

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Калоева Алана Эльбрусовна

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИ-  
ПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

14.01.04 - внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель доктор ме-  
дицинских наук, профессор  
Басиева О.О.

Владикавказ 2014 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1 Особенности патогенеза артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе (обзор литературы).....	12
1.1. Влияние эндотелиальной дисфункции на течении артериальной гипертензии.....	19
1.2. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Характеристика обследуемых лиц.....	32
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1 Антропометрия .....	38
2.2.2. Ультразвуковое и доплерографическое исследование плечевой артерии ..	39
2.2.3: Исследования крови.....	40
2.2.4 Суточное мониторирование артериального давления. ....	42
2.2.5. Психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Показатели функции сосудистого эндотелия по результатам ультразвукового и доплерографического методов исследования у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	51
3.2. Изменение уровня показателей функции сосудистого эндотелия в сыворотке крови у больных с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	54
3.2.1. Содержание оксида азота и его метаболитов у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	54

3.2.2.Изменения количества циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	56
3.3. Содержание фактора Виллебранда у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	59
3.4. Уровень фибриногена в сыворотке крови у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	61
3.5. Показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.....	63
3.6.Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Показатели уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).....	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	87
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

**ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ**

(ЕТ-1) - эндотелин 1

(EDRF) - эндотелийзависимого релаксирующего фактора

(NO) - оксид азота

(АГ) - артериальная гипертензия

(АД) - артериальное давление

(АДМА) - асимметричный диметиларгинин

(ВУПСАД) - величина утреннего подъема систолического артериального давления

(ВУПДАД) - величина утреннего подъема систолического артериального давления

(ДАД) - диастолическое артериальное давление

(ЗГТ) - заместительная гормональная терапия

(ИМТ) - индекс массы тела

(ИФА) - иммуноферментный анализ

(КИМ) - комплекс интима/медиа

(ЛПНП) - липопротеиды низкой плотности

(ММА) - монометиларгинина

(ОБ) - объем бедер

(ОСП) - относительный систолический прирост сосудов

(ОТ) - объем талии

(ОЦК) - объем циркулирующей крови

(ПА) - плечевая артерия

(d ПА) - диаметр плечевой артерии

(ПСs) - просвет плечевой артерии в систолу

(ПСd) - просвет плечевой артерии в диастолу

(%ПСs) - поток - зависимая вазодилатация в систолу

(%ПСd) - поток - зависимая вазодилатация в диастолу

(РААС) - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

(САД) - систолическое артериальное давление

(СД) - сахарный диабет

(СДМА) - симметричный диметиларгинин

(СМАД) - суточное мониторирование артериального давления

(ССЗ) - сердечно-сосудистые заболевания

(ССС) - сердечно-сосудистая система

(СУПСАД) - скорость утреннего подъема систолического артериального давления

(СУПДАД) - скорость утреннего подъема диастолического артериального давления

(ФВ) - фактор Виллебранда

(ФСГ) - фолликулостимулирующий гормон

(ЦЭК) - циркулирующие эндотелиальные клетки

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** За последние годы продолжительность жизни населения существенно возросла, особенно его женской половины, что повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии, и ее осложнений, а так же риск смерти в данной популяции [8,9,22]. По прогнозам World Health Statistics, 2012 в ближайшие 40 лет, число женского населения, преимущественно среднего и старшего возраста, увеличится в разы [15,209,20,213].

Известно, что 41,1% женщин в России страдают от артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, при этом летальность от этой патологии остается самой высокой [145,91,225]. Одной из причин является ее длительное бессимптомное течение [131]. За последние годы в России отмечается повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц обоих полов. Известно, что в репродуктивном периоде сердечно-сосудистая патология, в том числе артериальная гипертензия (АГ), у мужчин возникает чаще, чем у женщин, а с наступлением менопаузы ситуация принципиально меняется [18,25,209,50]. До наступления гормональной перестройки женщины репродуктивного возраста трудоспособны и ведут активный образ жизни. По результатам Фрамингемского исследования риск ССЗ и их осложнений у женщин, приходится на период от 40 до 55 лет, что является возрастом характерным для начала перименопаузы. В дальнейшем ССЗ присутствуют у большей половины женского населения, старшей возрастной группы. Это доказывает тот факт, что в отношении развития АГ женские половые гормоны оказывают защитное действие [177,252]. В кровеносных сосудах содержатся эстрогенные рецепторы, которые играют существенную роль в поддержании нормального сосудистого тонуса и артериального давления (АД) [127,184,218].

Перименопаузой называют период, когда начинает угасать функция яичников и появляются первые климактерические симптомы (симптомы эстрогендефицитного состояния, нарушения менструального цикла) [111,89,101,80]. В женском организме наступает гормональный дисбаланс, который увеличивает

риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что достоверно связано со вступлением женщин в этот период менопаузы [203,82].

В связи с тем, что количество женщин «преступивших порог» менопаузы растет с каждым годом, данная ситуация заслуживает особого внимания. Значительный интерес, вызванный у исследователей к данной проблеме, связан с недооценкой частоты и тяжести последствий сердечно-сосудистой патологии у женщин. Как известно, неоднозначность патогенеза артериальной гипертензии широко обсуждается в научном мире [181,183]. Еще одним важным фактором увеличивающим риск ССЗ является повышенное содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови [254,255,284,276].

Важен тот факт, что артериальная гипертензия, как и прежде, является одной из основных патологий сердечно-сосудистой системы [105,148,216], длительное течение, которого в совокупности с ростом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), приводят к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, что повышает риск коронарной смерти [176,193,84].

**Цель работы:** комплексное исследование сосудистого эндотелия, функционального состояния некоторых показателей системного гемостаза, определение их взаимосвязей, у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе для оптимизации мероприятий по ранней диагностике.

**Задачи исследования:**

- 1) Изучить функциональное состояние эндотелия по данным ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии: толщину комплекса интима\медиа (КИМ), исходный диаметр плечевой артерии (d ПА), просвет плечевой артерии в систолу (ПСs) и диастолу (ПСd), поток - зависимую вазодилатацию в систолу (%ПСs) и диастолу (%ПСd), начальную скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, относительный систолический прирост сосудов (ОСП).

- 2) Исследовать уровень оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) у женщин в период перименопаузы с артериальной гипертензией.
- 3) Изучить динамику некоторых показателей гемостаза (фибриногена, фактора Виллебранда).
- 4) Исследовать особенности суточного ритма артериального давления у женщин в период перименопаузы с артериальной гипертензией с учетом наличия утолщения КИМ.
- 5) Провести психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Определить уровни личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).

#### **Научная новизна исследования**

Впервые осуществлено целенаправленное комплексное клиническое, инструментальное исследование сосудистого эндотелия, суточного ритма артериального давления, определение уровня оксида азота и количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), показателей гемостаза (фибриногена, фактора Виллебранда), у женщин в перименопаузе.

Полученные результаты проведенных исследований показали увеличение КИМ, увеличение исходного диаметра ПА ( $d$  ПА); при проведении манжеточной пробы было выявлено снижение потокзависимой вазодилатации, в систолу и диастолу, реакция плечевой артерии на пробы с нитроглицерином была снижена в систолу и в диастолу. Данные изменения являются признаком имеющейся эндотелиальной дисфункции у пациенток с АГ в перименопаузе.

Впервые при определении уровня оксида азота ( $NO_x$ ) и его метаболитов в сыворотке крови пациенток основной и контрольной групп, было выявлено прогрессирующее снижение его концентрации, находящееся в зависимости от возрастания степени АГ. Количество же ЦЭК, напротив, увеличивалось с ростом степени АГ. Полученные результаты свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции, а исследуемые показатели являются ее маркерами.

Впервые при определении уровня фибриногена и фактора Виллебранда в плазме крови всех исследуемых пациенток, была выявлена взаимосвязь увеличения их концентрации с ростом степени АГ, а так же толщиной КИМ. Увеличение уровня показателей фибриногена и фактора Виллебранда свидетельствует об их участии в дисфункции эндотелия. Так же нарастание уровня фибриногена и фактора Виллебранда можно расценивать как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у пациенток с АГ в перименопаузе.

Впервые при исследовании ритма артериального давления за сутки было выявлено, что нарастание цифр как систолического, так и диастолического АД, рост СУП САД и СУП ДАД. ВУПСАД и ВУПДАД. увеличение степени ночного снижения АД, находилось во взаимосвязи с изменением толщины КИМ, а так же со степенью АГ у женщин в перименопаузе. Пациенты с высоким показателем СНС отнесены к категории «овердипперы», следовательно, они находятся в группе риска, по факту миокардиальных и церебральных "катастроф" и повреждения органов-мишеней.

Впервые при изучении психосоматического статуса пациенток с АГ в перименопаузе было выявлено, что рост как личностной, так и ситуационной тревожности, а так же рост показателей тревожно-депрессивных расстройств находится в прямой зависимости от степени АГ.

Изменение всех исследуемых показателей у пациенток с АГ в перименопаузе происходит в зависимости от степени АГ. Проведенные исследования позволят выявить частоту сердечно-сосудистой патологии и разработать пути профилактики поражений сердечно-сосудистой системы у женщин в перименопаузе.

### **Практическая значимость исследования.**

Результаты, полученные в ходе исследований, определили критерии ранней диагностики дисфункции сосудистого эндотелия у пациенток с АГ в перименопаузе. Комплексное исследование сосудистого эндотелия, посредством ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии, (толщина комплекса

интима\медиа (КИМ), (d ПА), (PCs) (PCd), (%PCs) (%PCd), начальная скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, (ОСП); определение уровня оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), показателей гемостаза фибриногена, фактора Виллебранда; исследование суточного ритма артериального давления; психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой, определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах), является обоснованным для ранней диагностики АГ у женщин в перименопаузе.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У пациенток в перименопаузе с АГ, при ультразвуковом исследовании ПА было выявлено: нарастание толщины КИМ, увеличение диаметра ПА; снижение показателей потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу; снижение показателей при проведении проб с нитроглицерином; снижение ОСП, что является признаком эндотелиальной дисфункции.
2. Прогрессирующее снижение уровня NO и его метаболитов, а так же высокий уровень ЦЭК являются маркерами эндотелиальной дисфункции, и находятся в прямой зависимости от степени АГ.
3. Рост уровня таких показателей системного гемостаза как фактор Виллебранда и фибриноген, является самостоятельным фактором риска развития ССЗ и их осложнений у пациенток в перименопаузе с АГ.
4. У пациенток с АГ в перименопаузе, наиболее значительные нарушения суточного ритма АД наблюдались в группе с 3-й степенью АГ
5. Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определения уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина показали нарастание показателей со степенью АГ.

6. Положительные и отрицательные корреляционные связи между показателями системного гемостаза, показателями эндотелиальной функции, показателями психометрического тестирования и степенью АГ, свидетельствуют о зависимости исследуемых показателей друг от друга и от степени АГ у пациенток в перименопаузе.

### **Внедрение результатов работы в практику.**

Полученные результаты внедрены в практику работы кардиологического и терапевтического отделений КБ СОГМА города Владикавказа РСО-Алания, внедрены в работу кафедры «Внутренние болезни №2», для проведения практических занятий.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы были доложены на научно-практической конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА (Владикавказ, 2012 год); XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые – медицине», посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (Владикавказ, 2014).

**Публикации.** По результатам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в рецензируемых ВАК журналах РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, включает главы: введение, обзор литературы, метод исследования и характеристики обследуемых пациенток с АГ в перименопаузе, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в состав которого входят 297 источников, из них 180 отечественных и 117 зарубежных. Диссертация включает 15 таблиц и 16 рисунков.

## ГЛАВА 1

### 1. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и в то же время является фактором смертности трудоспособного населения. Более 35% мужчин и более 40% женщин России отмечают повышение цифр артериального давления (АД) [8,15,19,27,28]. В последние годы отношение к АГ и ее осложнениям значительно изменилось. Длительное течение АГ повышает риск смерти от инфаркта миокарда, инсульта [31,40,28]. Однако, данный риск зависит так же от вовлечения в процесс органов - мишеней [44]. Одним из таких органов - мишеней является сосудистая стенка. Такой показатель как жесткость артерий является одним из факторов диагностики риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [121,125].

На протяжении длительного времени повышенное АД было более типичным для мужчин, однако на сегодняшний день получены данные, что с наступлением менопаузы, проблема АГ становится актуальной среди женщин [268]. Это связано с новым этапом, наступающим в жизни каждой женщины - перименопаузой. Перименопауза (peri (греч) - около, близко) - это период в жизни женщин 45-47 лет, характеризующийся прогрессирующим снижением фолликулярного аппарата яичников. Данный период включает непосредственно саму пременопаузу и около 2 лет после последней самостоятельной менструации, и может достигать 10 лет [16,50,58]. Однако до сих пор, вопрос о проведении четкой грани между репродуктивным периодом и перименопаузой остается открытым.

Период перименопаузы характеризуется появлением симптомов, которые можно расценивать как ответ нарушения функции яичников. Однако данный период генетически детерминирован [127]. Наиболее часто встречаемые симптомы: приливы (гиперемия лица и шеи, чувство жара), интенсивное потоотделение, перемена настроения, плохой сон, депрессия, начинающееся абдоминальное ожирение, чрезмерная раздражительность, урогенитальная симптома-

тика, и самое главное нарушение менструального цикла, которые порой могут заканчиваться кровотечениями [210,206,15,162,164].

При этом данные нарушения с приходом перименопаузы, у одних женщин наступают сразу, у других это может занять длительный период [163,164,168]. Несмотря на тот факт, что во всем мире считается, что перименопауза характерна для женщин в возрасте от 45 до 55 лет, перечисленная выше симптоматика может встречаться и в более раннем возрасте [186]. В связи с этим, в научном мире бытует мнение, что перименопаузу не стоит относить к самостоятельному периоду в жизни женщин, а считать его лишь ступенью к менопаузе [204,193].

Те естественные изменения самочувствия, которые ощущает каждая женщина, могут привести к значительному ухудшению качества ее жизни [47,48,50]. Однако, есть мнения, что значительных половых различий в патофизиологии АГ нет. Гемодинамические показатели (сердечный выброс, ОПСС и т.д.) а так же патологические изменения в органах – мишенях не имеют отличий между мужской и женской половинами населения [20].

Существует некая связь между периодом менопаузы и повышением сердечно-сосудистого риска у женщин [60,61,65]. Однако по результатам большинства исследований по проблеме АГ и менопаузы, цифры АД, уровень триглицеридов повышаются с наступлением менопаузального синдрома, но данный процесс имеет постепенный характер, и исключает процесс резкого повышения уровня вышеуказанных показателей, связанный именно со вступлением в менопаузу. Так как сочетание АГ и климактерических симптомов негативно отражается на состоянии больных, характер этой связи требуют дальнейшего изучения [20,223]. В совокупности с комплексной вегетативной, гормональной, и гуморальной перестройками происходит и угасание репродуктивной функции [142]. Нейроэндокринные нарушения, которые сопутствуют снижению репродуктивной функции женщин, определяют дальнейшее течение АГ в перименопаузе:

- Впервые стойкое повышение цифр АД отмечается, как правило, в перименопаузе;
- Клинические проявления климактерического синдрома усугубляются АГ.
- У женщин в перименопаузе тип гемодинамики имеет гиперкинетический характер;
- Отмечается существенный прирост общего периферического сосудистого сопротивления;
- В ответ на психоэмоциональный стресс повышается реактивность сосудов на норадреналин, что вызывает быстрый рост АД [68,76,251].

Повышается вариабельность АД в течение суток, вследствие изменения регуляции выброса катехоламинов [77]. Однако полагать, что до момента менопаузы у женщин присутствует иммунитет против ССЗ, будет ошибочно [146].

Если условно разбить климактерический синдром на стадии, то можно отметить, что симптоматика артериальной гипертензии неоднозначна. Исходя из этого, момент трансформации нейровегетативной симптоматики непосредственно в гипертоническую болезнь, проследить, пока не удастся [43,41,31].

Менопауза повышает риск развития АГ почти в два раза [268,294]. Роль ее в развитии АГ вызывает много разногласий в научном мире. Гормональный дисбаланс, который развивается с началом перименопаузы, играет определенную и важную роль в патогенезе АГ. Однако дебют повышения цифр АД, связанный со вступлением в перименопаузу наблюдается лишь у 57% женщин [142]. Подтверждением этого мнения служит тот факт, что на возраст наступления менопаузы оказывают влияние повышенные показатели индекса массы тела (ИМТ), социальный статус, и наличие вредных привычек [87,89,143]. Соответственно эти же факторы оказывают влияние и на АД. Это дает право полагать, что развитие АГ у женщин среднего возраста провоцирует не гормональный фон, а возрастные изменения и наличие дополнительных факторов риска [300.208,266].

Сведения, полученные за последние десятилетия относительно патогенеза АГ, позволяют нам рассматривать ее как заболевание, в основе которого лежит

изменения регуляции АД и в то же время как состояние, связанное с нарушением адаптации [161]. То, что в развитии АГ половые гормоны занимают не последнее место, доказывает тот факт, что снижение прогестерона вызывает повышение общего периферического сосудистого сопротивления [24,272,254].

Немало важную роль играет снижение уровня половых гормонов, как результат детерминированного угасания репродуктивной функции женщин [165,169]. Этот процесс сопровождается снижением эндотелийзависимого действия половых гормонов на сердечно-сосудистую систему (ССС) [161]. Что подтверждает тот факт, что эстрогены мощные вазодилататоры, и оказывают защитное действие в отношении развития АГ [184,127]. Однако, падение уровня эстрогенов далеко не единственная причина высокого АД у женщин среднего возраста [181,165].

Важная роль отводится и андрогенам в развитии АГ в той же группе [269]. Доказательством этого предположения является наличие АГ у женщин с поликистозом яичников, одним из проявлений которого является гиперандрогения, гиперинсулинемия [260].

Оказалось, мужской половой гормон - тестостерон, имеет двоякое действие. Одновременно он является вазодилататором и активатором ренин-ангиотензиновой системы [270,177]. Однако по мнению других ученых одним из основных механизмов повышения АД у женщин в перименопаузе является активация системы РААС [289,290]. Как известно, эстрогены блокируют рецепторы к ангиотензину II, что приводит к повышению биодоступности образующегося в эндотелии оксида азота. Соответственно снижение уровня эстрогенов, приводит к дисбалансу между ангиотензином-II и оксидом азота [240,253].

