005 году, чтобы подчеркнуть растущую важность и недооценку сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, способствовать более эффективной диагностике и лечению женщин с риском сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Подобная программа запущена и в Соединенных Штатах Америки («Go red for women»).

Несмотря на успехи в диагностике и лечении ИБС, больные коронарной болезнью умирают внезапно примерно в половине случаев, 75-80% внезапной сердечной смерти приходится на ИБС [183]. Желудочковые аритмии высоких градаций общепризнанно ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, высокой вероятностью развития фатальных аритмий и, соответственно, внезапной аритмической смертью. Множество информации накопилось о традиционных факторах риска ЖА, но остаётся достаточно и нерешённых вопросов, появились новые маркёры риска осложнений ИБС.

Учитывая актуальность данной проблемы, нами проведена комплексная оценка факторов риска желудочковых нарушений ритма у женщин с ИБС в постменопаузе.

Электрическая нестабильность миокарда отражает изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, клинически проявляется нарушениями сер-

дечного ритма, в том числе прогностически неблагоприятными [19]. Желудочковые аритмии являются одним из факторов, способных существенно осложнять течение и ухудшать прогноз ИБС. В нашем исследовании ЖА низких градаций выявлены у 61 женщины (62,2%), а у 37 (37,8%) пациенток имеют ЖА высоких градаций. Они были представлены полиморфными одиночными (14,3%) и полиморфными парными (12,2%) желудочковыми экстрасистолами (III и IVB градация). V градация выявлена у 6,1% больных ЖА высоких градаций и была представлена неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (от 4 до 16 комплексов QRS) продолжительностью от 3 до 14 секунд [83]. В течение суток ЖА чаще регистрировались по смешанному циркадному типу по сравнению с дневным (χ^2 =20,1; p<0,001) и ночным (χ^2 =38,7; p<0,001).

Клиническую значимость ВСР приобрела, когда было показано, что ВСР – важный и независимый предиктор смертности пациентов, перенёсших инфаркт миокарда. T. Farrell с соавторами провел крупное исследование по оценке возможности ВСР, в котором было обследовано в общей сложности 416 больных, перенесших инфаркт миокарда. В течение всего периода наблюдения, составившего 20 месяцев, было отмечено 24 аритмических эпизода (ВСС или пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии). После проведения анализа прогностической значимости использовавшихся методов обследования оказалось, что ВСР имела наибольшую корреляцию не только с фатальными тахиаритмиями, но и с общей сердечно-сосудистой смертностью [247]. Н.Ю. Хозяинова и соавторы определили, что в группе больных артериальной гипертоний у мужчин отмечено достоверное снижение показателей ВСР по сравнению с женщинами. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном вегетативном дисбалансе у мужчин при АГ [76].

Мы получили, что наиболее неблагоприятный симпатико-вагусный баланс обнаруживается в группе пациенток с желудочковой экстрасистолией III и выше градации по B. Lown и M. Wolf в модифицикации M. Ryan. Так в группе женщин с ЖА высоких градаций показатель SDNN, был значимо ниже по сравнению с женщинами без ЖНР (на 15%) и пациентками, имеющими ЖА низких градаций

(на 13,5%), а показатель PNN50 на 48,4% ниже по сравнению с пациентками без ЖА (p> 0,016). Результаты изучения ВСР в нашем исследовании позволяют сделать вывод, что для пациенток с угрожаемой желудочковой эктопической активностью характерно более выраженное повышение симпатического воздействия на сердечный ритм.

Увеличение длительности интервала QT и его дисперсии рассматривается мерой негомогенности процессов реполяризации миокарда, выявляя субстрат возникновения опасных для жизни желудочковых тахиаритмий [292]. Эта негомогенность определяется, в свою очередь, разной длительностью трансмембранных потенциалов действия (ТМП), генерируемых во время очередного кардиоцикла по мере распространения по сердцу процесса деполяризации [45]. В нашем исследовании при анализе значения интервала QTc не получено достоверных различий в трех группах. При этом величина дисперсии коррегированного интервала QT значительно различалась в группах пациенток с ИБС. По сравнению с контрольной группой QTcd на 37,4мс больше в первой группе, во второй группе на 24,6мс (p <0,01). Рост дисперсии наблюдался как за счёт увеличения QTc max, так и за счёт снижения QTc min, которые также имели достоверные различия по сравнению с женщинами контроля. QTc дисперсия на 12,8мс (15,3%) больше в группе пациенток с ИБС и ЖА, чем в группе женщин, не имеющих аритмии. Пространственная вариабельность QTc увеличивалась вследствие значимого увеличения QTc max (p <0,05). Достоверных различий по другим показателям не было выявлено. Соответственно, у пациенток с ИБС и с ЖА в постменопаузальном периоде имеются особенности изменения процессов реполяризации. [80]

В работе Т.С. Кузьминой было изучено влияние коронарного шунтирования на проаритмические показатели у больных ишемической болезнью сердца. Автор показала, что при сочетанном поражении передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии чаще регистрируются желудочковые нарушения ритма, патологические показатели процессов реполяризации (удлинение QTc) [38].

В подгруппе пациенток с желудочковыми аритмиями высоких градаций (Ia) интервал QTc достоверно выше, чем у женщин без аритмий. При этом средняя

длительность электрической систолы желудочков в подгруппе женщин, имеющих ЖЭ низких градаций (Ib), не имела значимых различий с больными II группы. Но и в подгруппе Ia, и в подгруппе Ib дисперсия интервала QTc и QTc max были достоверно больше, чем в группе II. Следовательно, увеличение пространственной вариабельности QTc возникает за счёт повышения максимальных значений интервала QT при нарастании градации ЖЭ. в группе женщин с аритмиями высоких градаций был выявлен наибольший асинхронизм процессов реполяризации миокарда желудочков (дисперсия QTc в подгруппе IA на 24,4% больше по сравнению со II группой). K. Barta и соавторы изучали влияние синдрома обструктивного апноэ сна на интервал QT и его дисперсию. По результатам исследования сделан вывод об увеличении риска аритмий высоких градаций у пациентов с нарушением процессов реполяризации миокарда желудочков [284]. Е.С. Мазур и соавторы проанализировали роль электрофизиологического ремоделирования в генезе желудочковой эктопии у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Авторы отмечают, что показатели электрофизиологического ремоделирования более тесно коррелируют с конечным диастолическим объёмом, нежели с индексом желудочковой эктопической активности [26]. В тоже время Н.В. Бородин и соавторы изучили электрофизиологические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией. Исследователи пришли к выводу, что по данным суточного мониторирования ЭКГ удлинение QTc до 450 мс и более выявляется у 58% больных синдромом обструктивного апноэ [12].

С помощью регрессионного анализа нами установлено, что желудочковые аритмии имеют линейную зависимость с QTc max и QTcd, что увеличение QTc max на 1мс ассоциируется с повышением градации желудочковых аритмий на 0,014. При этом повышение QTcd на 1мс приводит к увеличению градации желудочковой эктопической активности на 0,023.

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ИБС и гипертонической болезнью на возникновение эпизодов ишемии миокарда и, вследствие чего и аритмий, мо-

жет влиять как повышение артериального давления, посредством увеличения потребности миокарда в кислороде, так и его снижение за счет уменьшения коронарного кровотока. Было показано, что данные суточного мониторирования артериального давления лучше коррелируют с поражением органов-мишеней и исходами сердечно-сосудистых заболеваний у людей с АГ по сравнению с обычными измерениями артериального давления (АД) [274]. Суточный профиль АД имеет естественный циркадный ритм, характеризующийся ночным падением давления и утренним всплеском, которое предшествует бодрствованию [115]. Нарушения этих циркадных ритмов, например, изолированное повышение ночного давления, уменьшение ночного падения давления и увеличенный утренний всплеск связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [233; 274]. Н.В. Ларёвой с соавторами обследованы 203 женщины, находящиеся в постменопаузе. Авторы отмечают, что независимо от наличия АГ, практически в половине случаев зарегистрированы варианты патологических суточных профилей АД. При этом у больных АГ, чаще отмечается профиль АД «non-dipper», а у женщин с нормотонией, напротив, «over-dipper». Этот тип суточного профиля может быть неблагоприятен в плане развития гипоперфузионных осложнений со стороны различных органов [40].

Ряд исследователей полагают, что наиболее часто встречается вариант с избыточным ночным снижением АД («over-dipper»), который хорошо изучен исследователями. Кроме того, G. Amah и соавторы в своей работе продемонстрировали, что пациенты с АГ (без анамнеза ИБС, СД или ХБП), особенно женщины, имеющие профиль с повышенным снижением АД, чаще испытывают бессимптомную ишемию миокарда. В данное исследование было включено 213 человек (156 с профилем АД «dipper» и 57 «over-dipper»). У пациентов с профилем «over-dipper» выше каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны (8,99 ± 2,16 против 8,29 ± 1.69 м/с, p = 0,014), индекс аугментации (29,7 ± 9,4 против 26,4 ± 10,4%, p = 0,042), а амплификация пульсового давления (1,22 ± 0,14 против 1,30 ± 0,15, P <0,001), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (138 ±

21% против 161 ± 23%, p = 0,004), ДАД в ночное время ниже (70 ± 9 против 75 ± 9 мм рт. ст., p <0,001), чем у «dipper» [156].

Другие же установили, что превалирует профиль с недостаточным ночным снижением АД («non-dipper») [16; 51; 78]. Результаты ещё одного крупного исследования согласуются с данным выводом. J. Boggia и соавторы обследовали 9357 пациентов (средний возраст 52,8 года, 47% женщин), набранных из 11 групп населения. Им было выполнено традиционное и 24-часовое амбулаторное измерение АД. Связь между ночным АД и любыми сердечно-сосудистыми исходами была сильнее у женщин, чем у мужчин. Данное исследование показало огромный и в значительной мере неиспользованный потенциал в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний путём снижения АД у женщин [93].

Также выявлено, что наличие ИБС в пожилом возрасте ассоциируются с профилем АД «non-dipper» [208]. A. Sherwood и соавторы включили в своё исследование 54 женщины с ИБС в постменопаузе (наличие стеноза более 50% как минимум в одной из главных артерий) и 48 женщин без ИБС (возраст от 50-80 лет). Всем было проведено суточное мониторирование АД, определена их дневная активность и эффективность ночного сна. В группе с наличием ИБС было выявлено более высокое САД в ночное время, недостаточное снижение САД, ДАД и ПАД во время сна в сравнении с группой без ИБС. Таким образом, авторы делают вывод, что наличие у женщин ИБС в пожилом возрасте связано с недостаточным снижением АД в ночное время, что может повысить риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. S.D. Pierdomenico и соавторы установили, что циркадные изменения АД могут влиять на возникновение ишемии миокарда у пациентов с ИБС и АГ, как на терапии, так и не получающих лечение. Оказалось, ночная ишемия более часто встречается у «non-dippers», не принимающих лекарства, и у «over-dippers», получающих лечение, что потенциально предполагает различные терапевтические подходы, основанные на суточном профиле АД [128].

Интересным является и взаимосвязь вариабельности АГ с обструктивным апноэ сна. Так, информация о суточных изменениях АД при ОАС была получена при измерениях, проведенных вечером и на следующее утро после пробуждения.

Согласно этой методологии, утренние уровни АД при ОАС имеют тенденцию превышать вечерние. В большинстве исследований сообщалось, что разница АД от вечера к утру коррелировала с тяжестью ОАС. Y. Wang и соавторы исследовали 3246 пациентов с ОАС, группа контроля составила 354 человека [286]. Пациенты были разделены в зависимости от тяжести ИАГ (ИАГ <5, контрольная группа, n = 354, 5 ≤ ИАГ <15, легкая ОАС, n = 658, 15 ≤ ИАГ <30, умеренная ОАС, n = 753, ИАГ ≥ 30, тяжелая ОАС, n = 1842). Распространенность артериальной гипертонии в контрольной группе, легкой группе, средней и тяжелой группах составила 22,32%, 34,65%, 39,04% и 55,37% соответственно. ИАГ положительно коррелирует с распространенностью гипертонии (p <0.001). Дневное, ночное, вечернее и утреннее среднее АД повышалось с увеличением ИАГ. Соотношение ночного к дневному среднего АД и соотношение утреннего к вечернему среднему АД увеличиваются с тяжестью ОАС (p <0.001). В исследовании В.М. Царевой изучена зависимость показателей жёсткости сосудистой стенки от параметров вариабельности сердечного ритма. При проведении регрессионного анализа установлено, что снижение SDNN на 1 мс ассоциируется с увеличением скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (R-PWV) на 0,04 мс. В то же время, снижение PNN50 на 1 мс ассоциируется с увеличением R-PWV на 0,2 мс [79].

Также в большинстве исследований сообщается, что у пациентов с НДС чаще отмечается суточный ритм с недостаточным ночным снижением АД («non-dipper») по сравнению с «dipper» [94; 196]. В исследовании Y. Ma и соавторов выявлено, что чем тяжелее ОАС, тем чаще регистрируется профиль «non-dipper». В двух исследованиях была оценена частота возникновения «non-dipper» профиля АД в зависимости от ОАС в общей популяции (Wisconsin Sleep Cohort Study). В первом случае была продемонстрирована независимая связь между значениями ИАГ и частотой возникновения профиля САД с недостаточным снижением. [194]. Во втором исследовании риск развития систолического и диастолического «non-dipper» профиля достоверно коррелировал со значениями ИАГ только в фазу быстрого сна [216].

Современные данные свидетельствуют о том, что повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и ОАС связано не только с суточными и ночными значениям АД, но также и с характеристиками его вариабельности.

У пациенток нашего исследования в группе с недостаточным ночным снижением АД почти половина с ЖНР имела прогностически неблагоприятные аритмии, преобладали III и IVB градации (полиморфные одиночные и парные желудочковые экстрасистолы). Суточный ритм «non-dipper» может рассматриваться как самый неблагоприятный, увеличивающий шанс развития угрожаемых ЖНР в 2,6 раза (ДИ=1,64- 3,47; p <0,05). Роль артериальной жесткости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний вызывает большой интерес, а ее измерение все чаще используется для стратификации риска [193]. Получены данные, что повышенная жесткость артерий является независимым маркером сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих АГ, так же выявлена связь с развитием атеросклероза и гипертрофии левого желудочка [97]. У пациентов с резистентной гипертонией повышение жесткости в аорте приводит к увеличению неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе смертности. Исследователи настоятельно рекомендуют включение методов измерения артериальной ригидности в рутинное обследование резистентной гипертонии [125]. Поэтому изучение центрального аортального давления (ЦАД) и артериальной ригидности (АР) при АГ и ИБС является одним из актуальных направлений, а влияние данных параметров на клинические проявления заболевания позволяет индивидуализировать лечение [70]. Технологии, позволяющие параллельно выполнять традиционное СМАД в плечевой артерии и измерении характеристик артериальной ригидности, привлекают все больше исследователей. Они позволяют сопоставить суточный профиль периферического и центрального АД, изучить суточные колебания артериальной ригидности, получить данные об эффектах антигипертензивной терапии [64]. К примеру терапия амлодипином оказывала положительное влияние на показатели эластичности сосудистой стенки (снижала степень ремоделирования сосудов эластического и мышечного типа, уменьшала их структурные изменения) [14].

T. Weber и соавторы показали, что параметры жесткости артерий, такие как время распространения пульсовой волны и индекс аугментации, независимо предсказывают сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца [236]. Всего было обследовано 520 пациентов, в течение 4 - летнего периода 170 человек достигли первичной конечной точки (смерть от всех причин: ИМ, инсульт, реваскуляризация периферических, мозговых, сердечных артерий). Повышение на 10% Aix и Aix75 приводило к увеличению риска основной конечной точки на 20,5% (95% доверительный интервал 6,5-36,4, P = 0,003) и 31,4% (95% доверительный интервал 13,2-52,6, P = 0,0004) соответственно. Увеличение времени прохождения пульсовой волны на 10 мс было связано с уменьшением риска первичной конечной точки на 20,8% (95% доверительный интервал 10,8-29,6, P = 0,0001). В разработанной модели Aix, Aix75 и время прохождения пульсовой волны независимо ассоциировались с комбинированной конечной точкой даже после поправок на артериальное давление, измеренное на плече, возраст, степень ишемической болезни сердца, клинические характеристики и приём лекарств.

В исследовании A. Tanindi и соавторов индекс аугментации достоверно коррелировал с наличием и тяжестью ИБС даже после поправки на возраст, пол, рост, частоту сердечных сокращений, гипертонию и диабет. Авторы рекомендуют использовать оценку жесткости для стратификации риска у отдельных пациентов перед коронарной ангиографией [127]. В полученных нами данных выявлены более высокие значения показателей артериальной ригидности в группе с ИБС вне зависимости от наличия ЖНР.

Sharma K.H. и соавторы заключают, что такие параметры центрального давления, как индекс аугментации и центральное систолическое артериальное давление, эффективные предикторы ИБС. Предложение индекса аугментации в качестве нового показателя ИБС имеет важное значение, так как общепринятое измерение артериального давления часто неправильно оценивает фактическое центральное давление. Разница между центральным и периферическим давлением может достигать 20 мм рт. ст. Исследователями было обследовано 585 пациентов,

308 пациентов с ИБС и 277 - контрольная группа. Среднее систолическое артериальное давление (137,14 ± 22,49 против 129,26 ± 19,86), центральное систолическое артериальное давление (ЦСАД) (130,78 ± 21,89 против 117,53 ± 17,98), индекс аугментации (108,55 ± 44,98 против 49,38 ± 21,03) и вариабельность пульса (98,82 ± 231,09 против 82,86 ± 208,77) были достоверно (p <0,05) выше в популяции с ИБС по сравнению с контрольной группой. Оба метода: отношение шансов (1,108; 95% ДИ: 1,081–1,135; p <0,0001) и ROC анализ (AUC: 0,937; 95% ДИ: 0,919–0,956; p <0,0001) показали, что Aix является самым сильным предиктором ИБС [178].

В нашем исследовании при сравнении группы пациенток с ИБС и с ЖНР с пациентками с ИБС без желудочковых аритмий получены существенные различия по индексу ригидности, аугментации и амбулаторному индексу ригидности, которые оказались достоверно выше у женщин с ЖНР.

Существуют и гендерные различия в центральной гемодинамике. Так C.Y. Shim и соавторы доказали, что диастолическая функция ЛЖ значительно коррелирует с параметрами, представляющими артериальную жесткость только у женщин [256]. K. Kohara и соавторы сообщили, что радиальный индекс аугментации выше у женщин, чем у мужчин, и разница сохраняется даже после корректировки по росту [239]. А в исследовании пациентов, не получавших терапию по поводу артериальной гипертензии, важными факторами для повышенного радиального Aix 75 являются более низкий рост и женский пол [172].

Также независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий по данным суточного мониторирования артериальной ригидности являются скорость распространения пульсовой волны в аорте и амбулаторный индекс ригидности артерий. E. Dolan и соавторы пришли к выводу, что AASI превосходит традиционные факторы риска по прогностической значимости и независимо предсказывает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний даже у пациентов с нормотензией. Было обследовано 11291 пациента (средний возраст 54,6 года; 5965 женщин), AASI в сравнении с амбулаторным пульсовым АД является лучшим предиктором инсульта (p = 0,02), а у пациентов с нормальным амбулаторным АД является так-

же лучшим предиктором смертности от инсульта (p = 0,007) и общей сердечно-сосудистой смертности (p = 0,04) [96]. Y. Li с соавторами обнаружили удовлетворительную корреляцию между AASI и показателями артериальной ригидности, измеренными прибором SphygmoCor. У 166 добровольцев коэффициент корреляции между AASI и скоростью пульсовой волны составил 0,51 (P <0,0001), а у 348 случайно выбранных пациентов AASI коррелировал (P <0,0001) с центральным Aix (r = 0,48), периферическим Aix (r = 0,50) и центральным пульсовым давлением (r = 0,50) [95]. Вывод мета-анализа более 50 исследований, изучавших AASI, гласит, что данный показатель предсказывает будущие сердечно-сосудистые события, особенно инсульт, и связан с показателями артериальной функции. Точные патофизиологические механизмы остаются неясными. Требуются дальнейшие исследования для определения полезности AASI в качестве терапевтической цели в клинической практике [92].

Нами получено, что у пациенток с ИБС и желудочковыми аритмиями ASI больше на 12,3%, AASI на 26,4% по сравнению с женщинами с ИБС без ЖА. Параметр Aix75 демонстрировал отрицательные значения в обеих группах, но у женщин с ЖА был больше на 67% (p <0,05).

Показатели артериальной жесткости могут помочь в выявлении раннего атеросклеротического поражения и неблагоприятных исходов у молодых пациентов и людей с малым количеством факторов риска. Оценка сосудистой жесткости будет способствовать стратификации сердечно-сосудистого риска по сравнению с традиционными факторами риска.

ИБС является ведущей причиной смерти и у женщин, и у мужчин, но в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний женщин умирает больше, чем мужчин [121]. Риск развития ИБС у женщин значимо возрастает после того, как она вступает в менопаузу. Женщины по сравнению с мужчинами чаще имеют симптомы стенокардии, как типичные ангинозные приступы, так и высокую частоту атипичных стенокардитических жалоб, одышки, нарушений сна, утомляемости и слабости, но в тоже время меньшую распространенность обструктивного поражения коронарных сосудов.

Боль в грудной клетке у пациенток без поражений коронарных артерий на ангиографии, может быть связана с эндотелиальной дисфункцией и нарушением резерва коронарного кровотока. Микрососудистая дисфункция связана с увеличением частоты госпитализаций по поводу болей в груди и низкого качества жизни [90]. В нашем исследовании выявлен большой процент женщин (36,2%) без атеросклеротического поражения коронарных артерий, но имеющих ЖНР. Полученные нами данные свидетельствуют, что желудочковые аритмии в целом, низких градаций регистрируются с одинаковой частотой как при гемодинамически значимых стенозах, так и при неизменённых коронарных артериях [81]. Наши данные согласуются с работой С.В. Юрьевой, где по данным коронарографии изменения коронарных артерий отсутствовали у 40% женщин, гемодинамически незначимые стенозы выявлены у 10% женщин, а у 33,3% женщин при положительном результате нагрузочной пробы стенозирование коронарных артерий не выявлено [57]. В исследовании О.Д. Лошаковой, в котором 40,6% женщин с ИБС также имели неизмененные коронарные артерия, а в анализе нарушений ритма не выявлено статистически значимых отличий по количеству желудочковых и наджелудочковых аритмий независимо от степени поражения КА [42]. В работе же Т.С. Кузьминой показано, что желудочковые аритмии высоких градаций ассоциируются с большим количеством поражённых коронарных артерий, причем наиболее часто при сочетанном поражении передней межжелудочковой и правой коронарных артерий, а также «ухудшением» проаритмических характеристик [53].

Нарушения дыхания во сне нередко связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом происходит активация симпатической нервной системы, выброс вазоактивных веществ, усиление воспалительных и прокоагулянтных каскадов [184], что вносит значительный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инсульт и сердечную недостаточность [214]. Так в исследовании C.H. Lee и соавторов показано, что ОАС независимо связан с последующими сердечными и цереб-

роваскулярными событиями у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству [214].

При анализе одиннадцати эпидемиологических исследований, проведенных с 1993 по 2013 гг., выявлено, что распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (при индексе апноэ/гипопноэ ≥5) составила в среднем 22% (9-37%) среди мужчин и 17% (4-50%) среди женщин. СОАС с чрезмерной дневной сонливостью наблюдался у 6% (3-18%) мужчин и у 4% (1-17%) женщин [160]. Значимо увеличивается заболеваемость ОАС среди женской популяции в период постменопаузы [229].

Механизмы возникновения аритмий связаны с аномальным автоматизмом, триггерным автоматизмом и механизмов re-entry. Аномальный автоматизм включает формирование спонтанного сердечного импульса и может возникать у лиц с нарушениями дыхания во сне из-за гипоксемии и респираторного ацидоза, сопровождающего эпизоды апноэ [306]. Триггерный автоматизм, пейсмейкерная активность, вызванная стимуляцией потенциалов действия может возникать у пациентов с нарушениями дыхания во сне из-за активации симпатической нервной системы, связанной с гипоксемией и пробуждениями [301]. Механизмы re-entry могут возникать в результате стимуляции блуждающего нерва, что вызвано частичным или полным прекращением дыхания, это приводит к брадикардии, вызванной увеличением дисперсии реполяризации предсердий, предрасполагающей к внутрипредсердному re-entry [135; 279, 296]. Кроме того, связанные с нарушениями дыхания во сне механические эффекты отрицательного внутригрудного давления на стенки предсердий и желудочков, способствуют растяжению сердца, что может предрасполагать к аритмиям с помощью механически-электрических механизмов обратной связи [161]. Так в исследовании R. Mehra и соавт. было исследовано 2 группы: 1-я (n=288) с НДС, 2-я (n=338) без НДС. Фибрилляция предсердий, неустойчивая желудочковая тахикардия и ЖА высоких градаций были более распространены у пациентов с нарушением сна: 4,8% против 0,9% (p = 0,003) для фибрилляции предсердий; 5,3% против 1,2% (p = 0,004) для неустойчивой желудочковой тахикардии; 25,0% против 14,5% (p = 0,002) для ЖА высоких градаций

[104]. Схожие данные получены и в исследовании B.J. Selim, у пациентов со среднетяжелым СОАС (ИАГ ≥ 15) двукратно увеличивались шансы ЖА высоких градаций. Выявлена линейная зависимость между степенью тяжести СОАС и всеми подтипами сердечной аритмии (p <0,0001). Частота эпизодов апноэ/гипопноэ и гипоксия были сильными предикторами риска аритмии [282].