Ангиотензин II, являясь мощным вазоконстриктором, повышает уровень альдостерона [202,182,176,177]. А он в свою очередь повышает реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев, что приводит к повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и росту цифр АД. Усиливается рост эндотелиальных клеток в стенке сосудов и в миокарде, что приводит к необратимым изменениям в них [177,240,253]. Так же высокие цифры АД приводят к ремоде-

лированию сосудов головного мозга на интра-, экстрацеребральном, и экстракраниальном уровне [174,211].

Частота осложнений сердечно-сосудистой патологии, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в большей степени растет у женщин в отличие от мужчин, что связано с угасанием фолликулярного аппарата яичников, как следствие развиваются нарушения сосудистой стенки и повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции [172,178,181,166].

Такие факторы как гиподинамия, повышенная масса тела (абдоминальное ожирение), алкоголизм, курение, а также злоупотребление поваренной солью, нарушенная толерантность к глюкозе, изменение уровня триглицеридов. можно отнести к факторам риска, приводящим к повышению цифр АД. В случае если эти факторы риска имеют место на фоне перименопаузы, то это грозит усугублением течения АГ [178,183,185,201]. Хотя результаты многих исследований показали, что перименопауза выступает в роли самостоятельного триггера развития АГ. Результаты, полученные, в ходе лабораторных исследований показали, что непосредственно в перименопаузу у большинства женщин начинают проявляться первые признаки сосудистой нестабильности [204,208,210]. При этом, учитывая, что период перименопаузы может длиться более 5 лет, клинический дебют сосудистой патологии проявляется индивидуально [20].

Принимая во внимание тот факт, что более 41% женщин отмечают у себя высокие цифры как систолического, так и диастолического АД именно в перименопаузу, можно прогнозировать, что с переходом в новую фазу менопаузы количество женщин с АГ приумножится в разы [219,223]. Так как вышеперечисленные факторы риска, а именно, их длительное влияние на организм, еще больше повышают вероятность развития АГ с высокими показателями систолического и диастолического АД, и ранних осложнений от сердечно-сосудистой патологии. Однако зависимость АГ от менопаузального синдрома все же остается не ясной [20,2024,210,179,178]. Не маловажное значение отводится поваренной соли, чрезмерное употребление которой напрямую связано с повышением уровня АД. Снижение количества грамм соли, употребляемых за

сутки, до 6 и менее, ведет к падению систолического АД более чем на 4 мм.рт.ст. ( данные INTERSALT). Более того вопрос о суточной норме соли пересматривается, речь идет о снижении ее до 1,5 г/сутки (Мартынов А.И.,2013). Известно, что мужская половина населения менее восприимчива к соли, чем женская. Повышенная чувствительность к соли отмечается у лиц страдающих АГ и другой патологией ССС, а так же у лиц пожилого возраста [88,218,254,216]. Не исключено влияние эстрогендефицитного состояния на гиперчувствительность женского населения к поваренной соли. Как видно из полученных наблюдений гиперчувствительность к соли, гипоэстрогения оправдывают свое негативное влияние, и как следствие, свое участие в развитии АГ.

Развитие у женщин метаболического синдрома часто приводит не только к АГ, но и к поражению органов-мишеней [80,169,175,178]. К сожалению, с каждым годом становится все больше женщин молодого возраста, страдающих ожирением. Избыточный вес с такой же частотой, как и остальные факторы риска, приводит к тяжелым последствиям для организма. Повышается риск развития коронарных и церебральных катастроф [184,185]. Высокий индекс массы тела в несколько раз повышает риск развития ССЗ. Соответственно, снижение массы тела вызывает обратный эффект (Фрамингемское исследование).

Ожирение по мужскому типу является фактором риска для развития сахарного диабета 2 типа, так как развивается инсулинорезистентность [197,255,265]. Абдоминальное ожирение гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в связи со снижением уровня женских половых гормонов, снижения соматотропного гормона и роста андрогенов. АГ является фактором риска развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярных осложнений, повышается толерантность к глюкозе, уровень С-реактивного протеина, фактора риска патологии ССС, уровень катехоламинов, нарушение углеводного и липидного обмена, приводят к вазоконстрикции, что приводит к активации РААС. [190,193,203]. Было выявлено, что у пациенток с АГ в перименопаузе в разы повышалась секреция норадреналина, в то время как у пациенток с нормальным уровнем АД повышение выработки норадреналина было не столь значитель-

ным [202]. Повышенный уровень инсулина вызывает гиперпродукцию вазоконстрикторов и гипопродукцию вазодилататоров [7,19,30,33]. Однако уровень вазоконстрикторов повышается и на фоне перименопаузы, вызывая повышения цифр АД. В основе данных изменений сосудистой стенки лежит нарушение функции эндотелия [7,36,39].

Атеросклероз сосудов относится к одному из важнейших факторов риска ССЗ. Со вступлением женщин среднего возраста в перименопаузу, у них отмечается рост уровня холестерина, развивается дислипидемия [38,44,41,46,53]. Продукты распада триглицеридов, попадая в печень, усиливают глюконеогенез, в последующем вызывая инсулинорезистентность, и образование липопротеинов очень низкой плотности. При этом у мужчин среднего возраста уровень данных показателей не меняется [62]. Совокупность лабораторных изменений, лежит в основе эндотелиальной дисфункции [64,73,76].

Нерегулярность физических упражнений, малоподвижный образ жизни так же повышают вероятность развития АГ и ССЗ. Было выявлено, что женщины, ведущие активный образ жизни страдают повышением АД гораздо реже, в связи с активной сократительной способностью миокарда и насыщением его кислородом (Treatment of Mild Hypertension Study). Исследование влияния физической нагрузки на течение АГ показали, что регулярные физические нагрузки снижает уровень систолического и диастолического АД, независимо от ИМТ, степени АГ и гормонального статуса женщин, а так же в разы уменьшается риск развития тяжелых осложнений от сердечно-сосудистой патологии [48,81,88]. Однако есть мнения, что физическая нагрузка не оказывает никакого влияния на цифры АД [20].

Однако, по мнению Барна О.Н, Е. Casiglia [204], развитию АГ у женщин в перименопаузе способствуют такие факторы как ожирение и избыточная выработка гормонов гипофиза [23,204]. А причинами этого типа ожирения у женщин в перименопаузе могут быть чрезмерная калорийность пищи, гиподинамия и т.д. [229,276,18]. Но в то же время некоторые ученые указывают на то,

что у женщин среднего возраста повышенная масса тела встречается чаще, чем у мужчин той же возрастной категории [134,178].

Отдельно в виде самостоятельного фактора риска развития АГ у женщин выделяют психоэмоциональное перенапряжение [2,3,6]. Множественные исследования показали, что в большей степени стресс является частой причиной развития АГ у женщин семейных и многодетных [8,12,13]. Одинокие женщины в меньшей степени подвержены стрессовым ситуациям, однако даже если стресс будет иметь место, в домашних условиях АД приходит в норму. Семейные женщины в домашних условиях подвержены иному стрессу, связанному с семейным бытом и заботой о детях, поэтому релаксации, как таковой, эта категория женщин не получает. Следовательно, снижение АД не происходит [26,38,40].

Исходя из этого, можно сделать вывод, что влияние ожирения и психоэмоционального перенапряжения на патогенез АГ являются независимыми факторами, но как это отражается на механизме повышения АД окончательно пока не ясно [255,23,204].

### **1.1. Влияние эндотелиальной дисфункции на течение артериальной гипертензии.**

Эндотелий сосудов играет важную роль в поддержании функций сосудистой стенки. Он представляет собой слой клеток, мезодермального происхождения, и выстилает лимфатические и кровеносные сосуды, являясь прослойкой между сосудистой стенкой и кровью, протекающей по сосудам [28,63]. Сосудистый эндотелий стимулирует ангиогенез. Помимо того эндотелий оказывает защитное действие в ответ на локальное повреждение, регулирует репаративные процессы [80,30,56,64].

Эндотелием высвобождаются вазоконстрикторы, такие как тромбоксан А2 и эндотелин – 1 и вазодилататоры, такие как простаглицлин, оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации. Под действием этих медиаторов происходит регуляция сосудистого тонуса, проницаемости сосудистой стенки, а

так же свертываемости крови [250,64,73,270], что является самой значительной функцией эндотелия, осуществляемой в большей степени за счет вазодилататора оксида азота и вазоконстриктора эндотелина-1 (ЕТ-1) [129,116].

Впервые нарушение функции эндотелия было исследовано у пациентов с АГ, путем ультразвуковой диагностики сосудов предплечья в 1990 году. При этом у большинства исследуемых наблюдалась нарушение вазодилатации. Такие же изменения сосудистой стенки отмечались у пациентов с сахарным диабетом, хронической сердечной и почечной недостаточностью и т.д [242,220,221,211]. В основе нарушения функции эндотелия лежит не только вазоконстрикция, происходящая, под действием провоспалительных агентов, но и факторы предшествующие тромбообразованию. За последние годы, в результате проведенных исследований, была выявлена значительная роль эндотелиальной дисфункции в генезе АГ и атеросклероза [297,298]. В процессе вазоконстрикции играет роль снижение вазодилататоров, однако наиболее значимым фактором является NO, будучи вазодилататором, он препятствует агрегации тромбоцитов, апоптозу. Клетки эндотелия способствуют переносу кислорода клеткам всего организма [200,194,195]. Нарушение функции эндотелия прогностически очень значимо, так как оно встречается у больных с ССЗ и проявляется у больных с заболеваниями почек, эндокринной системы, его можно отнести к предикторам сердечно-сосудистых катастроф [180,188,177].

На сегодняшний день считается, что дисфункция эндотелия лежит в основе развития АГ [167,170,173]. В патофизиологии АГ особое значение отводится влиянию повышенного внутрипросветного давления на сосудистую стенку. В ответ на данное воздействие происходит дисфункция эндотелия, активация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), усиливается рост гладкой мускулатуры [109]

Так же существует предположение, что снижение уровня железа, теряемого, ежемесячно во время менструаций препятствует развитию эндотелиальной дисфункции [105,281,129,116,117]. На сегодняшний день нарушение эндотелиальной функции периферических сосудов изучается ультразвуковым методом,

что способствует ранней диагностике ССЗ и их осложнений [100,123,129,121,124].

### **Оксид азота.**

Впервые Furchott и Zawadski в 1980 году описали вещество выделяемое клетками эндотелия, вызывающее релаксацию миоцитов. Это вещество получило название эндотелийзависимого релаксирующего фактора (EDRF) [220]. Оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина NO-синтазой [19,33]. Различают 3 изоформы NO-синтазы:

- NO-синтаза 1 типа – конституциональная нейрональная
- NO-синтаза 2 типа – «индуцибельная»
- NO-синтаза 3 типа – конституциональная эндотелиальная.

NO-синтаза 1 типа (нейрональная) концентрируется непосредственно в клетках центральной и периферической нервной системы [64,247].

NO-синтаза 2 типа - «индуцибельная» обнаружена в гепатоцитах, в клетках эндотелия, кардиомиоцитах. Именно NO-синтаза 2 типа продуцирует NO в несколько тысяч раз превышающего его нормальную концентрацию во время инфаркта миокарда, миокардита, сердечной недостаточности и воспалительных процессах [247,120].

NO-синтаза 3 типа (эндотелиальная), как видно из названия, впервые выявлена в сосудистой эндотелии, в нейронах головного мозга, тромбоцитах миокарде, в эпителии почек [115,286]. В организме стабильная форма оксида азота представлена нитратами [115]. Они способны выполнять паракринные функции [28]. Показателями функции NO является уровень метилированных производных L-аргинина - монометиларгинина (ММА), асимметричного (АДМА) и симметричного (СДМА) диметиларгининов. СДМА, изомер АДМА, не влияют на активность фермента NO-синтазы, в то время как АДМА и ММА являются ее ингибиторами. Более того они регулируют трансмембранную миграцию аргинина [133,59,187,200]. Подавление выработки NO из L-аргинина способствует сужению артерий и повышению АД [288]. Получены данные о том, что

именно АДМА является предиктором неотложных состояний в кардиологии и соответственно наиболее важным маркером эндотелиальной дисфункции [154].

В свою очередь к снижению уровня оксида азота могут приводить нарушение транскрипции NO-синтазы, спад количества донаторов оксида азота [117]. Было выявлено, что у пациентов с эссенциальной гипертензией был отмечен рост АДМА, показатель которого изменялся в зависимости от степени распространенности атеросклероза и его выраженности, а так же снижение выработки оксида азота. То есть рост уровня АДМА приводит к снижению эндотелийзависимой вазодилатации, и является причиной нарушения функции эндотелия, и увеличивает скорость атерогенеза [107,187,117].

Эндотелиальные клетки регулярно находятся под действием механических и гуморальных факторов, в частности, повышение гидростатического давления крови на сосудистую стенку [136,228]. Основные факторы, приводящие к эндотелиальной дисфункции это: возраст, гипоксия, интоксикация (почечная, печеночная), курение, гиперлипидемия, гипертензия [180,36,102]. Со временем клетки эндотелия подвергаются апоптозу, что приводит к их отделению от сосудистой стенки и попаданию в кровоток. Впоследствии, в этих участках истончается эндотелий [120]. В ответ происходит вазоконстрикция, повышается пролиферация элементов сосудистой стенки и увеличивается риск тромбообразования [173].

Таким образом, дисфункция эндотелия проявляется в виде: снижения уровня оксида азота, роста эндотелина, повреждения эндотелиального покрова [109]. За последние годы было проведено много исследований касающихся эндотелиальной дисфункции [71,59,56].

Исходя из полученных результатов, эндотелиальная дисфункция всегда сопутствует АГ и ряду заболеваний сердечно-сосудистой системы, более того способствует ухудшению ее течения [93]. Однако эндотелиальная дисфункция склонна к развитию в тех лишь сосудах, которые в большей степени чувствительны к структурным изменениям. А именно уменьшение диаметра, толщины стенки сосуда. Главная роль в этом процессе отводится росту гладкомышечных

клеток [39,36]. Однако изменение диаметра и толщины стенки сосуда может происходить и без участия соединительной ткани и клеток гладкой мускулатуры. Данный процесс называют «ремоделирование», что характерно для пациентов с АГ [109,37,34].

Одни авторы считают, что дисфункции эндотелия связана с недостатком продукции NO [7]. Другие, придерживаются мнения, что причина эндотелиальной дисфункции окислительный стресс, выработка цитокинов, вазоконстрикторов (эндотелинов), фактора некроза опухоли, которые в совокупности приводят к снижению продукции NO [102,33,34]. Однако есть мнение, что основными агентами повреждающими эндотелий являются факторы риска атеросклероза, то есть курение, гиперхолестеринемия, гипертензия [18]. Нарушается баланс между вазоконстрикторами и защитными агентами сосудистой стенки, что способствует образованию эндотелина и супероксиданиона [242].

Но существует мнение, что при сохраненной функции эндотелия данные факторы оказывают точно такое же влияние, как и при эндотелиальной дисфункции, в отношении риска ССЗ [188]. В измененных сосудах процесс образованию эндотелина и супероксиданиона. ускоряется, что приводит к повышению систолического АД и падению АД в диастолу, что провоцирует нарушение функции левого желудочка и вызывает его ремоделирование [109]. Этот факт доказывает, что окончательно механизм эндотелиальной дисфункции не известен [188].

Эндотелины - представляют собой полипептиды, представленные тремя изомерами (эндотелин-1, эндотелин-2 и эндотелин-3), имеющих отличную друг от друга последовательность аминокислот. Они являются прямыми антагонистами оксида азота, то есть, по сути, они мощные вазоконстрикторы [30,93,249]. Известно, что синтез (ЕТ-1), блокирует оксид азота, нивелируя тем самым его вазодилатирующее действие [299]. Сначала синтезируется проэндотелин (большой) включающий 38 аминокислот. Распадается «большой» эндотелин под действием эндотелинконвертирующего фермента, на вышеперечисленные 3 изомера [109]. Эндотелины - бициклические полипептиды, состоящие

из 21 аминокислоты с двумя бисульфидными связями. В основе действия эндотелинов лежит высвобождение кальция, что влечет за собой:

- стимуляцию всех фаз гемостаза, от агрегации тромбоцитов и до образования красного тромба;
- сокращение и рост гладких мышц сосудов - вазоконстрикции.
- продукцию конституциональной эндотелиальной NO-синтазы
- повышение продукции оксида азота (40)

Самый активный изомер эндотелинов это ET-1. Помимо эндотелия он синтезируется в мезенгиальных клетках почек, глие, гладких мышцах сосудов. Являясь мощными вазоконстрикторами, эндотелины обладают еще и токсическим действием, так как их структура сходна со структурой ядов скорпиона и роющей змеи [280]. Эндотелины имеют особенность связываться с рецепторами, что в последующем определяет их эффект. При взаимодействии с А-рецепторами, они препятствуют синтезу оксида азота, тем самым вызывают вазоконстрикцию.

Обратный эффект наблюдается при взаимодействии эндотелинов с В-1 рецепторами, а именно повышается выработка оксида азота, наступает вазодилатация [199]. Действие эндотелина, в отношении сосудистой системы, играет особую роль в развитии АГ. Его образование в сосудистой стенке, вне зависимости от его концентрации в плазме, приводит к АГ, за счет невозможности блокирования эндотелием, по тем или иным причинам, его вазоконстрикторного действия [232]. ET-1 так же является предиктором атеросклероза, нарушение функции почек и такого тяжелого состояния как инфаркт миокарда. Безусловно, его можно отнести к маркерам эндотелиальной дисфункции [81,108].

**Фактор Виллебранда (ФВ)** является мультимерным гликопротеидом. Синтезируется он эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, при этом контролирует проницаемость сосудистой стенки, гомеостаз, фибринолиз. Подобно NO обладает свойством маркера эндотелиальной дисфункции, так как нарушение целостности эндотелия приводит к его гиперпродукции [198,194,207].