Восемнадцатилетнее наблюдение за когортой пациентов с СОАС в Висконсине (США) позволило установить повышение общей смертности в 3,8 раза, а сердечно-сосудистой смертности − в 5,2 раза по сравнению с наблюдаемыми без нарушений дыхания во сне [265]. В 83,5% случаев моменту внезапной смерти соответствует возникновение фатальных желудочковых тахиаритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа torsade de pointes (12,7%), первичную фибрилляцию желудочков (8,3%) и трансформацию пароксизма классической мономорфной желудочковой тахикардии в фибрилляцию желудочков (62,5%) [113]. Результаты проспективного исследования A. S. Gami и соавторов, включающего 10701 пациент с обструктивным апноэ сна (средний срок наблюдения составил 15 лет), показало, что ИАГ ≥20/час служит независимым предиктором внезапной сердечной смерти [214]. В работе Е.С. Тарасик и соавторов изучалось влияние синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа на нарушения ритма сердца и показатели вариабельности у пациентов с ИБС [72]. Авторы отмечают, что эпизоды обструктивного апноэ сна достоверно чаще провоцируют развитие нарушений ритма и проводимости на фоне ИБС. Так, у 22% пациентов с ИБС и апноэ сна зарегистрирована фибрилляция предсердий, у 17,4% - желудочковые аритмии, в то время как в группе ИБС без нарушений дыхания во сне фибрилляции предсердий зафиксировано не было, а желудочковые нарушения ритма наблюдались у 17,6% пациентов. Таким образом, достоверные различия получены по частоте регистрации фибрилляции предсердий. Следует отметить, что в это исследование были включены женщины (35%) и мужчины (65%). Большая часть выборки представлена лицами мужского пола. Исследование Е. А. Ибрагимовой посвящено изучению состояния сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертоний с наличием СОАС [23]. Результаты работы показали, что в

группе больных АГ в сочетании с СОАС выявлено достоверное увеличение частоты ЖА высоких градаций, парных желудочковых экстрасистол в сравнении с группой АГ. Также отмечено, что в группе больных АГ не отмечалось эпизодов аллоритмии, политопных ЖЭ и эпизодов желудочковой тахикардии, однако данные аритмии наблюдались у больных АГ с СОАС (1,6%, 12,5% и 10,9% соответственно). В исследование Л.С. Коростовцевой изучалось прогностическое значение СОАС у больных АГ и ожирением [35]. При построении кривых дожития за первые пять лет наблюдения оказалось, что средняя продолжительность выживаемости у пациентов с СОАС значительно меньше, чем у больных без нарушения дыхания во время сна. Автор делает вывод, что СОАС у больных АГ и ожирением приводит к четырёхкратному увеличению риска развития НРС и проводимости, а также трёхкратному увеличению частоты госпитализаций. Результаты работы Е.О. Таратухина показали, что распространённость синдрома апноэ-гипопноэ во время сна у больных постинфарктным кардиосклерозом в возрасте 40-70 лет составляет 79,6%, в том числе тяжёлой степени 34%, что значительно выше, чем в общей популяции. У больных с индексом апноэ-гипопноэ более 10 в час имеется склонность к нарушениям ритма сердца: в 3,6 раза увеличено количество желудочковых и в 2,5 раза - наджелудочковых экстрасистол, в 9,8 раз выше количество пауз ритма длительностью более 2,5 секунд [73]. Интересным представляется исследование А.П. Гончарова, показавшее, что наличие синдрома ночного апноэ у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса приводит к достоверному росту числа наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в ночное время [18]. Результаты исследования О.В. Лышовой и соавторов демонстрируют, что с увеличением числа эпизодов обструктивного апноэ и нарастанием гипоксемии во время сна у пациентов с АГ происходит удлинение интервала QTc [43]. При этом известно, что удлинение интервала QT - критерий электрической нестабильности миокарда и фактор риска внезапной сердечной смерти. Нарушения дыхания во сне могут приводить увеличению тонуса симпатической нервной системы и ремоделированию сердца [276]. Таким образом, для многих исследователей является актуальным изучение взаимосвязи эпизодов апноэ сна с

нарушениями ритма и проводимости. При этом большая часть цитируемых исследований проводилась с участием мужчин и женщин или только лиц мужского пола, что не учитывает особенности течения заболевания у женщин. Проведённое нами исследование показывает частую встречаемость нарушений дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе. В группе с ЖА таких пациенток было на 14% больше по сравнению с женщинами, не имеющими ЖНР. Эпизоды апноэ сна у пациенток с ИБС в постменопаузе оказывают влияние на аритмогенез. Нами было выявлено, что эпизоды апноэ сна достоверно увеличивают вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций и парной полиморфной ЖЭ [82]. Вероятно, взаимодействие многих факторов риска и различные патофизиологические механизмы предрасполагает к развитию ЖА у этой категории пациентов.

В настоящее время наблюдается растущая тенденция изучения склонности женщин к развитию сердечно – сосудистых заболеваний, включая ВВС. Но тем не менее остается дискутабельным вопрос о причинах, влияющих на возникновение желудочковых нарушений ритма, в связи с недостаточным количеством клинических исследований, проведенных среди женского населения. Женщины в потменапаузальном периоде, страдающие ИБС, как правило, подвергаются повышенному риску развития фатальных аритмий, приводящих к ИМ и ВСС. Поэтому для практического здравоохранения важно во время выявить группу риска ССО и направить усилия на их предотвращение.

Нами было проведено комплексное обследование женщин в постменопаузальном периоде с ИБС и были выявлены показатели, увеличивающие риски развития ЖА в целом и ЖА высоких градаций, на основании выявленных факторов разработан алгоритм стратификации риска ЖНР у женщин с ИБС в постменопаузе.

Более четкое понимания факторов, лежащих в основе происхождения желудочковых аритмий, поможет в разработке мер профилактики и осуществлении целевого вмешательства в терапию ИБС и ЖА.

ВЫВОДЫ

1. У 37,8% пациенток с ИБС в постменопаузе регистрируются желудочковые аритмии высоких градаций. В структуре аритмий преобладает полиморфная одиночная (14,3%) и полиморфная парная (12,2%) желудочковая экстрасистолия (III и IVB градации).

2. Наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается в группе пациенток с желудочковой экстрасистолией 3 и выше градации по Ryan. Желудочковые аритмии не имеют регрессионной зависимости с параметрами вариабельности сердечного ритма.

3. Желудочковые аритмии имеют линейную регрессионную зависимость с параметрами интервала QTc. Увеличение QTcd на 1 мс приводит к увеличению градации желудочковой эктопической активности на 0,023. Наличие QTcd более 50 мс увеличивает шанс развития желудочковых аритмий в целом в 2,9 раза, QTcd более 70 мс в 5,6 раз. Вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций в 4,7 раза выше при QTcd более 50 мс.

4. У женщин при ишемической болезни сердца в постменопаузе по данным коронароангиографии определена большая частота неизменённых коронарных артерий как при наличии желудочковых аритмий (36,6%), так и при их отсутствии (43,2%). Больше половины женщин (58,3%) в постменопаузе с ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций имеют гемодинамически значимые поражения коронарных артерий. Шансы развития желудочковых аритмий в целом и высоких градаций достоверно не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

5. Определена статистически значимая связь между увеличением суточной ригидности сосудов и регистрацией желудочковых аритмий. Наличие повышенного или патологического индекса аугментации (Aix 75%) увеличивает вероятность желудочковых аритмий в целом в 4,68 раза и частой желудочковой экстрасистолии (II градация) в 3,1 раза.

6. Желудочковые аритмии регистрируются при всех типах суточного профиля артериального давления. Шансы развития желудочковых аритмий высоких

градаций равнозначны в группе пациентов с достаточным («dipper») и чрезмерным («over-dipper») ночным снижением артериального давления. Патологический суточный профиль типа «non-dipper»» увеличивает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций в 4,2 раза.

7. В обследуемых группах женщин при ИБС в постменопаузе значимо чаще встречаются пациентки, не имеющие нарушений дыхания во сне (63,5% в группе с ЖА и 77,5% в группе без ЖА). Наличие нарушений дыхания во сне (ИАГ≥15,8 в час сна) увеличивает шанс развития желудочковых аритмий высоких градаций в 2,5 раза, полиморфной парной желудочковой экстрасистолии в 7 раз.

8. Аритмогенными факторами риска у женщин при ИБС в постменопаузе являются показатели процессов реполяризации желудочков (QTcd), суточной ригидности сосудов (повышенный и патологический Aix), суточного профиля артериального давления (недостаточное ночное снижение АД), нарушений дыхания во сне (ИАГ ≥15,8 в час сна). По результатам комплексного обследования разработан алгоритм стратификации групп риска пациенток с ИБС в постменопаузе, угрожаемых по развитию желудочковых аритмий в целом и высоких градаций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение холтеровского мониторирования ЭКГ рекомендовано пациенткам с ИБС в постменопаузе независимо от степени поражения коронарных артерий с целью ранней диагностики желудочковых аритмий. При проведении исследования анализировать ВСР и процессы реполяризации желудочков.

2. В комплекс обследования женщин постменопаузального периода с ИБС предпочтительно включать практически доступный метод обследования - СМАД с оценкой суточного профиля АД и суточной ригидности сосудов, имеющий прогностическое значение у данной категории женщин.

3. При регистрации у женщин с ИБС в постменопаузе желудочковых аритмий высоких градаций и особенно полиморфной парной ЖЭ целесообразно проводить респираторное мониторирование с целью выявления нарушений дыхания во сне.

4. В клинической практике целесообразно проводить стратификацию риска развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе согласно предложенному алгоритму, учитывая показатели процессов реполяризации желудочков (QTcd), суточной ригидности сосудов (повышенный и патологический Aix), суточного профиля АД (недостаточное ночное снижение АД), нарушений дыхания во сне (ИАГ ≥15,8 в час сна).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БАБ – β-адреноблокаторы

АК – антагонисты кальция

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВСС – внезапная сердечно-сосудистая смерть

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖА – желудочковые аритмии

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарные артерии

ЛЖ – левый желудочек

ММС – менопаузальный метаболический синдром

МС – метаболический синдром

НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма

НЖТ – наджелудочковая тахикардия

НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

НРС – нарушения ритма сердца

ОАС – обструктивный апноэ сна

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование АД

СНС – степень ночного снижения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца

ХМ – холтеровское мониторирование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Aix – индекс аугментации (Augmentation index,).

ASI – индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index,).

AASI – индекс амбулаторной ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index)

dP/dt max – максимальная скорость нарастания артериального давления.

PNN50 – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс.

QTc – коррегированный интервал QT

QTc max – максимальный коррегированный интервал QT

QTc min – минимальный коррегированный интервал QT

QTcd – дисперсия коррегированного интервала QT

RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR.

RWTT – время распространения отраженной волны.

SDANN – стандартное отклонение средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени.

SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR.

WISE – Women’s Ischemic Syndrome Evaluation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1) Агаев М.М. Эффективность ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, β-адреноблокатора и антигипоксанта в фазе стационарной реабилитации инфаркта миокарда у больных, работающих в экологически неблагоприятных условиях / М.М. Агаев // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 88, № 1. – С. 58-62.
2) Алиева А.М. Оценка вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии / А.М. Алиева, А.М. Копелев, Т.Б. Касатова // Лечебное дело. – 2004. – № 1. – С. 53-59.
3) Андрианов В.В. Особенности физиологических показателей мужчин и женщин с разным вегетативным статусом в процессе выполнения учебных задач / В.В. Андрианов, Н.А. Василюк // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 65-67.
4) Антиаритмическая терапия: диагностические возможности сигнал-усредненной ЭКГ и вариабельности ритма сердца / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, В.А. Шевырев [и др.] // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 2. – С. 65-68.
5) Аритмии при различных типах структурной перестройки сердца у больных с метаболическим синдромом / Н.О. Аманолиева, Э. Д. Джишамбаев, Д.А. Усупбаева [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета – 2014. – Т. 14, № 10. – С. 76-79.
6) Архипова Л. В. Особенности ишемической болезни сердца в женской популяции / Л.В. Архипова, М.А. Гуревич // Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. – 2011. – № 1. – С. 55-57.
7) Белов Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 10. – С. 469-472.
8) Бобылев Ю.М. Типы ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией: связь с возрастом, метаболическим синдромом и

психологическим статусом / Ю.М. Бобылев // Современная Медицина: Актуальные Вопросы. – 2014. – № 37. – С. 33-40.

9) Бокерия Л.А. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.Г. Ле // Анналы Аритмологии. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 41-48.

10) Бокерия О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л. Бокерия, М.Б. Биниашвили // Анналы Аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 69-79.

11) Бокерия О.Л. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска / О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 5-13.

12) Бородин Н.В. Электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией / Н.В. Бородин, О.В. Лышова. – DOI 10.18705/1607-419X-2015-21-3-301-308 // Артериальная Гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 301-308.

13) ВОЗ. Мировая статистика здравоохранения 2014 г.: значительный рост продолжительности жизни // Всемирная организация здравоохранения : официальный сайт. – URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/ru/ (дата обращения 11.12.2015).

14) Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертонии // В.М. Царева, Н.Ю. Хозяинова, М.С. Безалтынных [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, № 5. – С. 53-56.

15) Галин П.Ю. Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и её прогностическая информативность / П.Ю. Галин, Д.В. Сермягин. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-8-26-30 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 26-30.

16) Голованова Е.Д. Системный анализ факторов риска, биологических ритмов и ремоделирования сосудов в онтогенезе у мужчин с сердечно-сосудистыми за-

болеваниями : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.53 «Геронтология и гериатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Голованова Елена Дмитриевна ; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 2009. – 44 с. – Место защиты: Смоленская государственная медицинская академия

17) Голухова Е.З. Оценка вариабельности сердечного ритма у больных с желудочковыми аритмиями / Е.З. Голухова, А.И. Кулямин, М.Г. Адамян // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – № S2. – С.85.

18) Гончаров А.П. Синдром ночного апноэ у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гончаров Арсений Петрович ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2010. – 108 с. – Место защиты: Российский государственный медицинский университет

19) Гришаев С. Л. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца / С.Л. Гришаев // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 13, № 2. – С.13.

20) Дворецкий Л.И. Ишемическая болезнь сердца у женщин / Л.И. Дворецкий, Н.Т. Гибрадзе, Н.А. Черкасова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 79-83.

21) Дворянский С.А. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы) / С.А. Дворянский, Д.И. Емельянова, Н.В. Яговкина // Вятский Медицинский Вестник. – 2017. – № 1. – С. 7-15.

22) Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца / Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, А.А. Лякишев [и др.] // Кардиологический Вестник. – 2015. – Т. X, № 3. – С. 3-33.

23) Ибрагимова Е. А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией с наличием синдрома обструктивного апноэ сна : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ибрагимова Екатерина Александровна ; Тюмен-

ская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2011. – 120 с. – Место защиты: Тюменская государственная медицинская академия

24) Искендеров Б.Г. Комплексная оценка состояния проводящей системы сердца и электрической нестабильности миокарда у больных артериальной гипертонией / Б.Г. Искендеров, Т.В. Лохина, В.А. Люсов. – DOI 10.15829/1560-4071-2006-1-22-26 // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 1 – С. 22-26.

25) Исследование вариабельности сердечного ритма при анализе аритмий / А.К. Колюцкий, Г.Г. Иванов, В.Е. Дворников [и др.] // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина. – 2001. – № 2. – С. 113-130.

26) К вопросу о роли электрофизиологического ремоделирования в генезе желудочковой эктопии у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Х.А. Джабер [и др.]. – DOI 10.17816/KMJ2018-207 // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 2. – С.207-212.

27) Кадуси Р. Вариабельность ритма сердца и дисперсия интервала QT ЭКГ при ремоделировании миокарда и желудочковых аритмиях / Р. Кадуси // Крымский Терапевтический Журнал. – 2011. – № 2 (17). – С. 116-121.

28) Карпов Ю.А. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА / Ю.А. Карпов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Прогресс в кардиологии. – 2006. – № 2. – С. 1-4.

29) Карпова И.С. Клинические аспекты электрической нестабильности миокарда при хронической ИБС / И.С. Карпова, Н.А. Манак // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2015. – № 2. – С. 37-40.

30) Кишакевич, И.Т. Естественная менопауза в различные возрастные периоды: качество жизни и тактика лечебно-профилактических мероприятий / И.Т. Кишакевич // Здоровье Женщины. – 2015. – № 4 (100). – С. 141-144.

31) Клиническая характеристика, анализ вегетативных влияний и прогноз у больных хронической ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / С.А. Масюков, И.А. Эльгардт, Д.В. Дедов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=24230 (дата обращения: 02.06.2016).

32) Ковалева О.Н. Особенности ишемической болезни сердца у женщин / О.Н. Ковалева. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 8. – С. 46-49.
33) Колбасников С.В. Особенности клинических, вегетативных и когнитивных расстройств у женщин с артериальной гипертонией в зависимости от условий наступления менопаузы / С.В. Колбасников, О.И. Бахарева // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 10. – С. 64-67.
34) Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Москва – 2008. – 37 с.
35) Коростовцева Л.С. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне у больных артериальной гипертензией и ожирением : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Коростовцева Людмила Сергеевна ; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова. – Санкт-Петербург, 2013. – 189 с. – Место защиты: Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова
36) Корягина Н.А. Некоторые характеристики ишемической болезни сердца у трудоспособных женщин в период перименопаузы / Н.А. Корягина, Л.М. Василец, А.В. Петрищева // Проблемы Репродукции. – 2012. – № 5. – С. 120-125.
37) Кочкина М.С. Измерение жесткости артерий и её клиническое значение / М.С. Кочкина, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. –№ 1. – С. 63-71.
38) Кузьмина Т. С. Динамика проаритмических показателей у больных ИБС в зависимости от вида проводимого лечения / Т.С. Кузьмина // Материалы XI российского национального конгресса «Человек и лекарство»: сб. тез., 19-23 апреля 2004 г. –. Москва. – 2004. – С. 537-538.
39) Ларёва Н.В. Гендерные особенности ремоделирования левого желудочка у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией и ИБС / Н.В. Ларёва, Т.В.

Валова, А.К. Лобунцова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 11-14.

40) Ларёва, Н.В. Особенности циркадианных колебаний артериального давления у женщин в постменопаузе / Н.В. Ларёва, А.В. Говорин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1 (29). – С. 81-83.

41) Лишневская В.Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных ИБС пожилого возраста с пароксизмальной мерцательной аритмией / В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая, Т.Ю. Ткачук // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2003. – № 5 (581). – С. 63.

42) Лошакова О.Д. Оценка факторов риска и клинико-инструментальных особенностей ИБС при различном состоянии коронарных артерий у женщин / О.Д. Лошакова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2011. – № 3 – С. 57-62.

43) Лышова О.В. Предикторы электрической нестабильности миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне / О.В. Лышова, Н.В. Бородин, И.И. Костенко // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 23-29.

44) Ляпкова Н.Б. Возможности ранней хирургической коррекции постинфарктного ремоделирования сердца / Н.Б. Ляпкова, В.Н. Ардашев, А.А. Михеев, А.Н. Фурсов // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 4. – С. 90-92.

45) Макаров, Л.М. Особенности динамики и измерения интервала QT при холтеровском мониторировании / Л.М. Макаров // Кардиология. – 2002. – № 1. – С. 98-102.

46) Марыганова, Е.А. Увеличение продолжительности жизни населения и рынок труда: противоречия и перспективы / Е.А. Марыганова, С.А. Шапиро // Ученые записки российской академии предпринимательства. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 276-287.

47) Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия / В.Б. Мычка, И.В. Кузнецова, Н.А. Войченко [и др.] // Эффективная Фармакотерапия. – 2010. – № 11. – С. 14-19.
48) Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины / А.В. Ардашев, Г.П. Арутюнов, Е.Г. Желяков [и др.] // Клиническая Практика. – 2014. – № 4 (20). – С. 3-12.
49) Мисникова И.В. Апноэ сна при эндокринной патологии / И.В. Мисникова. – DOI 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500 // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 493-500.
50) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / А.В. Ардашев, Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов [и др.] // Клиническая Практика. – 2012. – № 4 (12). – С. 1-77.
51) Нужная Т.Г. Роль диастолической функции левого желудочка в формировании суточного профиля артериального давления у пожилых людей : специальность 03.00.13 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нужная Татьяна Геннадьевна ; Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. – Сыктывкар, 2007. – 18 с. – Место защиты: Северный государственный медицинский университет
52) О взаимосвязи дисперсии интервала QT, продолжительности ишемии миокарда и степени выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с безболевыми эпизодами ишемии миокарда / Ю.Н. Федулаев, А.Ю. Лебедева, И.Г. Гордеев [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2006-5-29-33 // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 29-33.
53) Особенности аритмогенного статуса пациентов при проведении прямой реваскуляризации миокарда / Т.Е. Кузьмина, С.А. Берне, С.Г. Кокорин [и др.] // Актуальные проблемы кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии: Материалы IV ежегодной научной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН: сб. тез. – Кемерово, 2000. – С. 86-87.

54) Особенности показателей вегетативной регуляции кровообращения и вариабельности сердечного ритма у женщин в перименопаузе / И.В. Нейфельд, А.Р. Киселев, А.С. Караваев [и др.]. – DOI 10.15275/annaritmol.2014.2.4 // Анналы Аритмологии. – 2014. – Т. 11. – № 2. – С. 98-108.

55) Особенности течения ишемической болезни сердца у женщин в зависимости от уровня женских половых гормонов / Э.У. Асымбекова, К.Б. Катаева, Н.К. Ахмедярова [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 39-46.

56) Оценка влияния гипомагнитных условий на капиллярный кровоток, артериальное давление и частоту сердечных сокращений / Ю.И. Гурфинкель, А.Л. Васин, Т.А. Матфеева [и др.] // Авиакосмическая И Экологическая Медицина. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 24-30.

57) Оценка коронарного резерва у женщин / С.В. Юрьева, В.Г. Лебедь, Е.Б. Королева [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. – С. 186-188.

58) Пархоменко А.Н. Электрическая нестабильность миокарда и комплексный подход к профилактике жизнеугрожающих аритмий у постинфарктных больных / А.Н. Пархоменко // Здоров'я України, «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». – 2016. – Т. 3. – № 46.

59) Плаксина Н.Д. На гребне приливной волны / Н.Д. Плаксина, Х.Ю. Симоновская // Statuspraesens. Гинекология, Акушерство, Бесплодный Брак. – 2014. – № 2 (19). – С. 60-65.

60) Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина [и др.] // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2017. – Т. 25, № 14. – С. 1052-1056.

61) Радзинский В.Е. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем / В.Е. Радзинский, Т.А. Добрецова // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2015. – Т. 2, № 25. – С. 51-58.

62) Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / А.Н. Закирова, Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2009-5-1-42-45 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 42-45.

63) Ремоделирование сердца и его роль в формировании артимий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией / П.Х. Джанашия, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2008-6-10-13 // Российский кардиологический журнал. – 2008. – Т. 6, № 74. – С. 10-13.

64) Семагина И.М. Суточный профиль давления в аорте и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Эффекты комбинированной терапии : специальность 14.01.05 «Кардиология» 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Семагина Ирина Михайловна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2016. – 24 с. – Место защиты: Российский университет дружбы народов

65) Семенова Н.В. Гормонально-метаболический профиль у женщин с инсомническими расстройствами в менопаузе / Н.В. Семенова // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – № 5 (99). – С. 84-88.

66) Сердечные аритмии у лиц пожилого возраста и их ассоциация с характеристиками здоровья и смертностью / М.А. Школьникова, Ю.В. Шубик, С.А. Шальнова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2007. – № 49. – С. 5-13.

67) Сметник В.П. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система / В.П. Сметник, А.А. Сметник // Медицинский совет. – 2011. – № 3-4. – С. 40-45.