В 1975 В. Вонс, выделил ФВ как маркер нарушенной функции эндотелия. Основанием послужило повышение уровня ФВ в зависимости от степени распространения атеросклеротического процесса у пациентов [195]. Хотелось бы отметить, что ФВ достаточно изменчивый показатель. Его уровень колеблется в зависимости от сопутствующей патологии. Поэтому, при расшифровке полученных результатов, необходимо учитывать эту особенность. Прогрессирующее повышение его уровня, является прогностически неблагоприятным фактором, особенно у лиц страдающих сердечно-сосудистой патологией [245]. Данный факт свидетельствует о прогрессировании атеросклеротического процесса в организме, что повышает риск развития тромбозов [195]. ФВ так же является маркером агрегации тромбоцитов [189]. Ген, синтеза фактора Виллебранда, находится на коротком плече 12-й хромосомы. [179,71].

Многие ученые пришли к выводу, что большая часть ФВ, находится в плазме крови и продуцируются эндотелием. При нарушении целостности эндотелия его концентрация повышается [198]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что продуцируемый тромбоцитами ФВ в большей степени оседает на их мембране и не обменивается с пулом плазмы. Поэтому мнение о том, что падение уровня ФВ связано со снижением активности тромбоцитов ошибочно [194]. Однако большая его часть сохраняется в так называемых “тельцах Вейбеля - Палада” аналогичных  $\alpha$ -гранулам тромбоцитов [292].

В зависимости от молекулярного веса ФВ, различают: высокомолекулярный, ультравысокомолекулярный, низкомолекулярные виды. Высокомолекулярный ФВ в большей степени по сравнению с низкомолекулярным синтезируются в эндотелиальных клетках, и по структуре он более близок к коллагену. Он выстилает изнутри “тельца Вейбеля - Палада” [274]. Ультравысокомолекулярный ФВ является более значимым маркером эндотелиальной дисфункции, но, к сожалению, до конца не ясен механизм его изменчивости при различных сопутствующих патологических состояниях [207].

**Фибриноген** это белок, масса молекулы которого 340000.Его молекула имеет отношение осей 17:1 (длина к ширине). Растворы фибриногена достаточ-

но вязкие, так как его молекула склонна к образованию агрегатов напоминающих четки.

Фибриноген вырабатывается ретикулоэндотелиальными клетками в печени. Одна из важных ролей фибриногена заключается в трансформации в фибрин, необходимый для процессов свертывания крови, однако его недостаток в сыворотке крови у пациентов не приводит к существенным кровотечениям [238,182]. Не менее важной функцией фибриногена является участие в агрегации тромбоцитов – первая ступень организации тромбоцитарной гемостатической пробки.

Взаимодействуя с тромбоспондином и фибронектином он способствует активации ф. XIII. Чем выше уровень фибриногена, тем выше риск развития ССЗ [160,172,177]. Уровень фибриногена так же определяет заболевания сосудов (артерий). Его высокая концентрация может определять исход сердечно-сосудистой патологии у пациентов, а именно развитие инфаркта миокарда и цереброваскулярных осложнений [140,141].

Существуют данные о том, что уровень фибриногена в сыворотке крови имеет связь с объемом поражения миокарда при инфаркте. Высокий уровень фибриногена, в совокупности с повышенным АД, приводит к ранним миокардиальным и церебральным катастрофам [108]. При этом уровень фибриногена, превышающий 7,0 г/л возможны рецидивы инфаркта и инсульта [132,110]. Полученные данные позволяют отнести фибриноген к самостоятельному фактору риска ССЗ.

## **1.2. Тревожно-депрессивные расстройства у женщин с АГ в перименопаузе.**

На сегодняшний день, причина развития психосоматических расстройств у пациентов с АГ вызывает много вопросов. [G.Воersma и соавт., 2009; И.В.Дроздова, 2007; Т.А.Колопкова, 2010]. Отдельно от психосоматических расстройств, рассматривается расстройство личности. Независимо от пола и возраста, расстройство личности вызывает развитие ССЗ. Еще в 1950 году

Ланг Г.Ф. писал о том, что только «слабому» типу нервной деятельности, грозит развитие гипертонической болезни. Данное заключение было сделано на основании нейрофизиологической концепции И.П. Павлова. В том же году F.Alexander становится основателем психосоматической специфичности (американская школа). Особая роль отводится скрытой агрессии направленной внутрь личности [95,76,57].

В 1954 году А.Л. Мясников выделяет «сильный» тип нервной деятельности, характеризующийся агрессивностью, вспыльчивостью, а так же отводит особое место реактивному состоянию организма (московская школа). Еще в 1939 году у больных с артериальной гипертензией наблюдали склонность к агрессии и мазохизму. Одни авторы считали, что пациентам с АГ свойственна сдержанность в выражении своих эмоций, однако при сопоставлении с группой здоровых лиц, как таковых отличий не наблюдалось. Другие авторы установили, что для этих больных более характерна неадекватная враждебность. [J.McDonough и соавт., 1956), (J.Matarazzo, 1954; P.Lewisohn, 1956].

Еще с 40-х годов прошлого столетия, создавались различные опросники, для проведения тестирований, и определения уровней психосоматических расстройств. Одним из наиболее информативных, является опросник Спилбергера (1983). Благодаря этому опроснику, можно было определить, являются ли повышенная агрессивность и чрезмерное чувство гнева проявлением психосоматических расстройств или чертой характера пациента. По результатам тестирования, основанным Спилбергером, было видно, что больше баллов набирали пациенты по шкале ситуативной тревожности. Однако эти изменения отличались у лиц разной возрастной группы. [E.Johnson и соавт., 1992; S.Russell, 1984].

Были работы определяющие связь между типом личности и его поведенческих реакций и уровнем биохимических показателей. Однако португальские ученые выявили отрицательную корреляционную связь между типами личности и уровнем биохимических показателей крови. J.Denollet в своей работе «Личность и сердечно-сосудистая патология» 1998), описал больных АГ, тип

Д, как личностей раздражительных, постоянно испытывающих отрицательные эмоции, сдерживающих свои чувства при общении с другими людьми. При этом этот тип пациентов чаще обращается за квалифицированной помощью [M.Beutel, J.Wiltink и соавт., 2012]. Известно, что поведенческие реакции более характерны для пациентов типа А, к ним относят больных со средним уровнем АД и больных АГ не принимающих медикаментозное лечение.

По результатам поиска работ проделанных, отечественными и зарубежными авторами, касающихся проблемы расстройства личности у пациентов с АГ, мы пришли к выводу о их незначительном количестве, однако и в XXI веке исследования в данном направлении продолжаются [42,46]. При этом учитывается коморбидность психосоматических расстройств с различными заболеваниями. Исходя из таких противоречивых данных о психосоматическом состоянии больных АГ, можно сделать вывод об актуальности данной проблемы. Но, по мнению (S.Mann, 2012), сочетание органической патологии с расстройствами личности не имеет клинической значимости.

Известно, что на сегодняшний день депрессия является одной из основных угроз здоровью человека. Так как за последние годы именно стресс, особенно в крупных густонаселенных городах, явился причиной резкого роста сердечно-сосудистой патологии населения. Причем зачастую страдают от нее люди работоспособного возраста [13,6,98]. Было проведено множество исследований по данной проблеме. Расстройства настроения среди всех заболеваний психики занимают лидирующие позиции [26,122].

Известно, что хотя бы однажды, тревогу пережили не менее 20% человек во всем мире. Однако в медицинской практике количество таких людей в разы превышает указанный показатель [38,13]. Депрессивные состояния стали актуальны в терапии в связи с коморбидностью соматических и психических заболеваний. А так же в связи с тем, что нарушения психики усугубляют течение многих заболеваний. Известно, что в последние годы у стресса появилось множество масок, что препятствует своевременной диагностике [274,138]. Более

того сами пациенты не наблюдают у себя никаких перемен со стороны психики [166].

Стрессовые ситуации объединяют соматические и психические заболевания [67,138]. Доказательством тому является, например резкая вспышка АГ у жителей блокадного Ленинграда, имеются данные об эпидемии АГ, в том числе и у молодого населения, после землетрясений в Ашхабаде. Многие ученые выявили зависимость роста ССЗ и смертности с тревожными и депрессивными состояниями среди населения, как у мужчин, так и у женщин [138].

Тревога так же занимает не последнее место в патогенезе АГ. Существуют данные, что тревожная симптоматика практически всегда сопутствует депрессивным расстройствам [137,165].

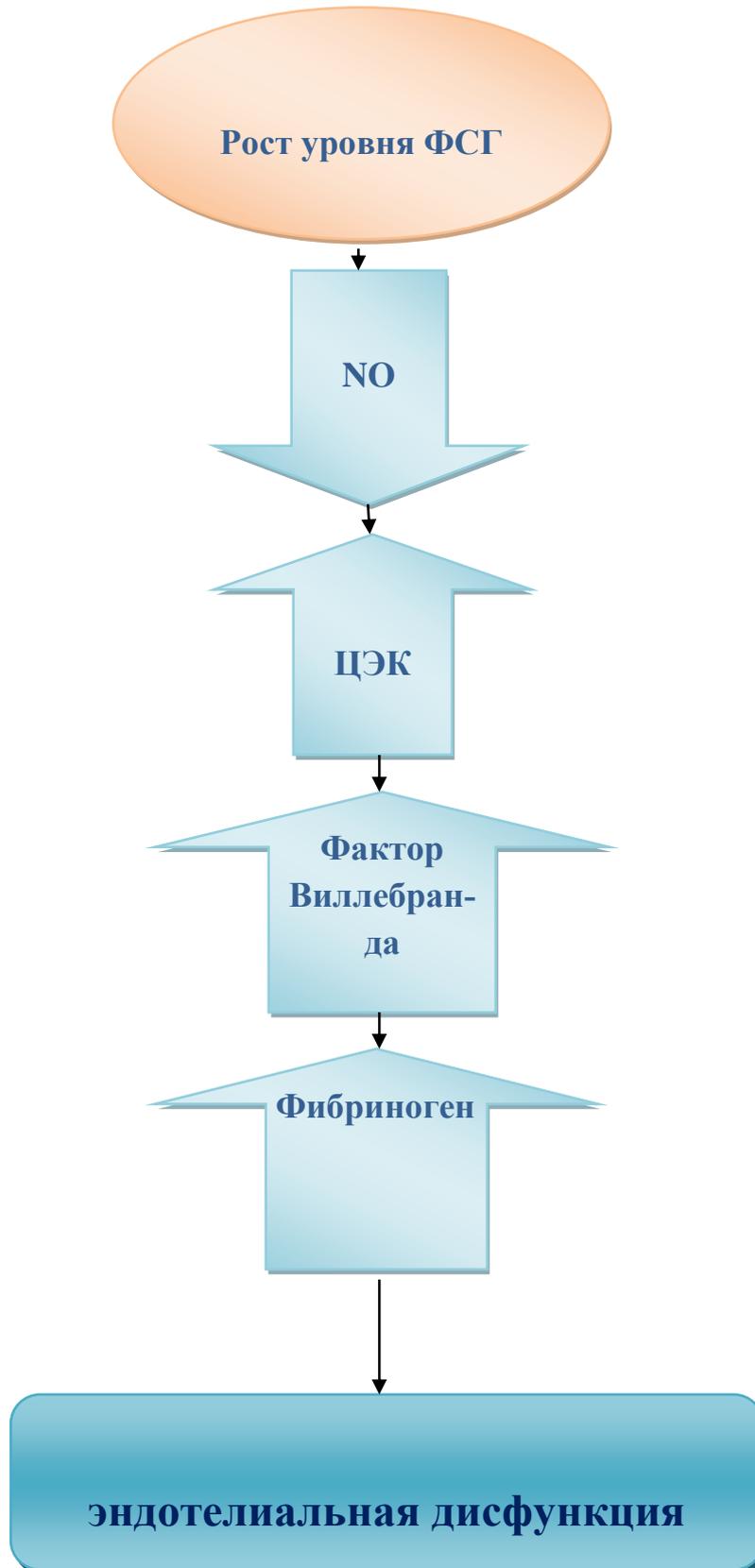
До недавнего времени не было четкой половой градации среди населения страдающего тревожно-депрессивными расстройствами. Однако было выявлено, что этот вид расстройства психики чаще встречаются у женщин, особенно в определенные периоды их жизни [98,6]. В частности во время эндокринной неустойчивости, а именно в перименопаузе, особенно за 2 года до менопаузы. Эта проблема достаточно популярна с 30-х годов XX века по сегодняшний день, в связи с увеличением продолжительности жизни женщин. Однако и по сей день, нет четких представлений о генезе депрессивных состояний в перименопаузе [130,155,6].

Есть предположения, что в основе депрессии именно в этот период жизни женщины лежат психологические расстройства связанные как с социальным статусом женщин, так и с гормональными изменениями, ведущими к различной соматической патологии [6,4]. Женщины становятся более ранимыми из-за адекватного восприятия грядущей старости, влекущей за собой перемены в их жизни. А так же, несомненно, появление хронических заболеваний характерных для людей среднего возраста [137,98,70]. Однако на первое место все же выходит гормональный дисбаланс. Особая роль отводится эстрогенам, действующим на нейроны, их структуру, проводящие пути. Всего выделяют 3 степени тяжести расстройств. Для перименопаузы не характерны тяжелые депрес-

сивные расстройства [70,130,155]. Отсутствие ранней диагностики тревожно-депрессивных состояний среди населения, возможно по причине неполной осведомленности врачей общей практики, приводит к тяжелым осложнениям текущих заболеваний, в особенности ССЗ [165,166,137].

На сегодняшний день пока нет четких определений связи депрессии с сердечно-сосудистой патологией у женщин в перименопаузе, поэтому данная проблема требует дальнейшего изучения. Значимость тревожно-депрессивных расстройств с каждым годом повышается, в связи с увеличением количества лиц страдающих этим недугом, а так же в связи с его рецидивирующим течением. Этот вид расстройств относится к одной из причин развития ССЗ [Погосова Г.В., 2004; Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю., 2002]. Но механизм влияния тревожно-депрессивных расстройств на течение АГ у женщин в перименопаузе до сих пор до конца не изучен.

В связи с недостаточной изученностью патогенетических связей АГ с менопаузальным синдромом, а так же с нарушением вегетативного баланса, которые в совокупности усугубляют течение АГ, данная проблема остается актуальной, и требует дальнейшего изучения и разработки новых путей профилактики сердечно-сосудистых осложнений.



**Рисунок 1** Схема развития эндотелиальной дисфункции.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика обследуемых лиц.

Для достижения поставленной цели обследовано 130 женщин в возрасте от 45 до 53 лет, в перименопаузе. Достоверным признаком приближающейся менопаузы являлась концентрация ФСГ более 30,0 мМЕ/мл. Диагноз перименопауза ставился также на основании некоторых его клинических проявлений, а именно симптомов эстрогендефицитного состояния: время прошедшее после последней самостоятельной менструации не менее 1 года, приливы, потливость, частые изменения настроения, головные боли, а так же повышенная частота данных клинических проявлений.

Все пациентки основной и контрольной групп были клинически обследованы, так как находились на учете у участковых гинекологов и терапевтов.

**Таблица №2.1 Социальный статус и уровень образования исследуемых пациенток в перименопаузе.**

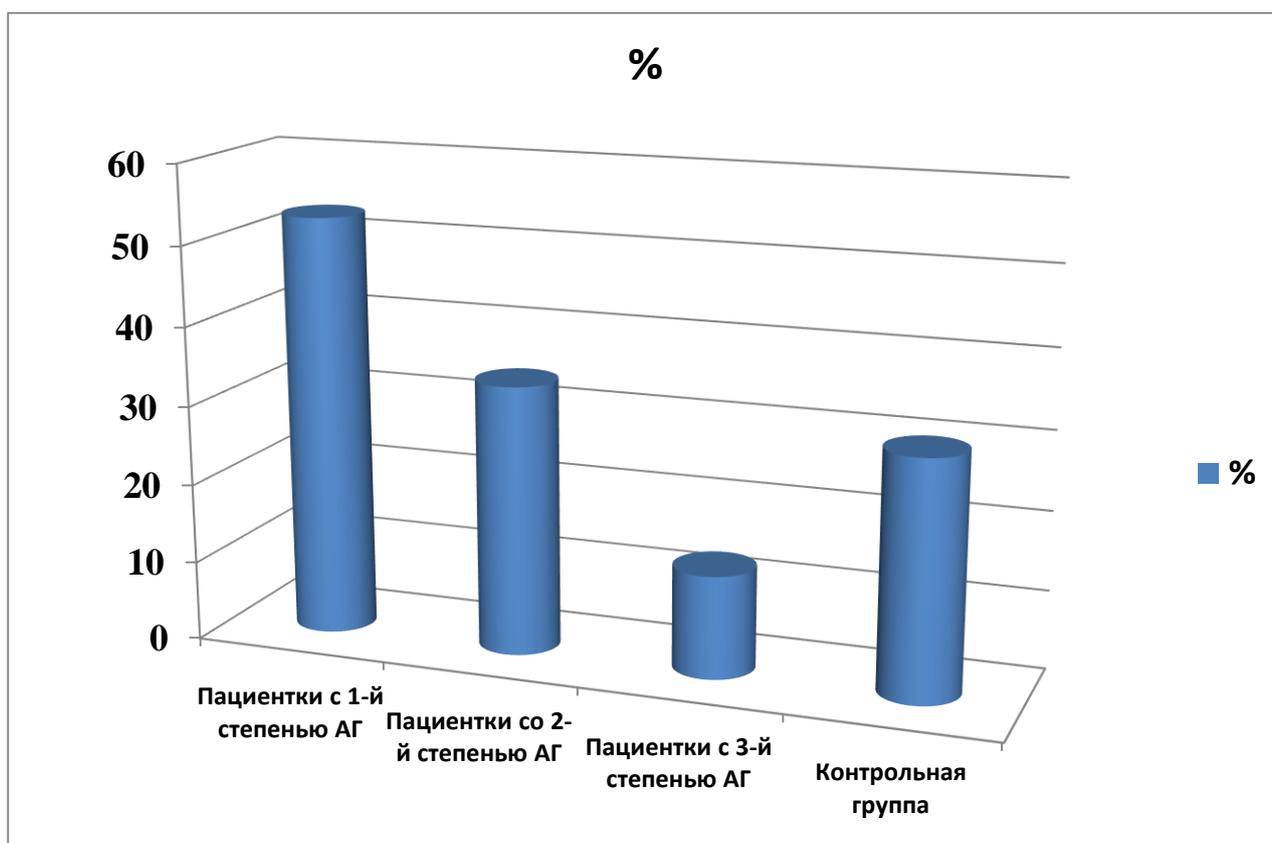
Социальный статус и уровень образования	Количество пациенток n=130
Образование:	
высшее	45
среднее специальное	30
среднее	35
неполное среднее	27
Инвалидность:	
I группа	-
II группа	3
III группа	7
Работающие	71

Исследуя данные таблицы №1 большее количество обследуемых пациенток, имели высшее образование.