68) Стародубова А.В. Ишемическая болезнь сердца у женщин / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Ю.Б. Червякова. – DOI: 10.15829/2311-1623-4-9 // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 4, № 9. – С. 10-15.

69) Стуров Н.В. Персонифицированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе / Н.В. Стуров, Ю.В. Выхристюк // Трудный Пациент. – 2017. – Т. 15, № 1-2. – С. 30-34.

70) Суточные профили артериального давления в плечевой артерии и аорте: соотношение и эффекты фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, И.М. Семагина, А.В. Богомаз. – DOI 10.18565/cardio.2014.10.13-18 // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 13-18.

71) Сяоян Ч. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы / Ч. Сяоян, О.Ю. Киргизова. – DOI 10.12737/23422 // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 5 (111) – С. 187-194.

72) Тарасик Е.С. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа на нарушения ритма сердца и показатели вариабельности у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.С. Тарасик, А.Г. Булгак, Н.В. Затолока // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 34-38.

73) Таратухин Е. О. Изменения гемодинамики, клинико-инструментальных и лабораторных показателей у больных постинфарктным кардиосклерозом с нарушением дыхания во время сна : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Таратухин Евгений Олегович ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2010. – 102 с. – Место защиты: Российский государственный медицинский университет

74) Фуштей И.М. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий / И.М. Фуштей, А.В. Соловьев, Е.В. Сидь // Запорожский Медицинский Журнал. – 2014. – № 1 (82). – С. 64-68.

75) Хайрутдинова Г.М. Диагностические критерии ремоделирования левого желудочка у больных после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q / Г.М. Хайрутдинова, А.С. Галявич // Практическая медицина. – 2011. – Т. 4, № 52. – С. 75-79.

76) Хозяинова Н.Ю. Структурно-геометрическое ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертонией в зависимости от пола и возраста / Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева. – DOI

10.15829/1560-4071-2005-3-20-24 // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 20-24.

77) Хрипунова А.А. Региональные особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца с учетом гендерных и возрастных различий / А.А. Хрипунова, И.Г. Хрипунова, Л.Л. Максименко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=27175 (дата обращения: 02.05.2016).

78) Хромцова О.М. Системный подход к оценке резервных возможностей сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни, стратегия лечения и профилактики : специальность 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хромцова Оксана Михайловна ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2010. – 54 с. – Место защиты: Уральская государственная медицинская академия

79) Царева В.М. Артериальная гипертония у женщин: клинические и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, стратегия терапии: специальность 14.01.04 «внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Царева Валентина Михайловна ; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 2012. – 247 с. – Место защиты: Смоленская государственная медицинская академия

80) Царева В.М. Значение показателей электрической нестабильности миокарда в генезе желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С.125-130.

81) Царева В.М. Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С.131-136.

82) Царева В.М. Взаимосвязь желудочковых аритмий с нарушениями дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Забай-

кальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2018. – № 3. – С.78-86. – URL: https://zabmedvestnik.ru/journal/2018/3/11.pdf (дата обращения 12.09.2018).

83) Эктопическая активность миокарда и вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий, А.В. Евсеев, Е.В. Иванишкина, К.А. Сундукова // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С.63-69.

84) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105-1187.

85) 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary / S. M. Al-Khatib, W. G. Stevenson, M. J. Ackerman [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000548 // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 13. – P. e210-e271. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000548 (дата обращения: 02.09.2016).

86) A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women / M.J. Stampfer, G.A. Colditz, W.C. Willett [et al – DOI 10.1056/NEJM198808043190503 // The New England Journal of Medicine. – 1988. – Vol. 319, № 5. – P. 267-273.

87) A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling / L. Schirone, M. Forte, S. Palmerio [et al.]. – DOI 10.1155/2017/3920195 // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017. – URL: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/3920195/ (дата обращения: 17.09.2016).

88) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.07.008 // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, № 5. – P. e247-346.

89) Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes / C. Madias, T.P. Fitzgibbons, A.A. Alsheikh-Ali [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2010.12.012 // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 555-561.

90) Adverse Outcomes Among Women Presenting with Signs and Symptoms of Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: Findings from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Angiographic Core Laboratory / B. Sharaf, T. Wood, L. Shaw [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2013.04.002 // American Heart Journal. – 2013. – Vol.166, № 1 – P. 134-141.

91) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(02)11911-8 // Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9349. – P. 1903-1913.

92) Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis / A. Kollias, G.S. Stergiou, E. Dolan, E. O'Brien. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.039 // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 224, № 2. – 291-301.

93) Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women / J. Boggia, L. Thijs, T.W. Hansen [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828 // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 397–405.

94) Ambulatory blood pressure monitoring in Chinese patients with obstructive sleep apnea / Y. Ma, S. Sun, C.K. Peng [et al.]. – DOI 10.5664/jcsm.6498 // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 433–439.

95) Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / Y. Li, J.G. Wang, E. Dolan [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000200695.34024.4c // Hypertension. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 359-364.

96) Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study / E. Dolan, L. Thijs, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000200699.74641.c5 // Hypertension. – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 365-370.

97) Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher, R. Asmar, S. Djane [et al.]. – DOI 10.1161/01.hyp.33.5.1111 // Hypertension. – 1999. – Vol. 33, №5. – P. 1111-1117.

98) Aromatase Inhibitors Evolution as Potential Class of Drugs in the Treatment of Postmenopausal Breast Cancer Women / S.P. Avvaru, M.N. Noolvi, T.M. Aminbhavi [et al.]. - DOI 10.2174/1389557517666171101100902 // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 18, № 7. – P. 609-621.

99) Assessment of QT Interval and QT Dispersion for Prediction of All-Cause and Cardiovascular Mortality in American Indians: The Strong Heart Study / P.M. Okin, Devereux RB, Howard BV [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.101.1.61 // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 1. – P. 61-66.

100) Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio / G.B. Donato, S.C. Fuchs, K. Oppermann [et al.]. – DOI 10.1097/01.gme.0000177907.32634.ae // Menopause. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 280-285.135

101) Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause: A Systematic Review and Meta-analysis / M.K. Georgakis, T.P. Thomopoulos, A.A. Diamantaras [et al.]. – DOI

10.1001/jamapsychiatry.2015.2653 // JAMA psychiatry. – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 139-149.

102) Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and post-menopausal women: a preliminary study / T. Galvan, J. Camuso, K. Sullivan [et al.]. – DOI 10.1097/GME.0000000000000737 // Menopause. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 112-117.

103) Association of Hypertension with Serum Estrogen Level in Postmenopausal Women / N. Yeasmin, Q.S. Akhter, S. Mahmuda [et al.] // Mymensingh medical journal: MMJ. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 635-641.

104) Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. The Sleep Heart Health Study / R. Mehra, E.J. Benjamin, E. Shahar [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.200509-1442OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 173, №8. – P. 910-916.

105) Association of obstructive sleep apnea plus hypertension and prevalent cardiovascular diseases: A cross-sectional study / L. Wang, A. Cai, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000004691 // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – № 39. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/09270/Association_of_obstructive_sleep_apnea_plus.8.aspx (дата обращения: 22.02.2017).

106) Autonomic nervous system in the control of energy balance and body weight: personal contributions / G. Messina, V. De Luca, A. Viggiano, [et al.]. – DOI 10.1155/2013/639280 // Neurology Research International. – 2013. – Vol. 2013. – URL: https://www.hindawi.com/journals/nri/2013/639280/ (дата обращения: 11.03.2017).

107) Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women’s Heart Disease and Stroke Campaign Task Force / L. Mosca, W.K. Jones, K.B. King [et al.]. – DOI 10.1001/archfami.9.6.506 // Archives of Family Medicine. – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 506-515.

108) Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause / R.A. Lobo, J.H. Pickar, J.C. Stevenson [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005 // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 254. – P. 282-290.

109) Batchvarov V. Measurement and interpretation of QT dispersion / V. Batchvarov, M. Malik. – DOI 10.1053/pcad.2000.0420325 // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2000. – Vol. 42, № 5. – P. 325-344.

110) Benchimol-Barbosa P.R. Mechanical cardiac remodeling and new-onset atrial fibrillation in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease / P.R. Benchimol-Barbosa, J. Barbosa-Filho. – DOI 10.1590/s0100-879x2009000300006 // Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas. – 2009. – Vol. 42, № 3. – P. 251-262.

111) Better outcome for women com-pared with men undergoing coronary revascularization: a report from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) / A.K. Jacobs, S.F. Kelsey, M.M. Brooks [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.98.13.1279 // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 13. – P. 1279-1285.

112) Bhupathiraju S.N. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: unraveling the role of age and time since menopause onset / S.N. Bhupathiraju, M.J. Stampfer. – DOI 10.1373/clinchem.2017.272823 // Clinical Chemistry. – 2018. – Vol. 64, № 5. – P. 861-862.

113) Bigger J.T. Jr. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J.T. Bigger Jr. – DOI 10.1016/s0002-9149(84)80277-5 // The American Journal of Cardiology. – 1984. – Vol. 54, № 9. – P. 3D-8D.

114) Biomarkers of myocardial fibrosis / S. de Jong, T. van Veen, J. de Bakker [et al.]. – DOI 10.1097/FJC.0b013e31821823d9 // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 522-535.

115) Blood pressure surge on rising / P. Gosse, R. Lasserre, C. Minifié [et al.]. – DOI 10.1097/00004872-200406000-00011 // Journal of Hypertension. – 2004. – Vol. 22, № 6. – P. 156–161.

116) Braunwald E. Heart failure / E. Braunwald. – DOI 10.1016/j.jchf.2012.10.002 // JACC. Heart failure. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 1-20.

117) Brooks H.L. The VCD Mouse Model of Menopause and Perimenopause for the Study of Sex Differences in Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome / H.L. Brooks, D.P. Pollow, P.B. Hoyer. – DOI 10.1152/physiol.00057.2014 // Physiology (Bethesda, Md.). – 2016. – Vol. 31. № 4. – P. 250-257.

118) Burchfield J.S. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2 / J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878 // Circulation. – 2013. – Vol. 128, № 4. – P. 388-400.

119) Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study / D. Liao, J. Cai, W.D. Rosamond [et al.]. – DOI 10.1093/aje/145.8.696 // American Journal of Epidemiology. – 1997. – Vol. 145, № 8. – P. 696-706.

120) Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment / P.S. Azevedo, B.F. Polegato, M.F. Minicucci [et al.]. – DOI 10.5935/abc.20160005 // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 62-69.

121) Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G. Priori [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehi819 // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 8. – P. 994-1005.

122) Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure / G. Heusch, P. Libby, B. Gersh [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(14)60107-0 // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9932. – P. 1933-1943.

123) Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries / S. Yusuf, S. Rangarajan, K. Teo [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1311890 // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 9. – P. 818-827.

124) Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses / S.D. McDonald, A. Malinowski, Q. Zhou [et al.]. – DOI

10.1016/j.ahj.2008.06.042 // American Heart Journal. – 2008. – Vol. 156, № 5. – P. 918-930.

125) Cardoso C.R.L. Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension A Prospective Cohort Study / C.R.L. Cardoso, G.C. Salles, G.F. Salles. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12367 // Hypertension. – 2019. – Vol. 73, №3. – P. 728-735.

126) Carney R.M. Depression and coronary heart disease / R.M. Carney, K.E. Freedland. – DOI 10.1038/nrcardio.2016.181 // Nature Reviews. Cardiology. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 145-155.

127) Central pulse pressure amplification is associated with more extensive and severe coronary artery disease / A. Tanindi, A.F. Erkan, A. Alhan [et al.]. – DOI 10.3109/14017431.2014.898083 // Scandinavian Cardiovascular Journal. – 2014. – Vol. 48, № 3. – P. 167-175.

128) Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease / S.D. Pierdomenico, A. Bucci, F. Costantini [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(98)00163-6 // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 31, № 7. – P. 1627–1634.

129) Climent A.M. Electrophysiological characteristics of permanent atrial fibrillation: insights from research models of cardiac remodeling / A.M. Climent, M.S. Guillem, F. Atienza. – DOI 10.1586/14779072.2015.986465 // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 1-3.

130) Cobble M. Coronary heart disease in women / M. Cobble // The Journal of Family Practice. – 2014. – Vol. 63, № 2 Suppl. – C. S9-14.

131) Coccagna G. Paroxysmal atrial fibrillation in sleep / G. Coccagna, A. Capucci, S. Bauleo. – DOI: 10.1093/sleep/20.6.396 // Sleep. – 1997. – Vol. 20, № 6. – P. 396-398.