Полной утраты трудоспособности не наблюдалось ни у одной обследуемой женщины, лишь у 4% пациенток была II группа инвалидности, и у 9% пациенток - III группа инвалидности. При этом 97% обследуемых пациенток - работающие.

В последующем, исследуемая группа женщин была разделена на 2 группы: основную и контрольную.

За медицинской помощью, большинство из обследуемых основной группы, обращались с жалобами на: головные боли, локализующиеся преимущественно в затылочной области, имеющие место быть в вечернее время суток, нарушение зрения, мелькание мушек перед глазами, шум в ушах. У всех пациенток на высоте боли определялось повышение цифр артериального давления.



**Рис. 2. Количество пациенток в перименопаузе с артериальной гипертензией с учетом ее степени.**

В 1-ю группу вошли женщины, страдающие АГ с 1 - 3 степени тяжести течения (рис 2). 1-я степень (с систолическим артериальным давлением (САД) 140-159 мм рт.ст., диастолическим артериальным давлением (ДАД) 90-99 мм рт.ст), 2-й степень (САД 160-179 мм рт.ст., ДАД 100-109 мм рт.ст.). АГ 3-й степени (САД 180 мм рт.ст. и выше, ДАД 110 мм рт.ст. и выше). За основу бралась классификация ВОЗ 1999 года.

**Таблица 2.2. Классификация степени тяжести течения артериальной гипертензии.**

<b>ВОЗ/МОАГ 1999</b>	<b>САД, мм рт. ст.</b>	<b>ДАД, мм рт. ст.</b>
<b>Степень 1</b>	<b>140–159</b>	<b>90–99</b>
<b>Степень 2</b>	<b>160–179</b>	<b>100–109</b>
<b>Степень 3</b>	<b>&gt; 180</b>	<b>&gt; 110</b>

При этом количество больных с 1 степенью АГ составило 53 человека (53%), средний возраст  $47,1 \pm 1,2$  года; со 2 степенью АГ - 34 человека (34%), средний возраст  $49,3 \pm 1,8$  года; и с 3 степенью соответственно - 13 человек (13%), средний возраст  $51,2 \pm 0,4$  года.

Диагноз артериальной гипертензии ставился на основании регулярного повышения цифр артериального давления более 140/90 мм.рт.ст., зафиксированного врачом на момент осмотра.

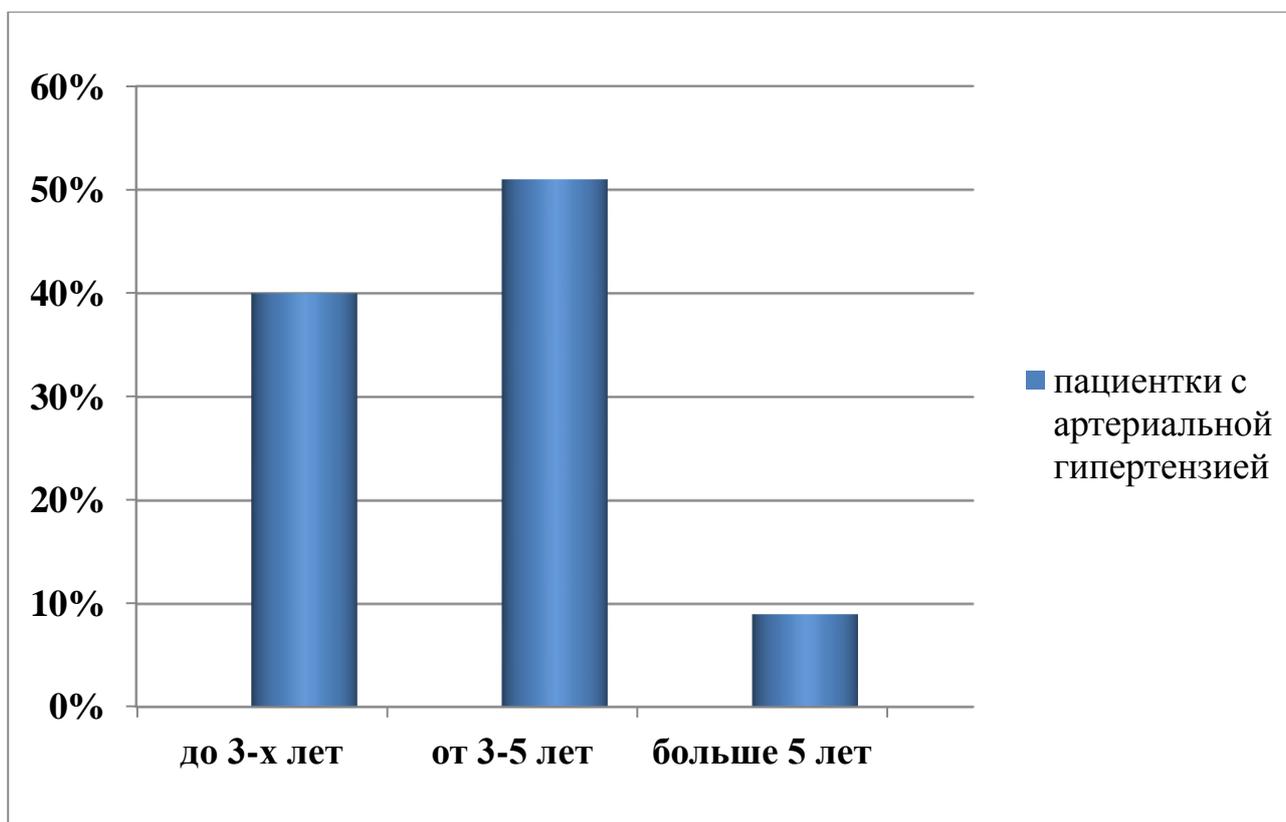
Пациентки, прошедшие отбор, направлялись на обследование, из поликлиник по месту жительства, в терапевтическое отделение клинической больницы СОГМА г. Владикавказа.

В последующие исследования, не были включены пациентки с симптоматической артериальной гипертензией (феохромочитома, сахарный диабет I-II типов, синдром и болезнь Иценко-Кушинга и т.д., заболевания почек), наруше-

ниями ритма и проводимости, онкологическими заболеваниями, заболеваниями крови. 7 женщин находились на заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а так же были пациентки, перенесшие гистерэктомию, в связи с чем, они не вошли в основную группу, так как этот факт мог бы помешать оценке результатов исследований.

Во 2-ю группу (контрольную), были отобраны 30 женщин в перименопаузе, не страдающих АГ, различными видами симптоматической АГ, не принимающих гормональные препараты. Группа здоровых женщин была сопоставима с основной группой по гормональному статусу и по возрасту. Всем пациенткам проводилось: ультразвуковое и доплерографическое исследования плечевой артерии по методу Celermajer D. (1992), на аппарате Toshiba Aplio XG; подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) проводился во всем объеме камеры Горяева (10 мкл); для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия

При исследовании длительности течения АГ у пациенток в перименопаузе было установлено, что длительность АГ от 0 до 3-х лет АГ наблюдалась у 40% женщин, длительность течения АГ от 3-х до 5 лет наблюдалась у 51% женщин, свыше 5 лет АГ наблюдалась у 9% пациенток (Рис. 3).



**Рис 3. Длительность течения артериальной гипертензии у пациенток в перименопаузе.**

Пациенток со 2-й степенью АГ было 34%, а с 3-й степенью АГ - 13% пациенток. Однако назначениям участкового терапевта по поводу снижения уровня АД следовали 20% пациенток. Из них 15% принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), а оставшиеся 5 % - диуретики и бетта-адреноблокаторы. У 12 пациенток АД достигало целевого уровня, у 7 пациенток назначенная гипотензивная терапия оказалась мало эффективной, у 1 пациентки АД не снижалось от назначенного гипотензивного препарата. Этот факт позволяет сделать вывод о неконтролируемой артериальной гипертензии, у обследуемых пациенток. Среди пациенток основной группы было выявлено 10 курящих (10%). При этом число выкуренных сигарет за день составило около (7,5±4,6), стаж курения составлял 11,2±7,4 лет.

**Таблица №2.3. Сопутствующие заболевания у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

<b>Заболевания</b>	<b>Число пациенток (n=130) %</b>
<b>Гастриты</b>	81
<b>Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки</b>	8
<b>Хронический холецистит</b>	15
<b>Хронический панкреатит</b>	7
<b>Хроническая обструктивная болезнь легких</b>	6
<b>Варикозная болезнь нижних конечностей</b>	20
<b>Остеохондроз</b>	26
<b>Ревматоидный артрит</b>	5

Как видно из таблицы №2.3 более 80% обследуемых пациенток страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у 20% обследуемых наблюдалась варикозная болезнь нижних конечностей, в меньшей степени, 5% встречались заболевания соединительной ткани.

Всем пациенткам проводились следующие методы исследования:

- определение антропометрических показателей;
- суточное мониторирование артериального давления (СМАД);
- ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии;
- определение уровня оксида азота и количество циркулирующих эндотелиальных клеток;
- определение фибриногена;
- определение Фактора Виллебранда;

- психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).

## Методы исследования.

### 2.2.1 Антропометрия

Из антропометрических методов исследования особое внимание уделялось расчету индекса массы тела (ИМТ), Формула для расчета ИМТ:

$$\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2 \text{ (таблица №1).}$$

**Таблица №2.4. Индекс массы тела у пациенток с артериальной гипертонией в перименопаузе, с учетом возраста.**

Показатели	Пациентки с 1-й степенью АГ в перименопаузе	Пациентки с 2-й степенью АГ в перименопаузе	Пациентки с 3-й степенью АГ в перименопаузе	Пациентки без АГ в перименопаузе
Количество	53 (53%)	34 (34%)	13 (13%)	30
Возраст	47,1±1,2	49,3±1,8	51,2±0,4	47,2±1,6
Вес (кг)	72,1±1,75	74,4±1,43	75,1±2,01	71,3±1,42
Рост (см)	1,67±0,01	1,65±0,02	1,66±0,02	1,65±0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,8±0,57*	27,3±0,27 <sup>##</sup>	27,2±0,19**	26,1±0,17

Примечание: \*p<0,05; <sup>##</sup> p<0,01 \*\*p<0,0001 - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

При исследовании антропометрических данных у пациенток основной и контрольной групп было выявлено достоверное увеличение ИМТ у пациенток со 2-й и 3-й степенью АГ (p<0,01; p<0,0001).

В основу интерпретации результатов полученных при расчете ИМТ принималась классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997).

**Таблица №2.5. Классификация ожирения по ИМТ по Кетле (ВОЗ, 1997)**

Классификация	(ИМТ) кг/м <sup>2</sup>	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	менее 18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40,0 и более	Чрезвычайно высок

### **2.2.2. Ультразвуковое и доплерографическое исследование плечевой артерии.**

Ультразвуковое и доплерографическое исследования плечевой артерии по методу Celermajer D. (1992) на аппарате Toshiba Aplio XG, линейный датчик 7,5 МГц. Перед планируемым исследованием, за 24 часа необходимо исключить шоколад, спиртные напитки, кофе, прием вазоактивных препаратов. Датчик необходимо установить так, чтобы не повлиять на кровоток. Манжета сфигмоманометра устанавливается над локтевым сгибом, нагнетается давление

на 35-55мм.рт.ст больше САД. Чтобы получить сигнал применяется акустический гель. На экране монитора выбираются минимум 3-4 комплекса без артефактов (желательно заполнение всего экрана), затем проводится обработка полученных результатов. После проведения оценки доплерограммы определяются следующие количественные показатели: (КИМ), (d ПА), (PCs), (PCd), (%PCs), (%PCd), начальную скорость кровотока, нитроглицерин - индуцированную вазодилатацию в систолу и диастолу, ОСП. В свою очередь относительный систолический прирост рассчитывается по формуле  $ОСП = \frac{PCs - PCd}{PCd}$ . Показатели (%PCs), (%PCd), были получены после приема 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Допустимая дилатация диаметра ПА 10%.

### 2.2.3. Исследования крови.

1. Определение концентрации оксида азота и его стабильных метаболитов в сыворотке крови. Нами проводился спектрофотометрический метод определения нитрит-иона [122], в присутствии реактива Грисса, с которым взаимодействовали нитриты. Реактив Грисса это смесь 1 % раствора сульфаниламида и 0,05 % водного раствора N-нафтилэтилендиамина в уксусной кислоте. Перед этим к 1 мл плазмы добавляли 96° этиловый спирт, для достижения ее депротенизации, далее центрифугируем 20 минут. Под действием азотистой кислоты первично ароматические амины образуют окрашенные диазосоединения. Розовая окраска образовавшегося нитрита определяется спектрофотометрическим методом. В результате определяем нитрит-ионы. Для того чтобы перевести нитраты в нитриты необходимо к нитрат-ионам добавить хлорид ванадия (III) - летучий порошок. В итоге определяем суммарный NO, количество нитритов определяли при добавлении реактива Грисса, количество нитратов, получали путем вычитания количество нитритов из концентрации суммарных метаболитов NO.

2. Подсчет ЦЭК производился по методу J. Hladovec 1978 г. в полном объеме камеры Горяева (10 мкл). Взятую венозную кровь мы поместили в пробирку

содержащую 1 мл цитрата натрия (3,8%) 1:9. Затем содержимое пробирки центрифугируем 10 минут. К полученной плазме с тромбоцитами добавляли 0,2 мл АДФ. После чего встряхивали пробирку на механическом смесителе со смещенным центром около 10 минут, далее центрифугировали 10 минут. В плазму с оставшимися тромбоцитами добавляли 20 мкл 0,1% раствора метиленового синего. Далее производили подсчет ЦЭК в полном объеме камеры Горяева. Клетки эндотелия полигональны, с овальным ядром в центре, выражаются в единицах на 100 мкл плазмы крови.

3. Уровень фибриногена определялся оптическим методом по Клауссу. Метод основан на том, что при добавлении избытка тромбина к разбавленной плазме (обычно 1:10) скорость образования сгустка прямо пропорциональна концентрации фибриногена. Во время проведения исследования уровня фибриногена строятся калибровочная кривая. Полученную плазму с фибриногеном смешивали с ТРИС-буфером и готовили 4 раствора, при этом содержание фибриногена в каждом последующем убывало. Раствор содержащий большую концентрацию фибриногена добавляли в коагулометр в количестве 0,2 мл, температура в котором составляла 37°C, на 1 минут. Туда же добавляли 0,1 мл раствора тромбина. С помощью секундомера засекали время свертывания. Оставшиеся растворы с более низким содержанием фибриногена так же добавляли в коагулометр и инкубировали, в последующем засекали время свертывания. В результате строили калибровочную кривую, где отмечался уровень фибриногена и время образования сгустка.

Рекомендовалось кровь сдавать утром, натощак с 8 до 11 часов, последний прием пищи должен быть за 12 часов до взятия крови. Воду можно употреблять без ограничений. За сутки до исследования необходимо избегать психоэмоционального перенапряжения, физических нагрузок, физиотерапевтических процедур, рентгенологических и ультразвуковых исследований. Исключить прием спиртных напитков, а так же желательно не принимать лекарственные препараты. Непосредственно перед сдачей анализа, одним из условий было отказ от курения, а так же 15-ти минутный отдых после прибытия в лабораторию.

Фактор Виллебранда: За месяц до проведения исследования все пациентки были предупреждены о прекращении приема антикоагулянтов. Последний прием пищи, перед взятием крови, должен быть не менее, чем за 10 часов до процедуры. Обязательным условием являлось сдача биоматериала (венозной крови) натощак. Уровень ФВ определялся методом иммуно-ферментного анализа (ИФА).

#### **2.2.4 Суточное мониторирование артериального давления (СМАД).**

Мониторинг артериального давления за сутки проводилось всем пациенткам на аппарате «Союз - «ДМС». МДП-НС-01. В основу положен осциллометрический принцип регистрации АД.

Перед каждой процедурой суточного мониторирования всем пациенткам измерялось АД трижды сфигмоманометром и с помощью носимого монитора. Допускалось отклонение систолического АД (САД) не более чем на 10 мм.рт.ст. и диастолического АД (ДАД) не более чем на 5 мм.рт.ст. В случае превышении допустимых значений измерения повторялись. Так же проводился подробный инструктаж о предстоящей процедуре и о степени ее важности для каждого пациента в отдельности. Все пациенты были предупреждены о том, что с монитором нельзя купаться подвергаться рентгенологическому облучению, что необходимо проверять правильность расположения манжеты и трубок, соединяющих манжету с монитором. Рекомендовалось вести дневник, для регистрации времени физической активности, приема препаратов, вождения транспорта, отхода ко сну и о времени пробуждения. Все это необходимо для правильной интерпретации полученных данных.

Определялись следующие показатели: САД мм.рт.ст. (день), ДАД мм.рт.ст. (день); САД мм.рт.ст. (ночь), ДАД мм.рт.ст. (ночь); скорость утреннего подъема САД мм.рт.ст./ч (СУПСАД), скорость утреннего подъема ДАД мм.рт.ст./ч, (СУПДАД) - за норму принимали СУПСАД<10 мм рт. ст./ч, СУПДАД<6 мм рт. ст./ч [94] ; величина утреннего подъема САД мм.рт.ст,

(ВУПСАД), величина утреннего подъема ДАД мм.рт.ст, (ВУПДАД) - за норму принимали значения ВУПСАД $<$ 56 мм рт. ст., ВУПДАД $<$ 36 мм рт. ст. [94]; степень ночного снижения САД, (%) ,степень ночного снижения ДАД, (%) - серьезные нарушения суточного ритма при СНСАД $<$ 7%, граничащие значения - при 7% $<$ СНС $<$ 10% или 20% $<$ СНС $<$ 23% [150,151].

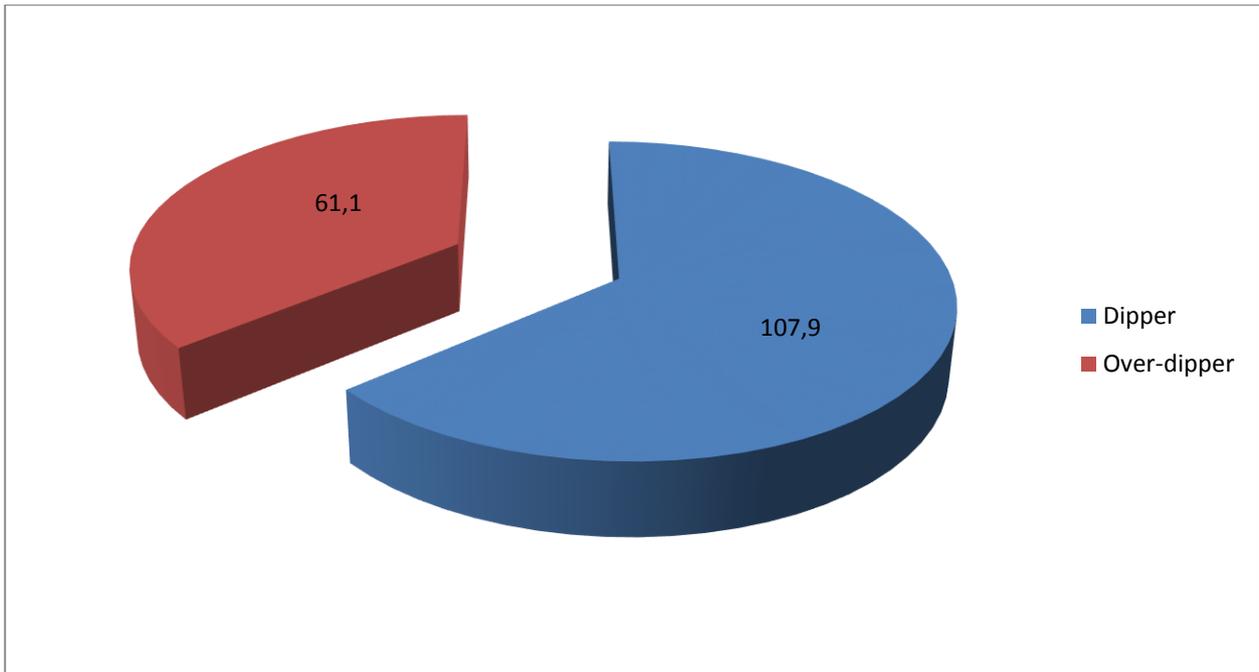
Процедуру начинали в 9.00 и заканчивали в 10.00 следующего дня. 1 час отводился на адаптацию к процедуре, и не принимался во внимание. Интервалы между измерениями АД, с учетом рекомендаций специалистов НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, составляли в дневные часы 15 минут, в ночные 30 минут. За успешное проведение процедуры считалось получение не менее 14 правильных измерений днем и не менее 7 в ночное время. Так как все пациентки были работающими, при выполнении мониторинга нами был выбран режим рабочего дня [151,147]. По результатам исследования все пациентки были разделены на 4 группы, в зависимости от изменения уровня АД в ночные часы. За основу взята классификация (ESH, 2003г.):

- дипперы (dipper) - пациенты с нормальным падением АД ночью и величиной СИ в пределах 10- 20%, 10% $<$ СНСАД $<$ 20%;

- нон-дипперы (non-dipper) - пациенты с неполным ночным снижением АД и величиной СИ менее 10%, 0 $<$ СНСАД $<$ 10%);

- найт-пикеры (night-peaker) - пациенты, ночные значения АД которых, превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения, устойчивое повышение ночного АД - СНСАД $<$ 0;

- овер-дипперы (over-dipper) - пациенты с чрезмерным падением АД в ночное время и величиной СИ более 20%.



**Рисунок 4. Распределение пациенток по степени ночного снижения систолического артериального давления.**

Как видно из (рис. 4) по результатам суточного мониторинга АД, было выявлено, что большая часть обследуемых пациенток с АГ в перименопаузе, в том числе и пациентки контрольной группы, были с оптимальной степенью ночного снижения систолического АД. В то время как 61,1% обследуемых, в зависимости от СНССАД относились к категории овер-дипперы (over-dipper) - пациенты с чрезмерным снижением АД в ночные часы. Этот факт позволяет отнести данную группу пациенток к группе риска в отношении поражения органов мишеней и коронарных катастроф.

**2.2.5. Психометрическое тестирование при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой. Определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина(в баллах).**

Тестирование Спилбергера-Ханина проводится с целью определения уровня тревожности человека на текущий период времени. Структура его такова, что оно включает 40 вопросов, 20 из которых помогут определить ситуативную тревожность, и 20 вопросов определяют такой вид тревожности как личностная.

Перед проведением данного тестирования всем пациентам проводился инструктаж о заполнении опросника. То есть каждая пациентка должна отметить цифру в правой колонке бланка, в зависимости от самочувствия на данный период времени. При этом наиболее правильным, характеризующим ситуативный вид тревожности, будет считаться ответ, который первым приходит на ум (таблица 2.6.)

Таблица 2.6.

Ситуативная тревожность		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я СПОКОЕН	1	2	3	4
2	МНЕ НИЧТО НЕ УГРОЖАЕТ	1	2	3	4
3	Я НАХОЖУСЬ В НАПРЯЖЕНИИ	1	2	3	4
4	Я ИСПЫТЫВАЮ СОЖАЛЕНИЕ	1	2	3	4
5	Я ЧУВСТВУЮ СЕБЯ СВОБОДНО	1	2	3	4
6	Я РАССТРОЕН	1	2	3	4
7	МЕНЯ ВОЛНУЮТ ВОЗМОЖНЫЕ НЕУДАЧИ	1	2	3	4
8	Я ЧУВСТВУЮ СЕБЯ ОТДОХНУВШИМ	1	2	3	4
9	Я ВСТРЕВОЖЕН	1	2	3	4
10	Я ИСПЫТЫВАЮ ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ	1	2	3	4

11	Я САМОУВЕРЕННЫЙ	1	2	3	4
12	Я НЕРВНИЧАЮ	1	2	3	4
13	Я НЕ «В СВОЕЙ ТАРЕЛКЕ»	1	2	3	4
14	Я ВЗВИНЧЕН	1	2	3	4
15	Я НЕ ОЩУЩАЮ СКОВАННОСТИ	1	2	3	4
16	Я БЫВАЮ ДОВОЛЬНЫМ	1	2	3	4
17	Я ОЗАБОЧЕН	1	2	3	4
18	Я ЧРЕЗМЕРНО ВОЗБУЖДЕН	1	2	3	4
19	Я РАДУЮСЬ	1	2	3	4
20	У МЕНЯ ПРИЯТНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ	1	2	3	4

Личностная тревожность		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я ИСПЫТЫВАЮ УДОВОЛЬСТВИЕ	1	2	3	4
2	Я БЫСТРО УСТАЮ	1	2	3	4
3	Я ЛЕГКО МОГУ ЗАПЛАКАТЬ	1	2	3	4
4	Я ХОТЕЛ БЫ БЫТЬ ТАКИМ ЖЕ СЧАСТЛИВЫМ, КАК И ДРУГИЕ	1	2	3	4
5	БЫВАЕТ, ЧТО Я ПРОИГРЫВАЮ ИЗ-ЗА ТОГО, ЧТО НЕДОСТАТОЧНО БЫСТРО ПРИНИМАЮ РЕШЕНИЯ	1	2	3	4
6	Я ЧУВСТВУЮ СЕБЯ БОДРЫМ	1	2	3	4
7	Я СПОКОЕН, ХЛАДНОКРОВЕН И СОБРАН	1	2	3	4
8	ОЖИДАНИЕ ТРУДНОСТЕЙ ОЧЕНЬ ТРЕВОЖИТ МЕНЯ	1	2	3	4

9	Я ЧРЕЗМЕРНО ПЕРЕЖИВАЮ ПО ПУ- СТЯКАМ	1	2	3	4
10	Я БЫВАЮ СЧАСТЛИВ	1	2	3	4
11	Я ПРИНИМАЮ ВСЕ СЛИШКОМ БЛИЗКО К СЕРДЦУ	1	2	3	4
12	Я НЕ УВЕРЕНН В СЕБЕ	1	2	3	4
13	Я ОЩУЩАЮ СЕБЯ В БЕЗОПАСНОСТИ	1	2	3	4
14	Я СТАРАЮСЬ ИЗБЕГАТЬ И ТРУДНО- СТЕЙ И КРИТИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ	1	2	3	4
15	СТРАДАЮ ХАНДРОЙ	1	2	3	4
16	Я ДОВОЛЕН	1	2	3	4
17	РАЗНЫЕ МЕЛОЧИ ОТВЛЕКАЮТ И БЕСПОКОЯТ МЕНЯ	1	2	3	4
18	Я ТАК СИЛЬНО ПЕРЕЖИВАЮ СВОИ РАЗОЧАРОВАНИЯ, ЧТО ПОТОМ ДОЛ- ГО НЕ МОГУ О НИХ ЗАБЫТЬ	1	2	3	4
19	Я УРАВНОВЕШЕННАЯ ЛИЧНОСТЬ	1	2	3	4
20	МЕНЯ ОДОЛЕВАЕТ СИЛЬНОЕ БЕС- ПОКОЙСТВО, КОГДА Я ВСПОМИНАЮ О ДЕЛАХ И ЗАБОТАХ	1	2	3	4

Расчет полученных данных производится по формуле

$$PT = \sum_1 - \sum_2 + 35, \text{ где}$$

$\sum_1$  - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 3,4,6,7,9,12,13,14,17,18

$\sum_2$  - сумма не зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20

$PT > 30$ , говорит о низкой тревожности на данный момент.  $PT$  от до 45 говорит, об умеренном уровне тревожности.  $PT > 46$  - о высокой степени тревожности. При 46 и более - тревожность высокая.

При оценке степени личностной и ситуационной тревожности учитывалось, что результат менее 12 баллов характеризовал состояние низкой тревожности, депрессии. В случае результата превышающего 46 баллов, мы судили о высоком уровне тревожности, при котором высока вероятность нервного срыва, или скрыто протекающей психосоматической патологии. В зависимости от уровня личностной тревожности можно судить о восприятии, пациентами, различных жизненных ситуаций, их реакции, склонность к тревожным состояниям. То есть высокие баллы теста Спилбергера-Ханина повышают риск развития частых приступов тревоги при любой стимулирующей ситуации, особенно затрагивающей личность пациентов (6,145,67).

Шкала депрессии Гамильтона (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, сокр. HRDS) одна из самых известных и признанных в научном мире методик, необходимой для постановки диагноза - депрессия, а так же для наблюдения за дальнейшим течением депрессивного состояния у пациентов. Шкала Гамильтона создана в 1959 году, а опубликована годом позже [130]. Данная шкала прошла множество исследований, в результате пункты ее включают наиболее часто встречающиеся симптомы депрессивных расстройств, которые помогут оценить состояние пациентов [137,138].

В наших исследованиях использовалась шкала Hamilton состоящая из 17 пунктов. Пункты опросника оцениваются в баллах: от - 0 до - 4, некоторые из пунктов не включают 4-х балльный ответ. Основные вопросы, включенные в HRDS: пониженное настроение, чувство вины, суицидальные мысли, ранняя, промежуточная и поздняя бессонница, понижение работоспособности, возбуждение и заторможенность, психическая и соматическая тревога, расстройства желудочно-кишечной системы, общие соматические симптомы, сексуальные расстройства, ипохондрия, снижение веса, отношение к своему заболеванию. Пациентам было отведено время для обдумывания каждого вопроса. Нами было проведено анкетирование пациенток по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой, которая позволяла судить о психологическом состоянии пациенток за по-

следнюю неделю. Баллы суммировались, а результаты оценивались согласно классификации Пантелеева Г.П. 1998 год.

- 0-7 - норма
- 7-16 баллов - легкому депрессивному эпизоду;
- 17-27 баллов - умеренному депрессивному эпизоду;
- выше 27 баллов - тяжелому депрессивному эпизоду.

Шкала тревоги Гамильтона (HARS англ. The Hamilton Anxiety Rating Scale, сокр.) - необходима для оценки тревожных расстройств у пациентов. Включает 14 пунктов, последний пункт отражает наличие тревожности на момент осмотра. Остальные 13 пунктов оцениваются с использованием шкалы Ликкена.

Опросник HARS включает следующие вопросы: тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение, соматические мышечные симптомы, соматические сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые симптомы, респираторные симптомы, гастроинтестинальные симптомы, мочеполовые симптомы, вегетативные симптомы, поведение при осмотре. При этом вопросы не содержат варианты ответов.

Наличие или отсутствие симптома, а так же его характеристики отмечаются в подходящих пациенту столбцах баллами от 0-4. Во время опроса мы наблюдали за поведением пациенток и реакцией на заданный вопрос. Баллы 14 вопросов суммируются. Пункты от 7 до 14 оценивались как признак тревожности при соматических расстройствах, от 1-6 как признак тревожности и степень ее тяжести. От 0-17 баллов - проявление нормы, от 18-24 баллов - тревожность средней степени тяжести, от 25 баллов и выше признак тяжелой тревожности

## **СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ**

Статистический анализ данных проводился посредством программы «Microsoft Excel 2007». Определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка средней арифметической (m) Достоверность различий средних величин определяли посредством параметрического критерия Стью-

дента (t). Данные представлены в виде средних величин  $\pm$  ошибки средней ( $M \pm m$ ), и считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . Расчет корреляционной связи между исследуемыми показателями представлен в виде (r). Величина коэффициента корреляции определялась из расчета  $r = 0,8 - 1,0$  сильная корреляционная связь;  $0,6 < r < 0,8$  средняя корреляционная связь и  $r < 0,4$  слабая корреляционная связь.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Показатели функции сосудистого эндотелия по результатам ультразвукового и доплерографического методов исследования у пациенток с АГ в перименопаузе.

Функция сосудистого эндотелия изучалась посредством ультразвукового и доплерографического методов исследования 130 пациентам в возрасте от 45 до 53 лет, из них 30 женщин без АГ в перименопаузе входили в контрольную группу. Исследование проводилось с учетом противопоказаний, а именно, исключение из рациона алкоголя, кофе и прием вазоактивных препаратов за сутки до процедуры.

При изучении функционального состояния плечевой артерии методом доплерографии было выявлено, что у больных с АГ определяется достоверное увеличение показателя КИМ, его утолщение, более выраженное у больных с 3-й степенью АГ относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Исходный диаметр ПА ( $d_{ПА}$ ) достоверно увеличивался у больных с 3-й степенью АГ относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Как следствие отмечалось снижение начальной скорости кровотока в большей степени у больных с 3-й степенью АГ против контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Просвет ПА увеличивался и в систолу (ПСс), и в диастолу (ПСд), более выраженное увеличение наблюдалось у больных с 3-й степенью АГ против контрольной группы соответственно ( $p < 0,001$ ). При проведении манжеточной пробы отмечалось достоверное снижение потокзависимой вазодилатации, в систолу и диастолу у больных со 2-й и 3-й степенями АГ. При 2-й степени АГ в систолу показатель достоверно ниже показателя контрольной группы ( $p < 0,001$ ), и в диастолу соответственно ( $p < 0,001$ ). При 3 степени АГ в систолу потокзависимая вазодилатация достоверно ниже как контрольной группы ( $p < 0,001$ ), так и группы со 2-й степенью АГ ( $p < 0,01$ ). И в диастолу соответственно так же отмечено достоверное снижение показателя больше у больных с 3-й степенью АГ

относительно контрольной группы ( $p < 0,001$ ), и больных со 2-й степенью АГ ( $p < 0,02$ ).