132) Cohn J.N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe. – DOI

10.1016/s0735-1097(99)00630-0 // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 569-582.

133) Cohn J.N. Preventing Heart Failure: A Critique of Strategies / J.N. Cohn. – DOI 10.1016/j.cardfail.2013.03.003 // Journal of Cardiac Faiulure. – 2003. – Vol. 19, № 4. – P. 211-213.

134) Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction / O. Odemuyiwa, M. Malik, T. Farrell [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(91)90774-f // The American Journal of Cardiology. – 1991. – Vol. 68, № 5. – P. 434-439.

135) Conti J.B. Cardiac arrhythmias / J.B. Conti. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.04.036 // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 11 Suppl. – P. B30-B32.

136) Controversies in ventricular remodelling / L.H. Opie, P.J. Commerford, B.J. Gersh [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(06)68074-4 // The Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9507. – P. 356-367.

137) Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women with Type II Diabetes Mellitus and the Impact of Estrogen Replacement Therapy: A Narrative Review / M. Boukhris, S.D. Tomasello, F. Marzà, [et al.]. – DOI 10.1155/2014/413920 // International Journal of Endocrinology. – 2014. – Vol 2014. – URL: http://dx.doi.org/10.1155/2014/413920 (дата обращения: 12.04.2016).

138) Daviglus M.L. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality / M.L. Daviglus, J. Stamler, A. Pirzada. – DOI 10.1001/jama.292.13.1588 // JAMA. – 2004. – Vol. 292, № 13. – P. 1588-1592.

139) Day C.P. QT Dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long Q-T Intervals / C.P. Day, J.M. McComb, R.W.F. Campbell. – DOI 10.1136/hrt.63.6.342 // Heart. – 1990. – Vol. 63, № 6. – P. 342-344.

140) Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Mazzotta [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858 // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 1 – P. 34-42.

141) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller JP, J.T. Bigger Jr. [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(87)90795-8 // The American Journal of Cardiology. – 1987. – Vol. 59, № 4. – P. 256-262.

142) [Dietary patterns and metabolic syndrome components in women with excess weight 18 to 45 years old] / Z. Hernández-Ruiz, S. Rodríguez-Ramírez, S. Hernández-Cordero [et al.]. – DOI 10.21149/8847 // Salud Publica De Mexico. – 2018. – Vol. 60, № 2. – P. 158-165.

143) Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting / J. Mehilli, A. Kastrati, J. Dirschinger [et al.]. – DOI 10.1001/jama.284.14.1799 // Journal of the American Medical Association. – 2000. – Vol. 284, № 14. – P. 1799-1805.

144) Does chronic atrial fibrillation induce cardiac remodeling? / T. Fuchs, E.L. Baron, M. Leitman [et al.]. – DOI 10.1111/echo.12003 // Echocardiography. – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 140-146.

145) Dorn G.W. The Fuzzy Logic of Physiological Cardiac Hypertrophy / G.W. Dorn. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079426 // Hypertension. – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 962-970.

146) Ebrahimzadeh E. A novel approach to predict sudden cardiac death (SCD) using nonlinear and time-frequency analyses from HRV signals / E. Ebrahimzadeh, M. Pooyan, A. Bijar. – DOI 10.1371/journal.pone.0081896 // PloS One. – 2014. – Vol. 9. – № 2. – URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081896 (дата обращения: 22.06.2016).

147) Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled

trial / P.A. Poole-Wilson, J. Lubsen, B.A. Kirwan [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(04)16980-8 // Lancet – 2004. – Vol. 364, № 9437. – P. 849-857.

148) Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis / X.Y. Tao, A.Z. Zuo, J.Q. Wang [et al.]. – DOI: 10.3109/13697137.2015.1094784 // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 27-36.

149) Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American heart association / L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra [et al.]. – DOI 10.1089/jwh.2015.5467 // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 11. – P. 1243-1262.

150) El Khoudary S.R. HDL and the menopause / S.R. El Khoudary. – DOI 10.1097/MOL.0000000000000432 // Current Opinion in Lipidology. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 328-336.

151) Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis / R. Coronel, R. Wilders, A.O. Verkerk [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbadis.2013.04.002 // Biochimica Et Biophysica Acta. – 2013. – Vol. 1832, № 12. – P. 2432-2441.

152) EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease / K. Schenck-Gustafsson, M. Brincat, C.T. Erel [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2010.10.005 // Maturitas. – 2011. – Vol. 68, № 1. – P. 94-97.

153) Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications / S.S. Chugh, K. Reinier, C. Teodorescu [et al.]. – DOI 10.1016/j.pcad.2008.06.003 // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 213-228.

154) Estrogens in Male Physiology / P.S. Cooke, M.K. Nanjappa, C. Ko [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00018.2016 // Physiological Reviews. – 2017. – Vol. 97, № 3. – P. 995-1043.

155) Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.]. DOI 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12 // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 399-410.

156) Extreme-Dipper Profile, Increased Aortic Stiffness, and Impaired Subendocardial Viability in Hypertension / G. Amah, R. Ouardani, A. Pasteur-Rousseau [et al.]. – DOI 10.1093/ajh/hpw209 // American Journal of Hypertension. – 2017. – Vol. 30, №1. – P. 417–426.

157) Ferranti E.P. Pregnancy Reveals Evolving Risk for Cardiometabolic Disease in Women / E.P. Ferranti, E.J. Jones, T.L. Hernandez. – DOI 10.1016/j.jogn.2016.02.004 // Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 413-425.

158) Fonseca M.I.H. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? / M.I.H. Fonseca, I.T. da Silva, S.R.G. Ferreira. – DOI 10.1186/s13098-017-0221-5 // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2017. – Vol. 9, № 22. – URL: https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0221-5 (дата обращения: 02.04.2016).

159) Fox K.F. Investigation and management of chest pain / K.F. Fox. – DOI 10.1136/hrt.2003.031062 // Heart (British Cardiac Society). – 2005. – Vol. 91, № 1. – P. 105-110.

160) Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population − a review on the epidemiology of sleep apnea / K.A. Franklin, E. Lindberg. – DOI 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11 // Journal of Thoracic Disease. − 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 1311-1322.

161) Franz M.R. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium / M.R. Franz. – DOI 10.1016/s0079-6107(03)00013-0// Cardiovascular Research. – 1996. – Vol. 32, № 1. – P. 15-24.

162) Functional estrogen receptor alpha promoter polymorphism is associated with improved endothelial-dependent vasodilation / G.A. Figtree, T. Guzik, B.G. Robinson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2008.11.193 // International Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 143, № 2. – P. 207-208.

163) Gaillard T.R. The Metabolic Syndrome and Its Components in African-American Women: Emerging Trends and Implications / T.R. Gaillard. – DOI 10.3389/fendo.2017.00383 // Frontiers in Endocrinology – 2018. – Vol. 8. – URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00383/full (дата обращения: 11.12.2015).

164) Green S.M. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review / S.M. Green, B.L. Key, R.E. McCabe. – DOI 10.1016/j.maturitas.2014.10.004 // Maturitas. – 2015. – Vol. 80, № 1. – P. 37-47.

165) Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women / F. Guidozzi. – DOI 10.3109/13697137.2012.753873 // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 214-219.

166) Gupta R. Controversies in office based anesthesia: obstructive sleep apnea considerations / R. Gupta, S. Pyati. – DOI 10.23736/S0375-9393.18.12628-9 // Minerva Anestesiologica. – 2018. – Vol. 84, № 9. – P. 1102-1107.

167) Hammar M. [Few alternatives to estrogen replacement therapy for vegetative symptoms after menopause] / M. Hammar, E. Nedstrand, Y. Wyon // Lakartidningen. – 2004. – Vol. 101, № 18. – P. 1612-1616.

168) Health Monitoring in Sport Through Wearable Sensors: A Novel Approach Based on Heart-Rate Variability / E. Maranesi, M. Morettini, A. Agostinelli [et al.]. – DOI 10.1007/978-3-319-39700-9_19 // Mobile Networks for Biometric Data Analysis: Lecture Notes in Electrical Engineering. – 2016. – Vol. 392 – P. 235-246.

169) Heart Rate Variability and Arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension / C. Witte, J.U. Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend, R. Andrié [et al.]. – DOI 10.1007/5584_2016_18 // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2016. – Vol. 934. – P. 9-22.

170) Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / F. Lombardi, A. Colombo, B. Basilico [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(00)01039-1 // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 157-162.

171) Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death / F. Sessa, V. Anna, G. Messina [et al.]. – DOI 10.18632/aging.101386 // Aging. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 166-177.

172) Height and sex is strongly associated with radial augmentation index in Korean patients with never-treated hypertension / K.T. Ahn, K.I. Park, M.J. Kim [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S101302. eCollection 2016 // Clinical Interventions in Aging. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. 156-161.

173) Hildreth K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition / K.L. Hildreth, W.M. Kohrt, K.L. Moreau. – DOI 10.1097/GME.0000000000000116 // Menopause. – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 624-632.

174) Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study / B.E. Coronado, J.L. Griffith, J.R. Beshansky [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(97)00077-6 // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. Vol. 29, № 7. – P. 1490-1496.

175) Huikuri H.V. Clinical Application of Heart Rate Variability after Acute Myocardial Infarction / H.V. Huikuri, P.K. Stein. – DOI 10.3389/fphys.2012.00041 // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00041/full (дата обращения: 10.11.2015).

176) Huikuri H.V. Heart rate variability in ischemic heart disease / H.V. Huikuri, T.H. Mäkikallio. – DOI 10.1016/S1566-0702(01)00273-9 // Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. – 2001. – Vol. 90, № 1. – P. 95-101.

177) Impact of continuous positive airway pressure and oxygen on health status in patients with coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and obstructive sleep apnea: A Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment (HEARTBEAT) analysis / E.F. Lewis, R. Wang, N. Punjabi [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2017.03.001 // American Heart Journal. – 2017. – Vol. 189. – P. 59-67.

178) Impact of coronary artery disease on augmentation index as measured by estimated central blood pressure: A case control study in Asian Indians / K.H. Sharma, N. Sharma, K. Shah [et al.]. – DOI 10.1016/j.ihj.2017.12.001 // Indian Heart Journal. – 2018. – Vol. 70, № 5. – P. 615-621.

179) Impact of gender on coronary by-pass operative mortality / F.H. Edwards, J.S. Carey, F.L. Grover [et al.]. – DOI 10.1016/s0003-4975(98)00358-0 // The Annals of Thoracic Surgery. – 1998. – Vol. 66, № 1. – P. 125-131.

180) Impaired low-frequency oscillations of heart rate in patients with prior acute myocardial infarction and life-threatening arrhythmias / H.V. Huikuri, M.J. Koistinen, S. Yli-Mäyry [et al.]. – DOI 10.1016/s0002-9149(99)80801-7 // The American Journal of Cardiology. – 1995. – Vol. 76, № 1. – P. 56-60.

181) Increased expression of estrogen-related receptor β during adaptation of adult cardiomyocytes to sustained hypoxia / K.F. Cunningham, G.C. Beeson, C.C. Beeson [et al.]. // American Journal of Cardiovascular Disease. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 46-54.

182) Inflammatory Cytokines and Postmyocardial Infarction Remodeling / M. Nian, P. Lee, N. Khaper [et al.]. – DOI 10.1161/01.RES.0000130526.20854.fa // Circulation Research. – 2004. – Vol. 94, № 12. – P. 1543-1553.

183) Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers. Part VIII / G. Lopera, H.V. Huikuri, T.H. Makikallio [et al.]. – DOI 10.1016/s0300-8932(00)75127-x //Revista Española de Cardiologia. – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 568-574.

184) Jaffe L.M. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology / L.M. Jaffe, J. Kjekshus, S.S. Gottlieb. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs046 // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, № 11. – P. 809-815.

185) Kolovou G.D. Estrogen receptor activation, TNF-α, and endothelial dysfunction: can we keep our interest in estrogens awake? / G.D. Kolovou, S. Mavrogeni. – DOI 10.1177/0003319712474946 // Angiology. – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 9-11.

186) Kulkarni K. Pro-arrhythmic effect of heart rate variability during periodic pacing / K. Kulkarni, S.W. Lee, E.G. Tolkacheva. – DOI 10.1109/EMBC.2016.7590662 //

Conference proceedings: 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2016. – Vol. 2016. – P. 149-152.