**Таблица №3.1. Показатели функционального состояния плечевой артерии у больных с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

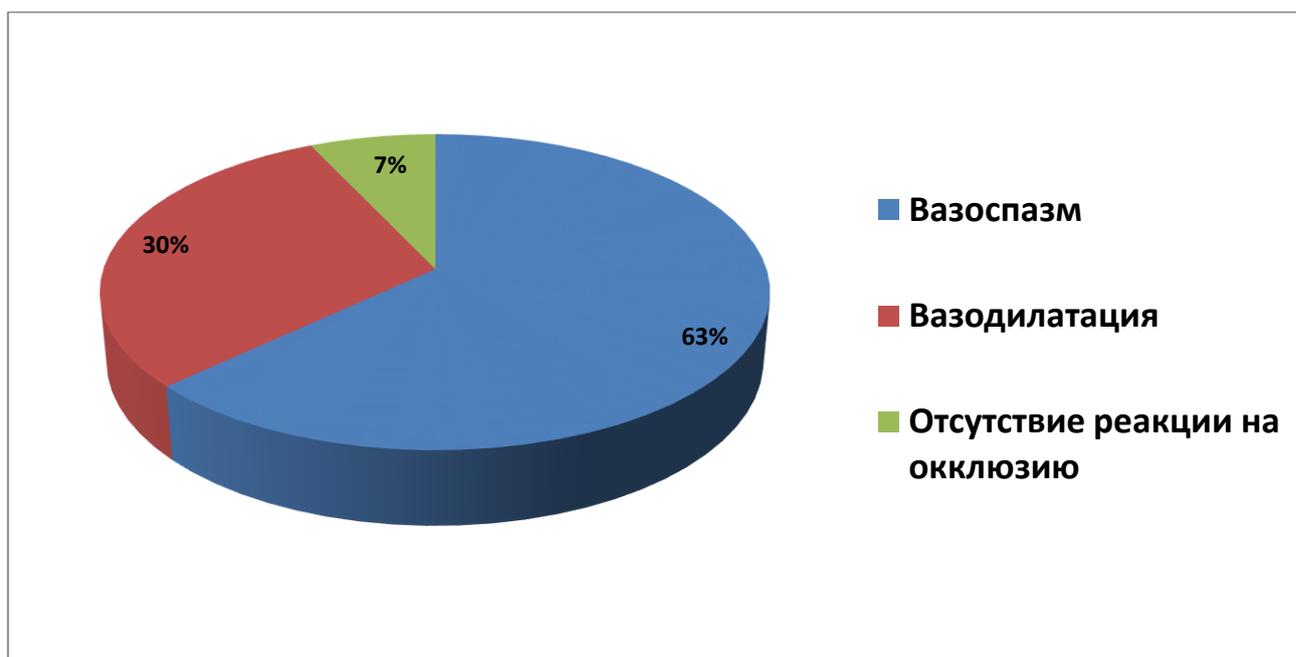
Показатель	I группа			II группа
	1 степень АГ (n=53)	2 степень АГ (n=34)	3 степень АГ (n=13)	(n=30)
КИМ мм	0,43±0,02*	0,54±0,03*	0,61±0,01 <sup>#</sup>	0,38±0,1
d ПА	3,66±0,05*	3,67±0,03*	4,0±0,02**	3,67±0,05
ПСs мм	3,3±0,01*	3,38±0,03*	3,9±0,02**	3,3±0,05
ПСd мм	3,2±0,01*	3,3±0,03 <sup>###</sup>	3,8±0,02**	3,2±0,03
Начальная скорость кровотока	0,69±0,01*	0,65±0,03*	0,59±0,03 <sup>##</sup>	0,68±0,01
%ПСs	12,4±1,8*	9,25±0,4**	6,34±0,7**	12,41±0,5
%ПСd	13,0±1,97*	8,91±0,5**	5,43±1,4**	13,2±0,5
Проба с нитроглицерином в систолу	17,21±0,6*	16,5±0,38*	13,1±1,4 <sup>##</sup>	17,4±0,7
Проба с нитроглицерином в диастолу	17,81±0,7*	16,92±0,37 <sup>#</sup>	14,0±1,4 <sup>##</sup>	18,0±0,39
ОСП	0,031±0,0005	0,024±0,0003**	0,026±0,0004**	0,031±0,0005

Примечание: \* $p > 0,05$ ; <sup>#</sup> $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> $p < 0,01$  <sup>###</sup> $p < 0,02$  \*\* $p < 0,001$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

Реакция плечевой артерии на пробы с нитроглицерином, была снижена как в систолу, так и в диастолу у больных с 3 степенью АГ относительно контрольной группы в систолу ( $p < 0,01$ ) и диастолу ( $p < 0,01$ ). (таблица №3.1.)

Что касается женщин контрольной группы, их показатели функционального состояния плечевой артерии находились в пределах нормы, как видно

из таблицы №3.5., несмотря на идентичный с основной группой гормональный статус. Изменения показателей функционального состояния эндотелия находятся в прямой зависимости от степени АГ. Причем, чем выше степень АГ, тем более значимые показатели были получены, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции.



**Рисунок 5 Реакция плечевой артерии в ответ на окклюзию у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

Максимальные значения сосудистой дилатации у 53% пациенток наблюдались через 15 секунд после снятия манжеты, при этом полученные значения превышают 10%. У 40% через 45 секунд после снятия манжеты наблюдалась максимальная дилатация сосуда, а значения, полученные в результате, были менее 10%. Так же отмечалась группа пациенток (7%), у которых дилатация сосуда не наступала (рис.5).

Результаты корреляционного анализа у пациенток с АГ в перименопаузе показали наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем оксида азота и потокзависимой вазодилатацией ( $r = -0.41$ ,  $p < 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа между диаметром ПА и уровнем оксида азота и его

метаболитов, была выявлена положительная корреляционная связь ( $r= 0,41$ ;  $p<0,001$ ), уровнем ЦЭК ( $r=0,29$ ;  $p<0,001$ ).

### 3.2. Изменение уровня показателей функции сосудистого эндотелия в сыворотке крови у больных с артериальной гипертензией в перименопаузе.

#### 3.2.1. Содержание оксида азота и его метаболитов у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.

Уровень NO и его метаболитов определяли у 100 пациенток с АГ в перименопаузе и у 30 здоровых женщин с аналогичным гормональным статусом. В I группе уровень NO определялся с учетом степени АГ.

При определении уровня оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) и его метаболитов, в основной и контрольной группах, нами было выявлено прогрессирующее снижение его концентрации, в зависимости от роста степени АГ, как видно из таблицы №3.2.

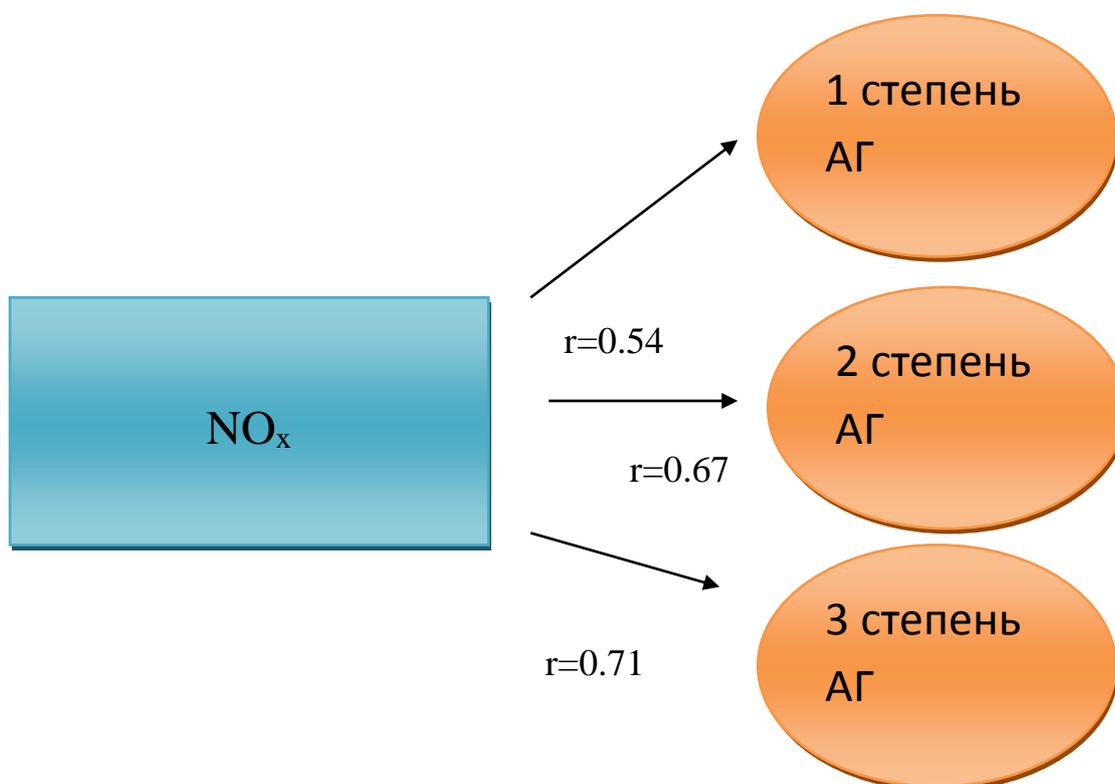
**Таблица №3.2. Показатели функциональной активности эндотелия у женщин с артериальной гипертензии в перименопаузе.**

Показатель	I группа			II группа
	1 ст АГ. (n=53)	2 ст АГ. (n=34)	3 ст АГ (n=13)	(n=30)
$\text{NO}_x$ мкмоль/л	$31,41 \pm 1,6^\#$	$27,32 \pm 0,6^{**}$ ,	$20,3 \pm 1,2^{***}$ , $^\#\#$	$36,4 \pm 2,1$
$\text{NO}_2$ мкмоль/л	$6,8 \pm 0,2^*$	$5,1 \pm 0,5^*$	$4,7 \pm 0,25^\#$	$7,1 \pm 1,3$
$\text{NO}_3$ мкмоль/л	$24,61 \pm 1,4^*$	$22,22 \pm 0,1^{**}$	$15,6 \pm 0,95^{***}$ , $^\#\#$	$29,3 \pm 3,4$

Примечание: \* $p > 0,05$ ; \*\* $p < 0,05$ ; # $p = 0,1$ ; \*\*\* $p < 0,001$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами. ## $p < 0,001$  - степень достоверности различий между больными со 2-й и 3-й степенями АГ.

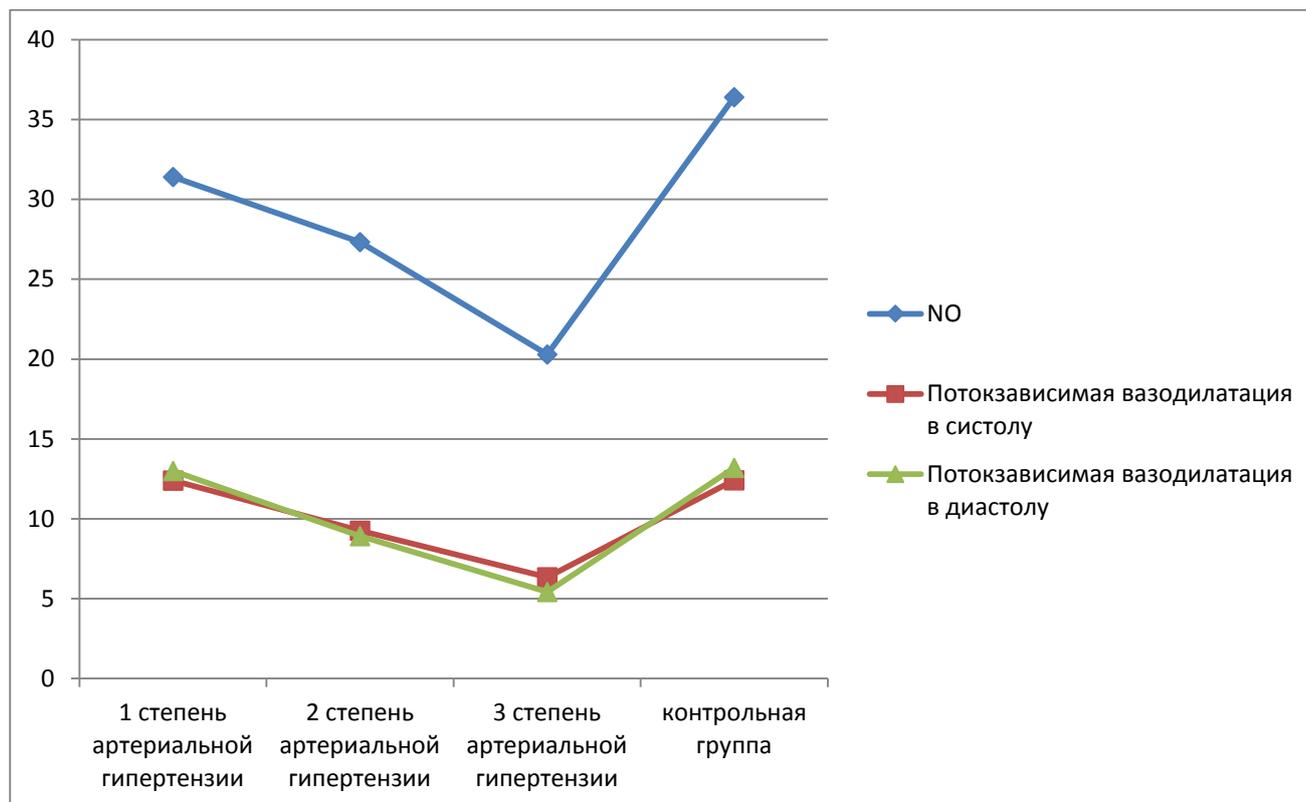
Достоверность различий между основной и контрольной группами у больных с 1 степенью АГ уровень  $\text{NO}_x$  составляет ( $p = 0,1$ ); при 2 степени АГ уровень  $\text{NO}_x$  достоверно меньше показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ); при 3 ст АГ уровень  $\text{NO}_x$  так же достоверно ниже показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ), и с той же достоверностью ниже показателей больных со 2-й степенью АГ ( $p < 0,001$ ). Известно, что прогрессирующее снижение продукции оксида азота и его метаболитов, приводит к эндотелийзависимой вазоконстрикции, и как следствие к повышению АД, что способствует увеличению риска ССЗ и высокой смертности.

Корреляционный анализ определил положительную корреляционную связь между  $\text{NO}_x$  и степенью АГ: при сопоставлении с показателями пациенток



**Рисунок 6** Корреляционная связь между степенью артериальной гипертензии и уровнем оксида азота.

с 1-й степенью АГ ( $r=0.54$ ,  $p<0.001$ ); со 2-й степенью АГ ( $r=0.67$ ,  $p<0.001$ ); с 3-й степенью АГ ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ).



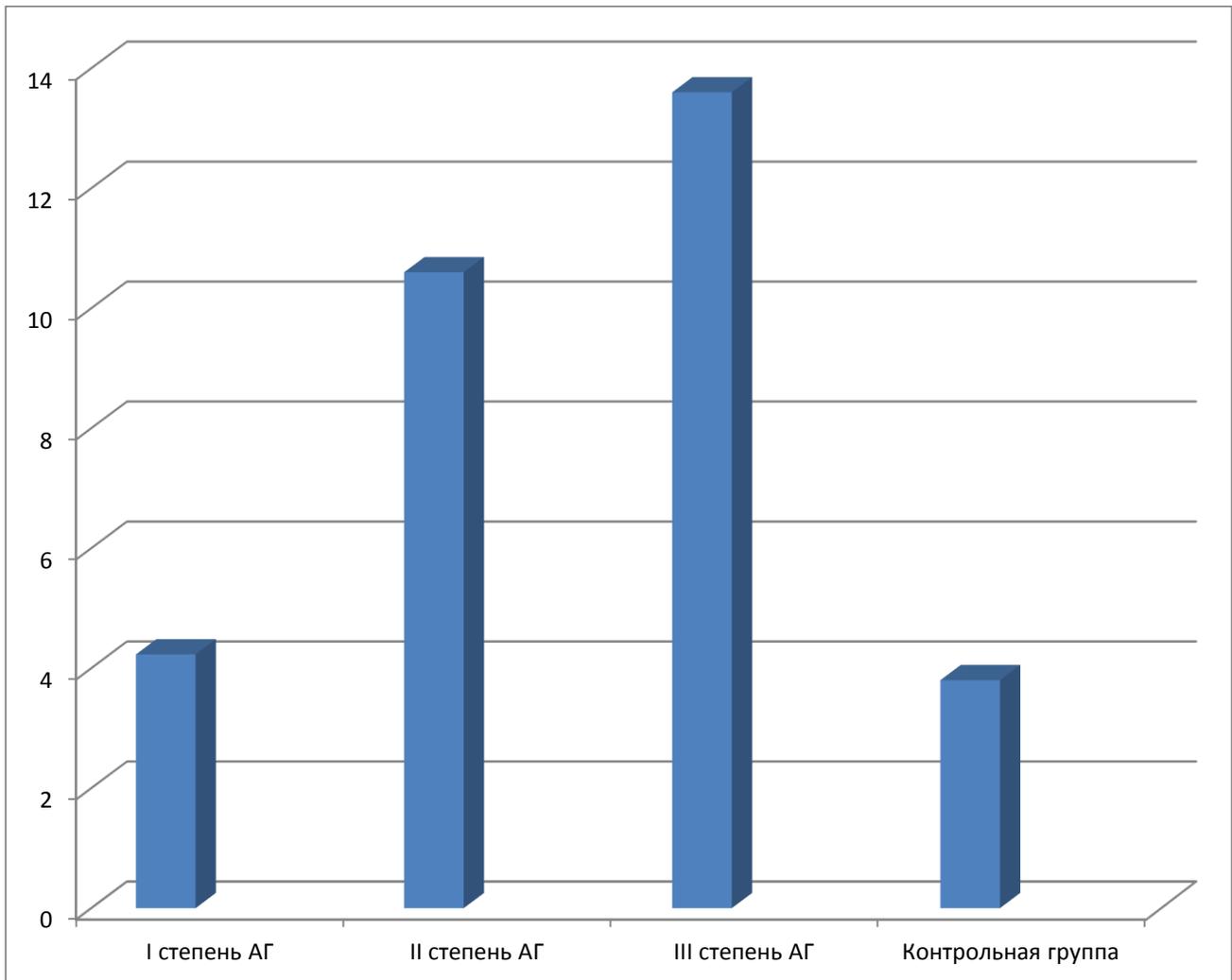
**Рисунок 7** Взаимосвязь уровня оксида азота и потокзависимой вазодилатации в систолу и диастолу.

Наряду с прогрессирующим снижением уровня оксида азота, в зависимости от степени артериальной гипертензии, отмечалось снижение потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу, происходящей с нарастанием степени артериальной гипертензии, однако, при определении наличия корреляционной связи между этими показателями было определено, что  $r=-0,38$ , то есть отрицательная корреляционная связь (рис 7).

### 3.2.2. Изменения количества циркулирующих эндотелиальных клеток у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.