187) Kumano H. [Hormone replacement Up-to-date. The effects of androgen replacement therapy on brain function] / H. Kumano. – DOI CliCa070913781383 // Clinical Calcium. – 2007. – Vol. 17, № 9. – P. 1378-1383.

188) Lee H.-C. Electrical remodeling in human atrial fibrillation / H.-C. Lee // Chinese Medical Journal. – 2013. – Vol. 126, № 12. – P. 2380-2383.

189) Lim H-S. Hypertension and age at onset of natural menopause in Korean postmenopausal women: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2013) / H-S. Lim, T-H. Kim, H-H. Lee. – DOI 10.1016/j.maturitas.2016.04.019 // Maturitas. – 2016. – Vol. 90. – P. 17-23.

190) Lin S. The association between depression and coronary artery calcification: A meta-analysis of observational studies / S. Lin, H. Zhang, A. Ma. – DOI 10.1016/j.jad.2018.02.027 // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 232. – P. 276-282.

191) Liu L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Liu, H.J. Eisen. – DOI 10.1016/j.ccl.2013.09.009 // Cardiology Clinics. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 1-8.

192) Lok N.S. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation / N.S. Lok, C.P. Lau. – DOI 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00062.x // Pacing and clinical electrophysiology: PACE. – 1998. – Vol 21, № 2. – P. 386-395.

193) London G.M. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease / G.M. London. – DOI 10.1159/000485146 // Blood Purification. – 2018. – Vol. 45, № 1-3. – P. 154-158.

194) Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort study / K.M. Hla, T. Young, L. Finn [et al.]. – DOI 10.1093/sleep/31.6.795 // Sleep. – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 795-800.

195) Long-term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial / Z. Huang, Z. Liu, Q. Luo [et al.]. – DOI 10.1093/ajh/hpu147 // American Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 300-306.

196) Loredo J.S. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea / J.S. Loredo, S. Ancoli-Israel, J.E. Dimsdale. – DOI 10.1016/s0895-7061(01)02143-4 // American Journal of Hypertension. – 2001. – Vol. 14, № 9 – P. 887-892.

197) Luo T. The Role of Estrogen and Estrogen Receptors on Cardiomyocytes: An Overview / T. Luo, J.K. Kim. – DOI 10.1016/j.cjca.2015.10.021 // The Canadian Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 32, № 8. – P. 1017-1025.

198) Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling / A. Gombozhapova, Y. Rogovskaya, V. Shurupov [et al.]. – DOI 10.1186/s12929-017-0322-3 // Journal of Biomedical Science. – 2017. –Vol. 24. – URL: https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0322-3 (дата обращения: 10.10.2015).

199) Mastication overload causes an increase in O2-production into the subnucleus oralis of the spinal trigeminal nucleus / A. Viggiano, U. Nicodemo, E. Viggiano [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuroscience.2009.12.071 // Neuroscience. – 2010. – Vol. 166, № 2. – P. 416-421.

200) Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: a population based study / N. Agrinier, M. Cournot, J. Dallongeville [et. al]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2009.11.023 // Maturitas. – 2010. – Vol. 65, № 3. – P. 237-243.

201) Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study / W.B. Kannel, M.C. Hjortland, P.M. McNamara, [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-85-4-447 // Annals of Internal Medicine. – 1976. – Vol. 85, № 4. – P. 447-452.

202) Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations / C. Gómez-Santos, C.B. Saura, J.A. Lucas [et al.]. – DOI 10.1097/GME.0000000000000612 // Menopause (New York, N.Y.). – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 682-690.

203) MicroRNA as a Therapeutic Target in Cardiac Remodeling / C. Chen, M. Ponnusamy, C. Liue [et al.]. – DOI 10.1155/2017/1278436 // BioMed Research International. – 2017. – Vol. 2017. – URL: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/1278436/ (дата обращения: 01.12.2015).

204) Morin D.P. Prediction and Prevention of Sudden Cardiac Death / D.P. Morin, M.K. Homoud, N.A.M. Estes. – DOI 10.1016/j.ccep.2017.07.012 // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 631-638.

205) Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study / K. Kario, T.G. Pickering, Y. Umeda [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.0000056521.67546.aa // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 4. – P. 1401–1406.

206) Murphy E. Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen. – DOI 10.1016/j.cardiores.2007.03.025 // Cardiovascular Research. – 2007. – Vol. 75, № 3. – P. 478-486.

207) Murphy P.J. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women / P.J. Murphy, S.S. Campbell. – DOI 10.1093/sleep/30.12.1788 // Sleep. – 2007. – Vol. 30, № 12. – P. 1788-1794.

208) Nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women with coronary heart disease / A. Sherwood, J.K. Bower, F.S. Routledge [et al.]. – DOI 10.1038/ajh.2012.95 // American Journal of Hypertension. – Vol. 25, № 10. – P. 1077–1082.

209) Nilsson B.-O. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes / B.-O. Nilsson. – DOI 10.1007/s00011-007-6198-z // Inflammation Research. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 269-273.

210) Nishida K. Autophagy during cardiac remodeling / K. Nishida, K. Otsu. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2015.12.003 // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2016. – Vol. 95. – P. 11-18.

211) Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques, and implications for clinical trials / I.S. Anand, V.G. Florea, S.D. Solomon [et al.]. – DOI 10.1054/jcaf.2002.129286. // Journal of Cardiac Failure. – 2002. – Vol. 8, № 6 Suppl. – P. S452-464.

212) Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction / A.M. Kiviniemi, M.P. Tulppo, D. Wichterle [et al.]. – DOI 10.1080/07853890600990375 // Annals of Medicine. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 54-62.

213) Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention / C.H. Lee, R. Sethi, R. Li [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392 // Circulation. – 2016. – Vol. 133, №21. – P. 2008-2017.

214) Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults / A.S. Gami, E.J. Olson, W.K. Shen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.04.080 // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 7. – P. 610-616.

215) Obstructive sleep apnea in postmenopausal women: a comparative study using drug induced sleep endoscopy / S.K. Koo, G.Y. Ahn, J.W. Choi [et al.]. – DOI 10.1016/j.bjorl.2016.03.011 // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2017. – Vol. 83, № 3. – P. 285-291.

216) Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort / B. Mokhlesi, E.W. Hagen, L.A. Finn [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2015-207231 // Thorax. – 2015. – Vol. 70, № 11. – P. 1062-1069.

217) Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction / B.C. Tanis, M. A. A. J. van den Bosch, J. M. Kemmeren [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa003216 // The New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 345, № 25. – P. 1787-1793.

218) Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery / N. Lakusic, D. Mahovic, Z. Sonicki [et al.]. –

DOI 10.1016/j.ijcard.2012.04.040 // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 166, № 2. – P. 516-518.

219) Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris / M. Turiel, A.R. Galassi, J.J. Glazier [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(87)90294-3 // American Journal of Cardiology. – 1987. – Vol. 60, № 7. – P. 503-507.

220) Palmieri D. Estrogen receptor activation protects against TNF-α-induced endothelial dysfunction / D. Palmieri, P. Perego, D. Palombo. – DOI 10.1177/0003319713477909. // Angiology. – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 17-21.

221) Parachute Jumping Induces More Sympathetic Activation Than Cortisol Secretion in First-Time Parachutists / G. Messina, S. Chieffi, A. Viggiano [et al.]. – DOI 10.5812/asjsm.26841 // Asian Journal of Sports Medicine. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – URL: https://europepmc.org/article/med/27217924 (дата обращения: 15.11.2015).

222) Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald. – DOI 10.1161/01.cir.81.4.1161 // Circulation. – 1990. – Vol. 81, № 4. – P. 1161-1172.

223) Pimentel M. Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure / M. Pimentel, L.I. Zimerman, L.E. Rohde. – DOI 10.5935/abc.20140125 // Arquivos Brasileiros De Cardiologia. – 2014. – Vol. 103, № 4. – P. 348-357.

224) Pines A. Circadian rhythm and menopause / A. Pines. – DOI 10.1080/13697137.2016.1226608 // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. – 2016. – Vol. 19, № 6. – P. 551-552.

225) Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C.S. Kwok [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497 // Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2017. – Vol. 10, № 2. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497 (дата обращения: 19.11.2015).

226) Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis / L. Bellamy, J.P. Casas, A.D. Hingorani [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.39335.385301.BE // BMJ. – 2007. – Vol. 335, № 7627. – P. 974.
227) Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. de la Sierra, J. Redon, J.R. Banegas [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124008 // Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 466-472.
228) Prevalence and Predictors of Arrhythmia in Patients with Obstructive Sleep Apnea / A.S. Almeneessier, N. Alasousi, M.M. Sharif [et al.]. – DOI 10.5935/1984-0063.20170025 // Sleep Science (Sao Paulo, Brazil). – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 142-146.
229) Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin [et al.]. – DOI 10.1164/ajrccm.163.3.9911064 // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163, № 3 Pt 1. – P. 608-613.
230) Prevention of Coronary Hyperreactivity in Preatherogenic Menopausal Rhesus Monkeys by Transdermal Progesterone / R.K. Hermsmeyer, R.G. Mishra, D. Pavcnik [et al.]. – DOI 10.1161/01.ATV.0000126372.14332.70 // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 955-961.
231) Prevention of diseases after menopause / R.A. Lobo, S.R. Davis, T.J. De Villiers [et al.]. DOI 10.3109/13697137.2014.933411 // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. – 2014. – Vol. 17, № 5. – P. 540-556.
232) Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method / T.R. Cripps, M. Malik, T.G. Farrell [et al.]. – DOI 10.1136/hrt.65.1.14 // British Heart Journal. – 1991. – Vol. 65, № 1. – P. 14-19.
233) Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations / Y. Li, L. Thijs, T.W. Hansen [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137273 // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, № 4. – P. 1040–1048.

234) Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.87.3.755 // Circulation. – 1993. – Vol. 87, № 3. – P. 755-763.

235) Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study / D.J. Gottlieb, G. Yenokyan, A.B. Newman [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801 // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 4. – P. 352-360.

236) Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography / Weber T., M.F. O' Rourke, E. Lassnig [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e328336c8e9 // Journal of Hypertension. – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 797-805.

237) QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation / L. Fauchier, J. Douglas, D. Babuty [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejheart.2004.07.009 // European Journal of Heart Failure. – 2004. – Vol. 7, № 2. – P. 277-282.

238) QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study / G. Piccirillo, D. Magri, S. Matera [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl367 // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, № 11. – P. 1344 - 1350.

239) Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging / K. Kohara, Y. Tabara, A. Oshiumi [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjhyper.2004.10.010 // American Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 18, № S.1. – P. 11-14.

240) Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women / S.J. Nicholls, K. Wolski, I. Sipahi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.12.039 // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 14. – P. 1546-1551.

241) Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States / P.S. Chan, B. McNally, F. Tang [et al.]. – DOI

10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009711 // Circulation. – 2014. – Vol. 130, № 21 – P.1876-1882.

242) Red alert for women’s heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010 / A.H.E.M. Maas, Y.T. van der Schouw, V. Regitz-Zagrosek, [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr048 // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1362-1368.

243) Remport J. [Phytoestrogens in the treatment of menopause] / J. Remport, A. Blázovics. – DOI 10.1556/650.2017.30805 // Orvosi Hetilap. – 2017. – Vol. 158, № 32. – P. 1243-1251.

244) Reverse atrial electrical remodeling: a systematic review / H. Pang, R. Ronderos, A.R. Pérez-Riera [et al.]. – DOI 10.5603/cj.2011.0025 // Cardiology Journal. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 625-631.

245) Ring M. Women’s Health: Polycystic Ovarian Syndrome, Menopause, and Osteoporosis / M. Ring. – DOI 10.1016/j.pop.2017.02.012 // Primary Care. – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 377-398.

246) Risk of Incident Coronary Heart Disease Events in Men Compared to Women by Menopause Type and Race / C. Kim, M. Cushman, Y. Khodneva [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.115.001881 // Journal of the American Heart Association. – 2015. – Vol. 4, № 7. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.115.001881 (дата обращения: 23.02.2016).

247) Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram / T. Farrell, Y. Bashir, T. Cripps [et al.]. – DOI: 10.1016/0735-1097(91)90791-7 // Journal of the American College of Cardiology. – 1991. – Vol. 18, № 3. – P. 687-697.

248) Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future / H.J.J. Wellens, P.J. Schwartz, F.W. Lindemans [et al.]. – DOI

10.1093/eurheartj/ehu176 // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 25. – P. 1642-1651.

249) Rivas M. Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: a narrative review / M. Rivas, A. Ratra, K. Nugent. – DOI 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6607 // Anatolian Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 944-950.