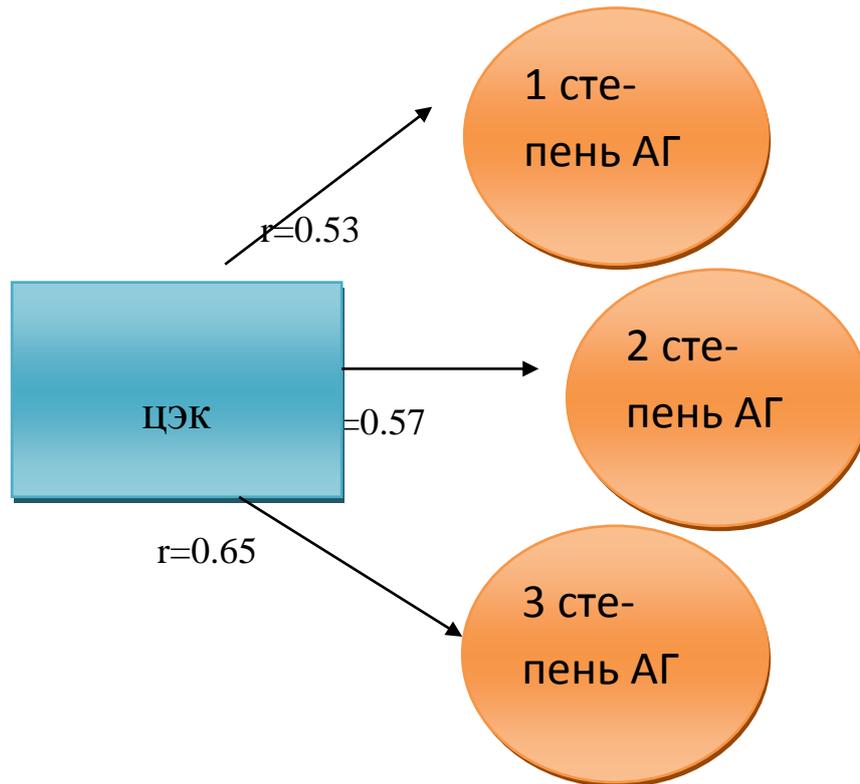
При определении количества ЦЭК в плазме крови, в I группе уровень ЦЭК составил  $4,23 \pm 1,7(10^4/\text{л})$ , ( $p>0.05$ );  $10,6 \pm 0,7(10^4/\text{л})$ , ( $p<0.001$ );

$13,6 \pm 0,87 (10^4/\text{л})$ , ( $p < 0,001$ ). Как видно из полученных данных, количество ЦЭК достоверно больше у больных со 2-й и 3-й степенями АГ относительно показателей контрольной группы, в соответствии с нарастанием степени АГ (рисунок 8).



**Рисунок 8. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток в зависимости от степени артериальной гипертензии.**

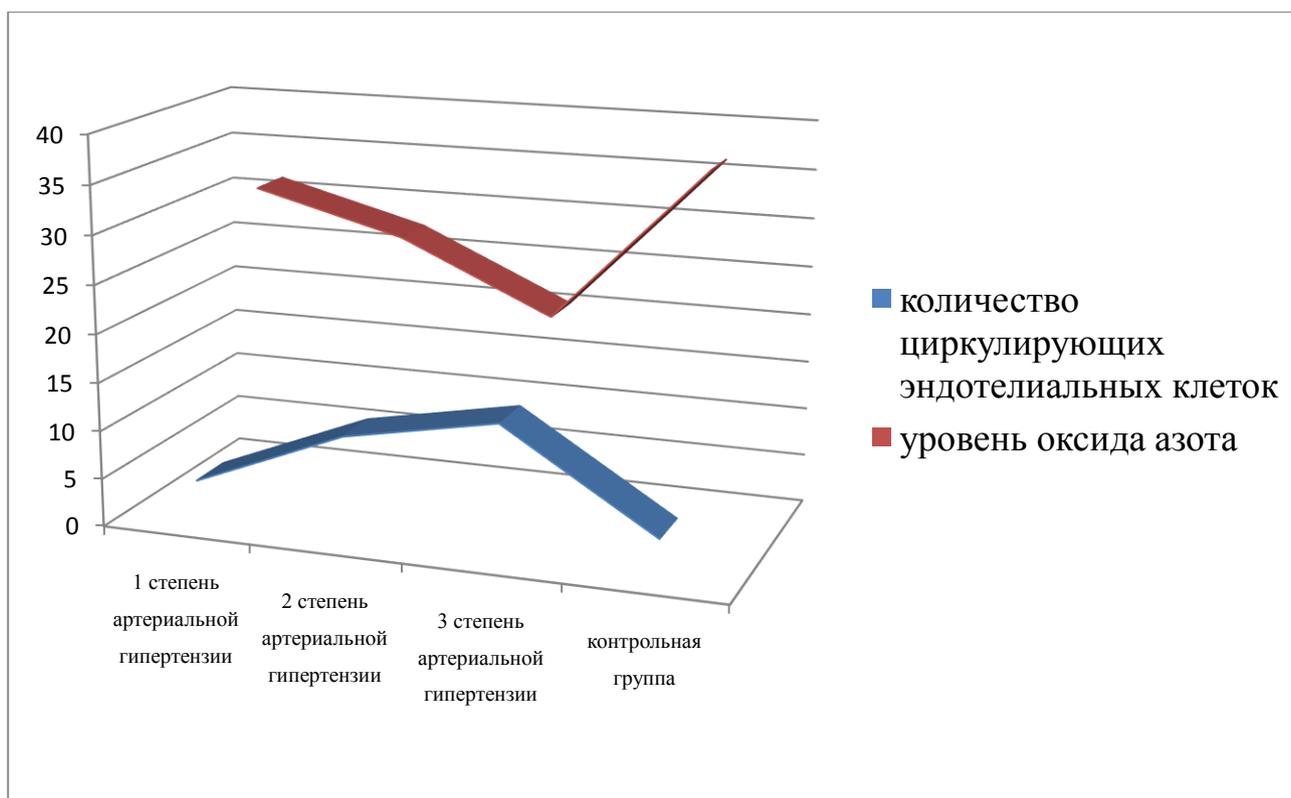
Показатели II группы находились в пределах нормы -  $3,8 \pm 1,4 (10^4/\text{л})$  соответственно. Исходя из полученных данных, можно судить о тенденции к увеличению ЦЭК параллельно с увеличением степени АГ, преимущественно у больных с 3 степенью АГ. Данную тенденцию можно рассматривать как признак эндотелиальной дисфункции, у исследуемых нами больных основной группы.



**Рисунок 9 Корреляционная связь между количеством циркулирующих эндотелиальных клеток и степенью артериальной гипертензии.**

При проведении корреляционного анализа между количеством ЦЭК и степенью АГ были получены следующие данные: при 1-й степени АГ ( $r=0.53$ ,  $p < 0,05$ ); при 2-й степени АГ ( $r=0.57$ ,  $p < 0,001$ ); при 3-й степени АГ ( $r=0.65$ ,  $p < 0,001$ ).

Корреляционный анализ определил положительную корреляционную связь между количеством ЦЭК и уровнем оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) ( $r=0,58$ ,  $p < 0,001$ ). Данный факт подтверждает необходимость сочетания исследуемых показателей в целях диагностики артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе (рис. 10).



**Рисунок 10** Изменения уровня оксида азота относительно количества циркулирующих эндотелиальных клеток у женщин с артериальной гипертензией.

### 3.3. Содержание фактора Виллебранда у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.

Уровень фактора Виллебранда определялся 130 пациенткам основной и контрольной групп. Перед взятием лабораторного материала пациенты были ознакомлены с рекомендациями о правилах поведения перед сдачей лабораторного материала. При определении фактора Виллебранда результаты были следующие (таблица №3.3.):

**Таблица №3.3. Показатели концентрации фактора Виллебранда в сыворотке крови пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

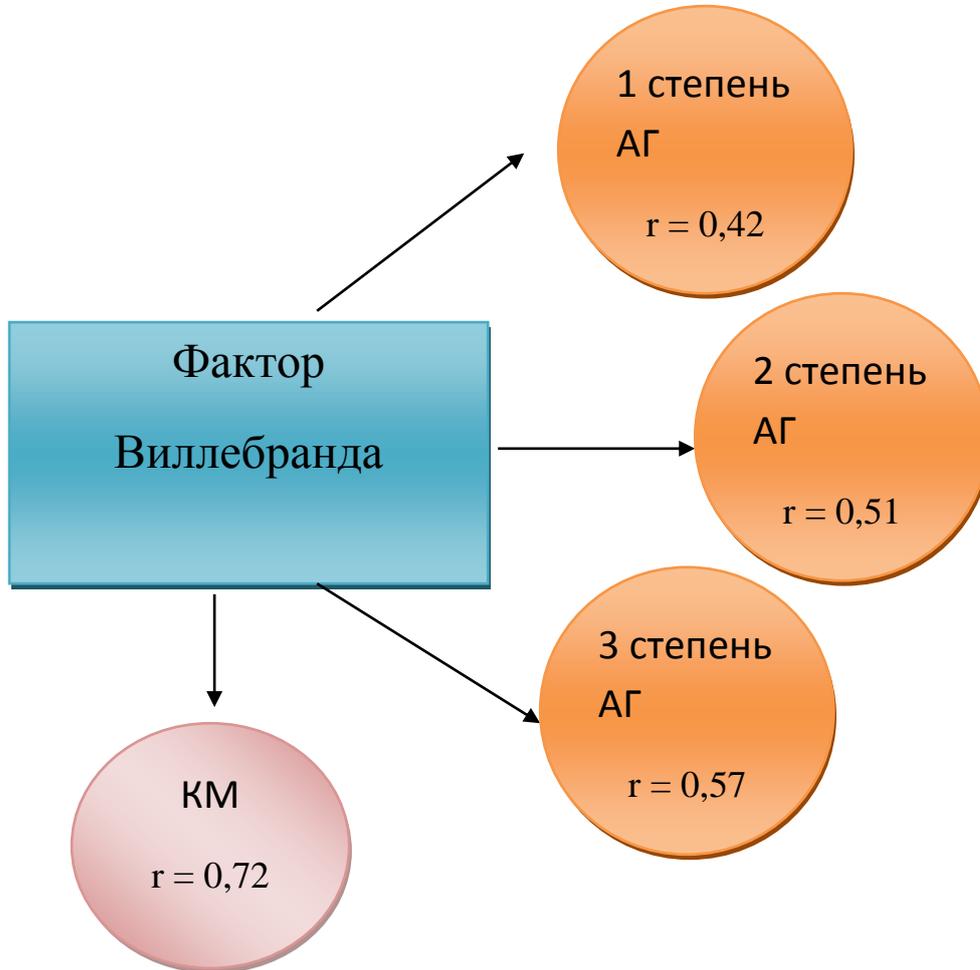
Показатель	I группа			II группа
	1 степень АГ. (n=53)	2 степень АГ. (n=34)	3 степень АГ (n=13)	(n=30)
Фактор Виллебранда %	139,18±4,1***#	156,2±3,4***#	177,2±5,5***#	94,3±6,7

Примечание: \*\* $p < 0,001$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами. #  $p < 0,01$  - степень достоверности различий между больными со 1-й и 2-й и 3-й степенями АГ.

При оценке полученных результатов концентрации фактора Виллебранда было выявлено, что уровень его у пациенток с 1-й степенью АГ достоверно выше показателей пациенток контрольной группы ( $p < 0,001$ ). У пациенток со 2-й степенью АГ уровень фактора Виллебранда достоверно выше показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). У пациенток с 3-й степенью АГ уровень фактора Виллебранда так же достоверно выше показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). При определении достоверности различий между подгруппами было выявлено, что показатели фактора Виллебранда пациенток со 2-й степенью АГ достоверно выше показателей больных с 1-й степенью АГ ( $p < 0,01$ ), а уровень этих факторов у пациенток с 3-й степенью АГ достоверно выше показателей больных со 2-й степенью АГ ( $p < 0,01$ ). Известно, что фактор Виллебранда является не только маркером эндотелиальной дисфункции, но и самостоятельным фактором риска осложнений ССЗ.

Результаты корреляционного анализа показали положительную корреляционную связь между фактором Виллебранда и толщиной КИМ ( $r = 0,72$ ,  $p <$

0,001). Между фактором Виллебранда и степенью АГ так же отмечается положительная корреляционная связь: при 1-й степени АГ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ); при 2-й степени АГ ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ); при 3-й степени АГ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,001$ )



**Рисунок 11** Корреляционная связь между степенью артериальной гипертензии, фактором Виллебранда и толщиной комплекса интима/медиа.

### **3.4. Уровень фибриногена в сыворотке крови у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

Результаты, полученные после определения уровня фибриногена в плазме крови всех исследуемых пациенток, показали увеличение его концентрации вместе с ростом степени АГ. (таблица №3.4.)

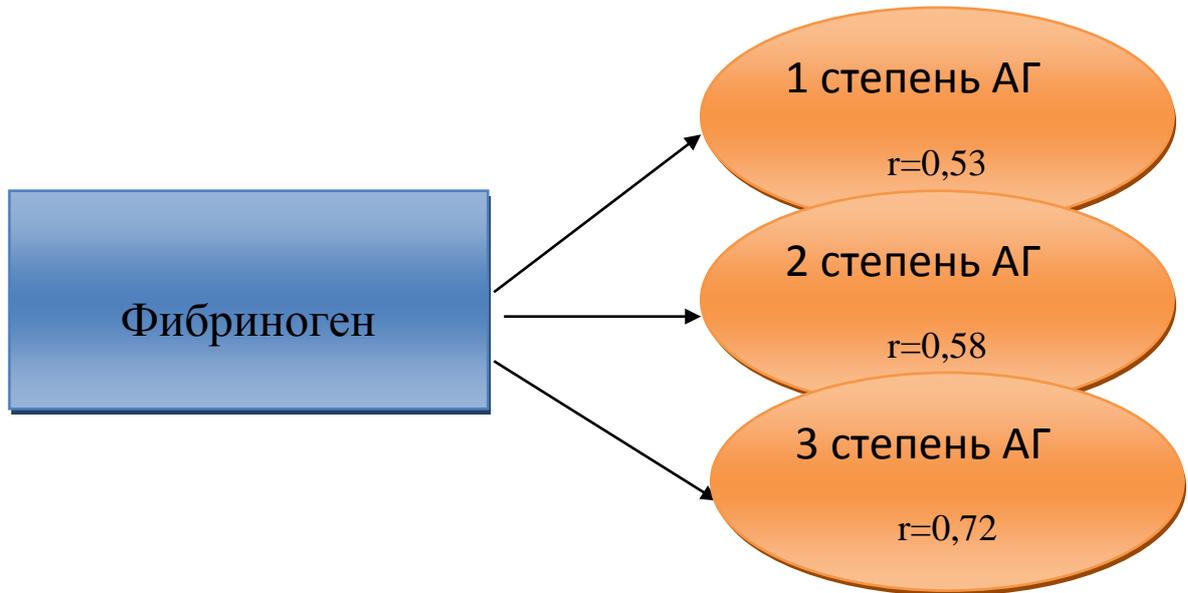
**Таблица №3.4. Показатели уровня фибриногена у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

Показатель	I группа			II группа
	1 степень АГ(n=53)	2 степень АГ(n=34)	3 степень АГ(n=13)	(n=30)
Фибриноген г/л	3,2±0,1*#	3,8±0,6*#	4,2±0,2**#	2,9±0,2

Примечание:\* $p > 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  - степень достоверности различий между контрольной и основной группами. #  $p > 0,05$ - степень достоверности различий между больными со 1-й и 2-й и 3-й степенями АГ.

Достоверность различий уровня фибриногена между основной и контрольной группами у больных с 1 степенью АГ составляет ( $p > 0.1$ ); со 2-й степенью АГ уровень фибриногена ( $p > 0.1$ ); с 3-й степенью АГ уровень фибриногена достоверно выше показателей контрольной группы ( $p < 0.001$ ). При сравнении результатов подгрупп основной группы, показатель  $p > 0,05$ . Как известно, повышение концентрации фибриногена часто является как следствием, так и причиной заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). То есть повышенный уровень фибриногена можно отнести к одному из факторов риска осложнений ССЗ, возможно и превосходство его над остальными факторами.

Корреляционный анализ выявил положительную корреляционную связь между уровнем фибриногена и степенью АГ.



**Рисунок 12 Корреляционная связь уровня фибриногена и степени артериальной гипертензии.**

При 1-й степени АГ ( $r=0,53$ ,  $p<0.05$ ); при 2-й степени АГ ( $r=0,58$ ,  $p<0.001$ ); при 3-й степени АГ ( $r=0,72$ ,  $p<0.001$ ).

### **3.5. Показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с АГ в перименопаузе.**

На сегодняшний день, суточное мониторирование АД, является достаточно информативным методом исследования АД в течение суток. А именно таких его характеристик как изменения суточного ритма, колебания цифр АД за сутки, изменения этих показателей в зависимости от степени АГ, гормонального фона пациенток. Немало важным аспектом изменения показателей СМАД является состояние сосудистого эндотелия [65,219].

#### **3.1.1. Исследование особенностей ритма артериального давления в течении суток у пациенток в период перименопаузы в зависимости от степени АГ.**

Мониторинг АД за сутки проводилось всем пациенткам в количестве 130 человек, входящих в группы исследуемых. Результаты, полученные в ходе проведенного исследования сравнивались с общепринятыми показателями нормы для СМАД, выдвинутых ВОЗ и Международным обществом АГ 1999 год. Как видно из (таблицы №3.1) уровень АД, как в систолу, так и в диастолу у пациенток с АГ 1 степени несколько выше по сравнению с пациентами контрольной группы, как в дневные, так и в ночные часы суток, что свидетельствует о начинающихся нарушениях суточного ритма АД. Что касается таких показателей как СУПСАД, СУПДАД; ВУПСАД, ВУПДАД; степень ночного снижения САД, (%) ,степень ночного снижения ДАД, (%), то их уровень так же превышает показатели таковые у пациенток II группы (  $p < 0,001$ ,  $p > 0,05$ ). (таблица №3.2). Наиболее значительное превышение нормы наблюдалось при исследовании ВУПСАД, ВУПДАД; СНС САД, (%) ,СНС ДАД (%). Рост данных показателей предшествует возможному развитию осложнений течения ССЗ. [65,219,151,153].