250) Role of estrogen in diastolic dysfunction / Z. Zhao, H. Wang, J.A. Jessup [et al.]. – DOI 10.1152/ajpheart.00859.2013 // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2014. – Vol. 306, № 5. – P. H628-H640.

251) Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women / F. Campos-Rodriguez, M.A. Martinez-Garcia, N. Reyes-Nuñez [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201311-2012OC // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 189, № 12. – P. 1544-1550.

252) RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction / J.T. Bigger, Jr., J.L. Fleiss, R.C. Steinman [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.91.7.1936 // Circulation. – 1995. – Vol. 91, № 7. – P. 1936-1943.

253) Schwartz P.J. Channelopathies as Causes of Sudden Cardiac Death / P.J. Schwartz, M.J. Ackerman, A.A.M. Wilde. – DOI 10.1016/j.ccep.2017.07.005 // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 537-549.

254) Setaro J. Preoperative Screening for Obstructive Sleep Apnea and Outcomes in PACU / J. Setaro, R. Reinsel, D. Brun. – DOI 10.1016/j.jopan.2017.10.005 // Journal of Perianesthesia Nursing: Official Journal of the American Society of Perianesthesia Nurses. – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 66-73.

255) Sex differences in cardiac arrest survivors / C.M. Albert, B.A. McGovern, J.B. Newell [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.93.6.1170 // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 6. – P. 1170-1176.

256) Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function / C.Y. Shim, S. Park, D. Choi [et al.]. – DOI

10.1016/j.jacc.2010.09.067 // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57, № 10. – P. 1226-1233.

257) Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps / N.R. Aggarwal, H.N. Patel, L.S. Mehta [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437 // Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2018. – Vol. 11, № 2. – URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437 (дата обращения: 11.02.2016).

258) Sex Differences in Presentation and Outcome Among Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease Treated With Contemporary Medical Therapy With or Without Prompt Revascularization: A Report From the BARI 2D Trial (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) / J.E. Tamis-Holland, J. Lu, M. Korytkowski [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.01.062 // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 17. – P. 1767-1776.

259) Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants / V. Vaccarino, L. Parsons, N.R. Every [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM199907223410401 // The New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol.341, № 4. – P. 217-225.

260) Sexual function in pre- and post-menopausal women with obstructive sleep apnea syndrome / C. Stavaras, C. Pastaka, M. Papala [et al.]. – DOI 10.1038/ijir.2012.20 // International Journal of Impotence Research. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 228-233.

261) Shekha K. Risk stratification for sudden cardiac death in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy / K. Shekha, J. Ghosh, D. Thekkoott // Indian Pacing and Electrophysiology Journal. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 122-138.

262) Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: a systematic review / M.N. Niemeijer, M.E. van den Berg, M. Eijgelsheim [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2014-305671 // Heart. – 2014. – Vol. 100, № 23. – P. 1831-1836.

263) Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study / F.D. Cintra, R.P. Leite, L.J. Storti [et al.]. – DOI 10.5935/abc.20140142 // Arquivos Brasileiros De Cardiologia. – 2014. – Vol. 103, № 5. – P. 368-374.

264) Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors Maranesi, E. Health Monitoring in Sport Through Wearable Sensors: A Novel Approach Based on Heart-Rate Variability / D. Martinez, C. Klein, L. Rahmeier [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-011-0559-0 // Sleep & Breathing. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 695-701.

265) Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort / T. Young, L. Finn, P.E. Peppard [et al.] // Sleep. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1071-1078.

266) Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges / F.C. Baker, M. de Zambotti, I.M. Colrain [et al.]. – DOI 10.2147/NSS.S125807 // Nature and Science of Sleep. – 2018. – Vol. 10. – P. 73-95.

267) Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study / A.G. Mirer, T. Young, M. Palta [et al.]. – DOI 10.1097/GME.0000000000000744 // Menopause. – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 157-162.

268) Snauwaert E. Therapeutic efficacy and safety of ACE inhibitors in the hypertensive paediatric population: a review / E. Snauwaert, J. Vande Walle, P. De Bruyne. – DOI 10.1136/archdischild-2016-310582 // Archives of Disease in Childhood. – 2017. – Vol. 102, № 1. – P. 63-71.

269) Soares C.N. Depression and Menopause: Current Knowledge and Clinical Recommendations for a Critical Window / C.N. Soares. – DOI 10.1016/j.psc.2017.01.007 // The Psychiatric Clinics of North America. – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 239-254.

270) Staessen J.A. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study / J.A. Staessen, J. J. van der Heijden-Spek, M.E. Safar. – DOI

10.1038/sj.jhh.1001226 // Journal of Human Hypertension. – 2001. – Vol. 15, № 8. – P. 511-518.

271) Stenman M. Association between preoperative depression and long-term survival following coronary artery bypass surgery - A systematic review and meta-analysis / M. Stenman, M.J. Holzmann, U. Sartipy. – DOI 10.1016/j.ijcard.2016.07.216 // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 222. – P. 462-466.

272) Sudden Cardiac Risk Stratification with Electrocardiographic Indices - A Review on Computational Processing, Technology Transfer, and Scientific Evidence / F.J. Gimeno-Blanes, M. Blanco-Velasco, Ó. Barquero-Pérez [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2016.00082 // Frontiers in Physiology. – 2016. – Vol. 7. – URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00082/full (дата обращения: 12.01.2016).

273) Sullivan D.A. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report / D.A. Sullivan, E.M. Rocha, P. Aragona. – DOI 10.1016/j.jtos.2017.04.001 // The Ocular Surface. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 284-333.

274) Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study / E. Dolan, A. Stanton, L. Thijs [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 156–161.

275) Sutton M.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M.G. Sutton, N. Sharpe. – DOI 10.1161/01.cir.101.25.2981 // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 25. – P. 2981-2988.

276) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea / V.K. Somers, M.E. Dyken, M.P. Clary [et al.]. – DOI 10.1172/JCI118235 // Journal of Clinical Investigation. – 1995. – Vol. 96, № 4. – P. 1897-1904.

277) Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency / G. M. C. Rosano, P. Collins, J. C. Kaski [et al.]. – DOI 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060963 // European Heart Journal. – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 610-614.

278) Tamanna S. Major sleep disorders among women: (women's health series) / S. Tamanna, S.A. Geraci. – DOI 10.1097/SMJ.0b013e3182a15af5 // Southern Medical Journal. – 2013. – Vol. 106, № 8. – P. 470-478.

279) Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate / J. Han, D. Millet, B. Chizzonitti [et al.]. – DOI 10.1016/0002-8703(66)90213-4 // American Heart Journal. – 1996. – Vol. 71, № 4. – P. 481-487.

280) Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study / A.E. Moran, M.H. Forouzanfar, G.A. Roth [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042 // Circulation. – 2014. – Vol. 129, № 11. – P. 1483-1492.

281) The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis / G.M. Singh, G. Danaei, F. Farzadfar [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0065174 // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065174 (дата обращения: 29.11.2015).

282) The Association between Nocturnal Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing: The DREAM Study / B.J. Selim, B.B. Koo, L. Qin [et al.]. – DOI 10.5664/jcsm.5880 // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 829-837.

283) The effect of continuous positive airway pressure on heart rate variability during the night in patients with chronic heart failure and central sleep apnoea / K.V. Terziyski, A.I. Draganova, Z.Z. Taralov [et al.]. – DOI 10.1111/1440-1681.12662 // Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology. – 2016. – Vol. 43, № 12. – P. 1185-1190.

284) The effect of sleep apnea on QT interval, QT dispersion, and arrhythmias / K. Barta, Z. Szabo, C. Kun [et al.]. – DOI 10.1002/clc.20619 // Clinical Cardiology. – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 35-39.

285) The management of sexuality, intimacy, and menopause symptoms (SIMS) after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy: How to maintain sexual health in

«previvors» / M. Alexandre, J. Black, Whicker [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2017.06.003 // Maturitas. – 2017. – Vol. 105. – P. 46-51.

286) The prevalence and clinical features of hypertension in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and related nursing strategies / Y. Wang, Q. Yang, J. Feng [et al.]. – DOI 10.1097/jnr.0000000000000111 // Journal of Nursing Research. – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 41-47.

287) The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation / A.M. Abumuamar, P. Dorian, D. Newman [et al.]. – DOI 10.1002/clc.22933 // Clinical Cardiology. – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 601-607.

288) The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus / T.B. Rice, G.D. Foster, M.H. Sanders [et al.]. – DOI 10.5665/sleep.2090 // Sleep. – 2012. – Vol. 35, № 9. – P. 1293-1298.

289) The telomerase tale in vascular aging: regulation by estrogens and nitric oxide signaling / A. Farsetti, A. Grasselli, S. Bacchetti [et al.]. – DOI 10.1152/japplphysiol.91360.2008 // Journal of Applied Physiology (1985). – 2009. – Vol. 106, № 1. – P. 333-337.

290) The Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report / C.N. Merz, S.F. Kelsey, C.J. Pepine [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(99)00082-0 // Journal of the American College of Cardiology. – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1453-1461

291) Towfighi A. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence / A. Towfighi, L. Zheng, B. Ovbiagele. – DOI 10.1001/archinternmed.2009.318 // Archives of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 169, № 19. – P. 1762-1766.

292) Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias / R. Haraguchi, T. Ashihara, T. Namba [et al.]. – DOI 10.1253/circj.cj-10-0071 // Circulation Journal. – 2010. – Vol.75, № 1. – P. 80-88.

293) Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / D.W. Sturdee, A. Pines, International Menopause

Society Writing Group [et al.]. – DOI 10.3109/13697137.2011.570590 // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 302-320.

294) Vaccarino V. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women / V. Vaccarino, J.D. Bremner. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.023 // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2017. – Vol. 74, № Pt B. – P. 297-309.

295) Value of QT dispersion in the interpretation of treadmill exercise electrocardiograms of patients without exercise induced chest pain or ST-segment depression / Y. Koide, M. Yotsukura, H. Yoshino [et al.]. – DOI 10.1016/s0002-9149(00)00702-5 // American Journal of Cardiology. – 2000. – Vol. 85, № 9. – P. 1094-1099.

296) Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications / L.A.M. Zornoff, S.A.R, Paiva, D.R. Duarte [et al.]. – DOI 10.1590/s0066-782x2009000200013 // Arquivos Brasileiros De Cardiologia. – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 150-164.

297) Wang Y. Electrophysiological remodeling in heart failure / Y. Wang, J.A. Hill. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2010.01.009 // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 619-632.

298) Weinberger T. Myocardial infarction: a critical role of macrophages in cardiac remodeling / T. Weinberger, C. Schulz. – DOI 10.3389/fphys.2015.00107 // Frontiers in Physiology. – 2015. – Vol. 6. – URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2015.00107/full (дата обращения: 04.02.2016).

299) Wenger N.K. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable / N.K. Wenger. – DOI 10.1016/j.pcad.2003.08.003 // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2003. – Vol. 46, № 3. – P. 199-229.

300) Whayne T.F. Women, the menopause, hormone replacement therapy and coronary heart disease / T.F. Whayne, D. Mukherjee. – DOI 10.1097/HCO.0000000000000157 // Current Opinion in Cardiology. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 432-438.

301) Wit A.L. After depolarizations and triggered activity / A.L. Wit, A.R. Rosen; In: Fossard H.A., Haber E., Jenning R.B., Katz M., Morgan E., editors. The heart and cardiovascular system. New York: Raven Press, 1986. – P. 1449-1490.

302) Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study) / S.S. Chugh, A. Uy-Evanado, C. Teodorescu [et al]. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.07.038 // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, № 22. – P. 2006-2011.

303) World Health Organization. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. // World Health Organization report : official site – 2009. – URL: https://www.who.int/gender-equity-rights/knowledge/9789241563857/en/. (дата обращения: 29.11.2015).

304) Yang Y. Novel measure of autonomic remodeling associated with sudden cardiac arrest in diabetes / Y. Yang, A.L. Aro, S.G. Nair. – DOI 10.1016/j.hrthm.2017.07.011 // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 1449-1455.

305) Zareba W. Automatic detection of spatial and dynamic heterogenety of repolarization / W. Zareba, F. Badilini, A.J. Moss. – DOI 10.1016/s0022-0736(94)80051-0 // J. Electrocardiol. – 1994. – Vol. 63, № 6. – P. 342-344.

306) Zipes D.P. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside / edited by J. Jalife, D.P. Zipes. – 2nd ed. – Philadelphia : WB Saunders, 1995. – P. 441-454. ISBN 0-7216-4941-6.