**Таблица №3.5. Показатели пациенток с 1 степенью артериальной гипертензии**

Показатель	I группа	II группа
	1 степень АГ. (n=53)	(n=30)
Систолическое АД мм.рт.ст. (день)	135,4±2,2*	128,1±2,4
Диастолическое АД мм.рт.ст. (день)	80,1±1,5 <sup>##</sup>	76,5±3,0
Систолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	115,5±3,8 <sup>##</sup>	110,5±3,2
Диастолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	69,2±5,1 <sup>##</sup>	67,1±5,7
Скорость утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст/ч	11,9±1,6 <sup>##</sup>	10,6±0,8
Скорость утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст/ч	10,2±3,6 <sup>##</sup>	6,4±2,7
Величина утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст	43,0±1,97**	33,2±0,5
Величина утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст	37,21±0,6**	20,4±0,7
Степень ночного снижения САД, %	14,6±4,2 <sup>##</sup>	13,7±0,3
Степень ночного снижения ДАД, %	13,6±2,4 <sup>##</sup>	12,0±0,9

Примечание: :\* p<0,05, <sup>##</sup> p>0,05\*\* p<0,001, <sup>##</sup> p>0,05 - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

**Таблица №3.6. Показатели пациенток со 2 степенью артериальной гипертензии.**

Показатель	I группа	II группа
	2 степень АГ (n=34)	(n=30)
Систолическое АД мм.рт.ст. (день)	162,5±4,5**	128,1±2,4
Диастолическое АД мм.рт.ст. (день)	94,1±3,8 <sup>#</sup>	76,5±3,0
Систолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	127,2±4,7 <sup>#</sup>	110,5±3,2
Диастолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	84,3±4,2 <sup>###</sup>	67,1±5,7
Скорость утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст/ч	16,0±0,6**	10,6±0,8
Скорость утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст/ч	10,8±0,4 <sup>##</sup>	6,4±2,7
Величина утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст	62,1±0,5**	33,2±0,5
Величина утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст	54,5±0,38**	20,4±0,7
Степень ночного снижения САД, %	21,7±4,4***	13,7±0,3
Степень ночного снижения ДАД %	10,4±0,1***	12,0±0,9

Примечание: <sup>#</sup> p<0,01, \*\* p<0,001, <sup>###</sup> p<0,02, \* p<0,05, <sup>##</sup> p>0,05, \*\*\*p=0,1 - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

**Таблица №3.7. Показатели пациенток с 3 степенью артериальной гипертензии.**

Показатель	I группа	II группа
	3 степень АГ (n=13)	(n=30)
Систолическое АД мм.рт.ст. (день)	182,5±3,5**	128,1±2,4
Диастолическое АД мм.рт.ст. (день)	100,0±3,6**	76,5±3,0
Систолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	136,4±4,2**	110,5±3,2
Диастолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	88,1±1,7 <sup>#</sup>	67,1±5,7
Скорость утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст/ч	23,1±0,3**	10,6±0,8
Скорость утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст/ч	12,0±1,9***	6,4±2,7
Величина утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст	72,0±1,6**	33,2±0,5
Величина утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст	56,2±1,4**	20,4±0,7
Степень ночного снижения САД, %	25,2±2,0**	13,7±0,3
Степень ночного снижения ДАД %	11,9±0,5 <sup>##</sup>	12,0±0,9

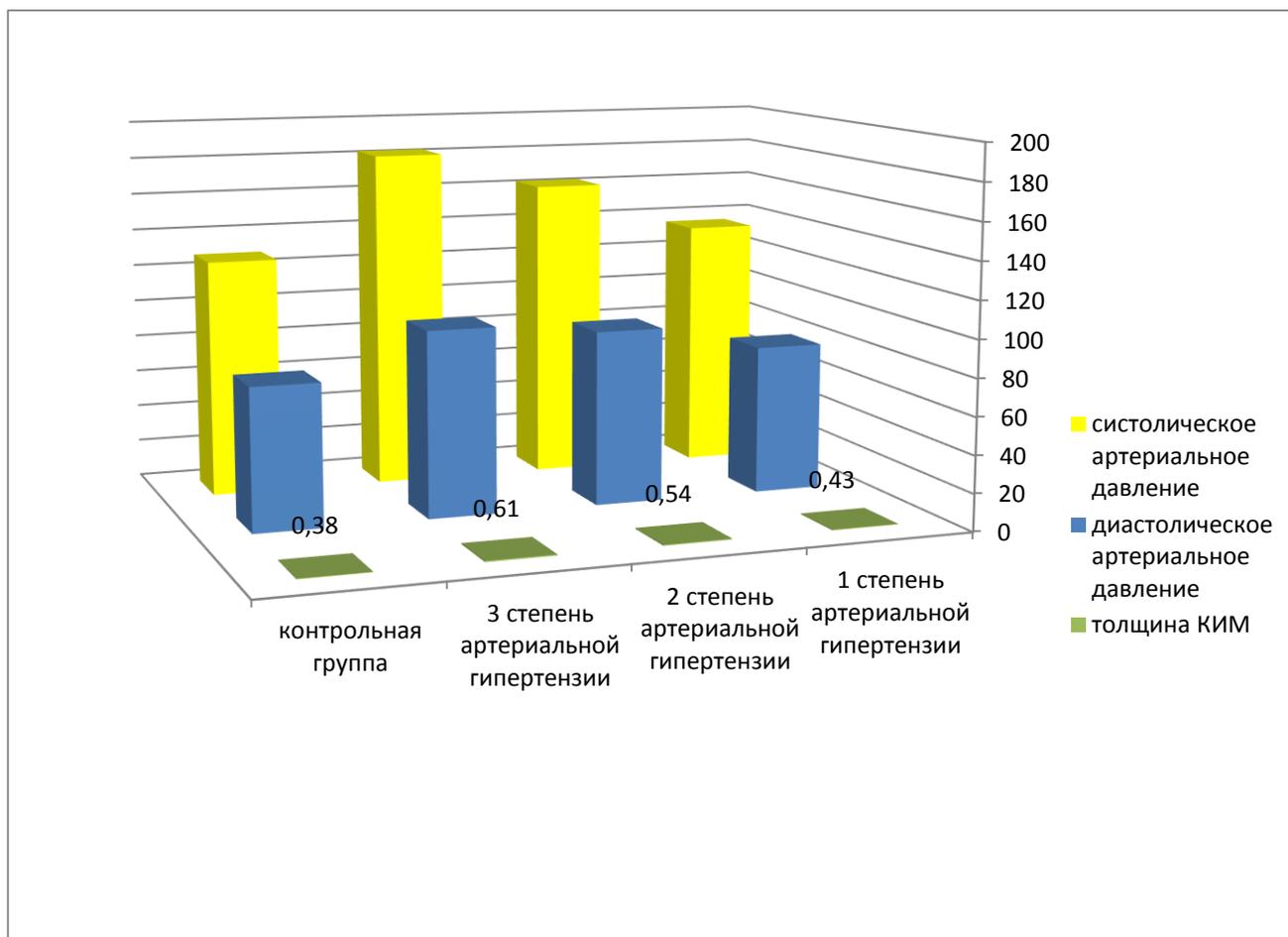
Примечание: <sup>#</sup> p<0,01, \*\* p<0,001, \*\* p<0,001, <sup>##</sup> p>0,05, \*\*\*p=0,1 - степень достоверности различий между основной и контрольной группами.

При сопоставлении показателей пациенток со 2-й степенью АГ и показателей контрольной группы, были выявлены следующие изменения. (Таблица №3.2.). Заметна тенденция к росту САД и ДАД в связи с увеличением степени АГ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,02$ ). Так же отмечается повышение СУПСАД, СУПДАД; ВУПСАД. Более выраженный рост наблюдался при определении величины утреннего подъема диастолического АД, а так же степени ночного снижения САД.

Представленные результаты показывают, что с ростом степени АГ у женщин в перименопаузе увеличивается как систолическое, так и диастолическое АД в сравнении с контрольной группой. Этот факт может свидетельствовать о включении компенсаторной реакции симпатической нервной системы в ответ на снижение женских половых гормонов-эстрогенов и рост ФСГ [271,206,96].

Достоверно возрастает и скорость утреннего подъема АД (СУП САД)  $p < 0,001$  и (СУП ДАД),  $p = 0,1$  от 1 степени к 3-й степени АГ при сравнении с контрольной группой. Величина утреннего подъема систолического и диастолического АД так же с одинаковой достоверностью растет у больных с 1-й - 3-й степенью АГ относительно группы контроля ( $p < 0,001$ ). В то время как при оценке степени ночного снижения АД было определено, что оптимальная степень ночного снижения САД (СНС САД) отмечалась у пациенток контрольной группы, то есть не страдающих АГ и у пациенток с 1-й степенью АГ. У пациенток же со 2-й ( $p = 0,1$ ) и 3-й ( $p < 0,001$ ) степенями АГ достоверно повышалась степень ночного снижения АД «овердипперы». Категория «овердипперы», то есть пациенты с повышенной (СНССАД и СНСДАД), находятся в группе риска по факту миокардиальных и церебральных "катастроф" и повреждения органов-мишеней.

Корреляционный анализ показал положительную корреляционную связь между уровнем САД и ДАД и толщиной КИМ. САД у больных с 1 степенью АГ и КИМ  $r = 0,58$  ( $p < 0,05$ ), 2ст  $r = 0,61$  ( $p < 0,001$ ), 3ст  $r = 0,7$  ( $p = 0,01$ ) (рис. 13).



**Рисунок 13** Отношение толщины комплекса интима/медиа к показателям систолического и диастолического артериального давления.

### **Приводим клинический пример.**

**Больная С-ва Х.Г.**, 1965 года рождения, домохозяйка.

**Диагноз:** Гипертоническая болезнь II, 2 ст.

За медицинской помощью обратилась к участковому терапевту с жалобами: на головные боли, преимущественно в затылочной области, давящего характера, возникающие после стрессовых ситуаций, физических нагрузок; на тяжесть в височном и лобном отделах головы, возникающей в вечернее время суток; на периодические головокружения, сопровождающиеся нарушением зрения в виде

пелены и мелькания мушек перед глазами; на тяжесть в нижних конечностях к концу дня.

**Анамнез заболевания:** Считает себя больной с 2012 года, когда впервые появились головные боли, давящего характера, возникающие преимущественно в вечернее время, после физического перенапряжения, и после волнения. Боли проходили самостоятельно. Цифры АД достигали 160/90 мм.рт.ст., по поводу чего была госпитализирована в КБСОГМА.

Наличие хронических заболеваний отрицает. Из анамнеза жизни: беременностей 3, родов 3. Состояние пременопаузы. Наследственность не отягощена. Из вредных привычек отмечает редкое употребление алкогольных напитков. Максимальные цифры АД 165/90 мм.рт.ст., адаптированное АД составляет 130/80 мм.рт.ст.

**Объективный статус:** Состояние больной удовлетворительное, положение активное. Сознание ясное. На контакт идет легко. Правильного телосложения, конституциональный тип - нормостеник. Рост -165 см, масса тела - 70 кг (ИМТ = 25 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы чистые, бледно-розовой окраски. Эластичность кожи снижена. На щеках румянец.

Область сердца визуально не изменена. Пульс проводится одинаково на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения, составляет 82 уд. в минуту, частота сердечных сокращений 84 удара в минуту. На момент осмотра АД составляло 160/90 мм.рт.ст. Верхушечные толчок определяется в 5-м межреберье на 2 см кнаружи от средне-ключичной линии.

**Границы относительной сердечной тупости:**

Правая граница на 1 см кнаружи от правого края грудины в 4-м межреберье.

Левая граница на 1 см кнаружи от средне-ключичной линии в 5-м межреберье.

Верхняя граница на 1 см кнаружи от левого края грудины.

**Границы абсолютной сердечной тупости:**

Правая граница по левому краю грудины в 4-м межреберье

Левая граница на 3 см кнутри от средне-ключичной линии в 5-м межреберье

Верхняя граница по левой парастернальной линии в 4-м межреберье.

Ширина сосудистого пучка 6 см

Длинник сердца 14 см.

При аускультации отмечается акцент второго тона над аортой.

При аускультации легких определяется везикулярное дыхание, проводится равномерно над всей поверхностью легких.

Живот симметричный во всех отделах, при пальпации безболезненный.

Печень не выступает из-под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову:

1- По правой средне-ключичной линии 9 см

2- По передней срединной линии 8 см

3- По левой реберной дуге 7 см.

### **Результаты лабораторно-инструментального исследования.**

Уровень фибриногена - 4,1 Г/л

Уровень фактора Виллебранда – 152%

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток –  $9 \times 10^4$ /л

Уровень NO – 26 мкмоль/л.

### **Показатели функционального состояния плечевой артерии.**

КИМ - 0,51 мм

d ПА - 3,48

ПСs - 3,37 мм

ПСd - 3,3 мм

Начальная скорость кровотока - 0,62

ПСs - 9,1 %

ПСd - 8,7%

Проба с нитроглицерином в систолу - 16,1

Проба с нитроглицерином в диастолу - 16,5

ОСП - 0,023

### **Особенности ритма артериального давления в течении суток.**

Систолическое АД мм.рт.ст. (день)

165

Диастолическое АД мм.рт.ст. (день)	93
Систолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	125
Диастолическое АД мм.рт.ст. (ночь)	82
Скорость утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст/ч	16,0
Скорость утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст/ч	9,8
Величина утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст	62
Величина утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст	52
Степень ночного снижения САД, %	21
Степень ночного снижения ДАД %	10,0

### **Показатели тревожно-депрессивных расстройств по шкале Hamilton.**

Депрессивные расстройства	11 баллов
Тревожные расстройства	19 баллов

### **Показатели ситуативной и личностной тревожности по Спилбергеру-Ханину(в баллах).**

Ситуативная тревожность - 38
Личностная тревожность - 37

**Больная Ч-ва В.Н.**, 1962 года рождения, домохозяйка.

**Диагноз:** Гипертоническая болезнь III, 3 ст.

Жалобы на головные боли, давящего характера, возникающие после, физических нагрузок; на головокружения, шум в ушах; боли в области сердца колющего характера, возникающие после стрессовых ситуаций.

**Анамнез заболевания:** Считает себя больной с 2010 года, когда впервые появились головные боли, давящего характера, возникающие преимущественно в вечернее время. Повышение АД до 180/ 100 мм.рт.ст. Боли купировались самостоятельно. В этом же году была впервые госпитализирована в КБСОГМА с диагнозом: Гипертоническая болезнь III, 3 степени.

Наличие хронических заболеваний отрицает. Из анамнеза жизни: беременностей 2, родов 2. Состояние перименопаузы. Наследственность отягощена с обеих сторон по гипертонической болезни. Вредные привычки отрицает. Максимальные цифры АД 190/100 мм.рт.ст., адаптированное АД составляет 140/80-85 мм.рт.ст.

**Объективный статус:** Состояние больной средней тяжести, положение активное. Сознание ясное. На контакт идет легко. Правильного телосложения, конституциональный тип - гиперстеник. Рост -163 см, масса тела - 90 кг (ИМТ = 33 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы бледно-розовой окраски, на коже передней и задней поверхности грудной клетки большое количество гемангиом, на коже нижних конечностей - пигментация. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, особенно в области живота. Эластичность кожи снижена. На щеках румянец.

Область сердца визуально не изменена. Пульс проводится одинаково на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения, составляет 80 уд. в минуту, частота сердечных сокращений 84 удара в минуту, ритм правильный. На момент осмотра АД составляло 150/90 мм.рт.ст. Верхушечные толчок определяется в 5-м межреберье на 2 см кнаружи от средне-ключичной линии 1,5x1,5.

**Границы относительной сердечной тупости:**

Правая граница на 1 см кнаружи от правого края грудины в 4-м межреберье.

Левая граница на 1 см кнаружи от средне-ключичной линии в 5-м межреберье.

Верхняя граница на 1 см кнаружи от левого края грудины 3 межреберье.

**Границы абсолютной сердечной тупости:**

Правая граница по левому краю грудины в 4-м межреберье

Левая граница на 1 см кнутри от средне-ключичной линии в 5-м межреберье

Верхняя граница по левой парастернальной линии в 4-м межреберье.

Ширина сосудистого пучка 6 см

Длинник сердца 14 см.

Тоны приглушены, I тон на верхушке сердца ослаблен, акцент II тона над аортой.

При аускультации легких определяется везикулярное дыхание, проводится равномерно над всей поверхностью легких. ЧДД - 18 в мин.

Живот симметричный во всех отделах, при пальпации безболезненный.

Печень не выступает из-под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову:

1- По правой средне-ключичной линии 9 см

2- По передней срединной линии 8 см

3- По левой реберной дуге 7 см.

### **Результаты лабораторно-инструментального исследования.**

Уровень фибриногена - 4,5 г/л

Уровень фактора Виллебранда - 170%

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток -  $11 \times 10^4$ /л

Уровень NO - 20 мкмоль/л.

### **Показатели функционального состояния плечевой артерии.**

КИМ - 0,59 мм

d ПА - 3,8

ПСs - 3,7 мм

ПСd - 3,8 мм

Начальная скорость кровотока - 0,60

ПСs - 7,1 %

ПСd - 5,4%

Проба с нитроглицерином в систолу - 13,0

Проба с нитроглицерином в диастолу - 14,5

ОСП - 0,026

### **Особенности ритма артериального давления в течении суток.**

Систолическое АД мм.рт.ст. (день) 175

Диастолическое АД мм.рт.ст. (день) 98

Систолическое АД мм.рт.ст. (ночь) 130

Диастолическое АД мм.рт.ст. (ночь) 85

Скорость утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст/ч 21,0

Скорость утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст/ч	12,0
Величина утреннего подъема систолического АД мм.рт.ст	72
Величина утреннего подъема диастолического АД мм.рт.ст	54
Степень ночного снижения САД %	25
Степень ночного снижения ДАД %	11,0

### **Показатели тревожно-депрессивных расстройств по шкале Hamilton.**

Депрессивные расстройства	22 балла
Тревожные расстройства	21 балл

### **Показатели ситуативной и личностной тревожности по Спилбергеру-Ханину (в баллах).**

Ситуативная тревожность - 48

Личностная тревожность - 49

При ультразвуковом исследовании плечевой артерии у выше перечисленных пациенток отмечается: нарастание толщины комплекса интима/медиа; увеличение диаметра плечевой артерии, и ее просвета; снижение показателей потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу; снижение показателей при проведении проб с нитроглицерином; снижение относительного систолического прироста, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. У обеих пациенток отмечается снижение уровня NO, и увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток. Выявлено увеличение уровня фактор Виллебранда и фибриногена, а так же нарушение суточного ритма артериального давления. Такие изменения данных показателей свидетельствуют в пользу эндотелиальной дисфункции и выступают в роли факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациенток в перименопаузе с артериальной гипертензией. Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определения уровней

личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина показали нарастание показателей.

Пациентки проконсультированы терапевтом и гинекологом. Даны рекомендации по коррекции артериального давления и гормонального статуса женщин.

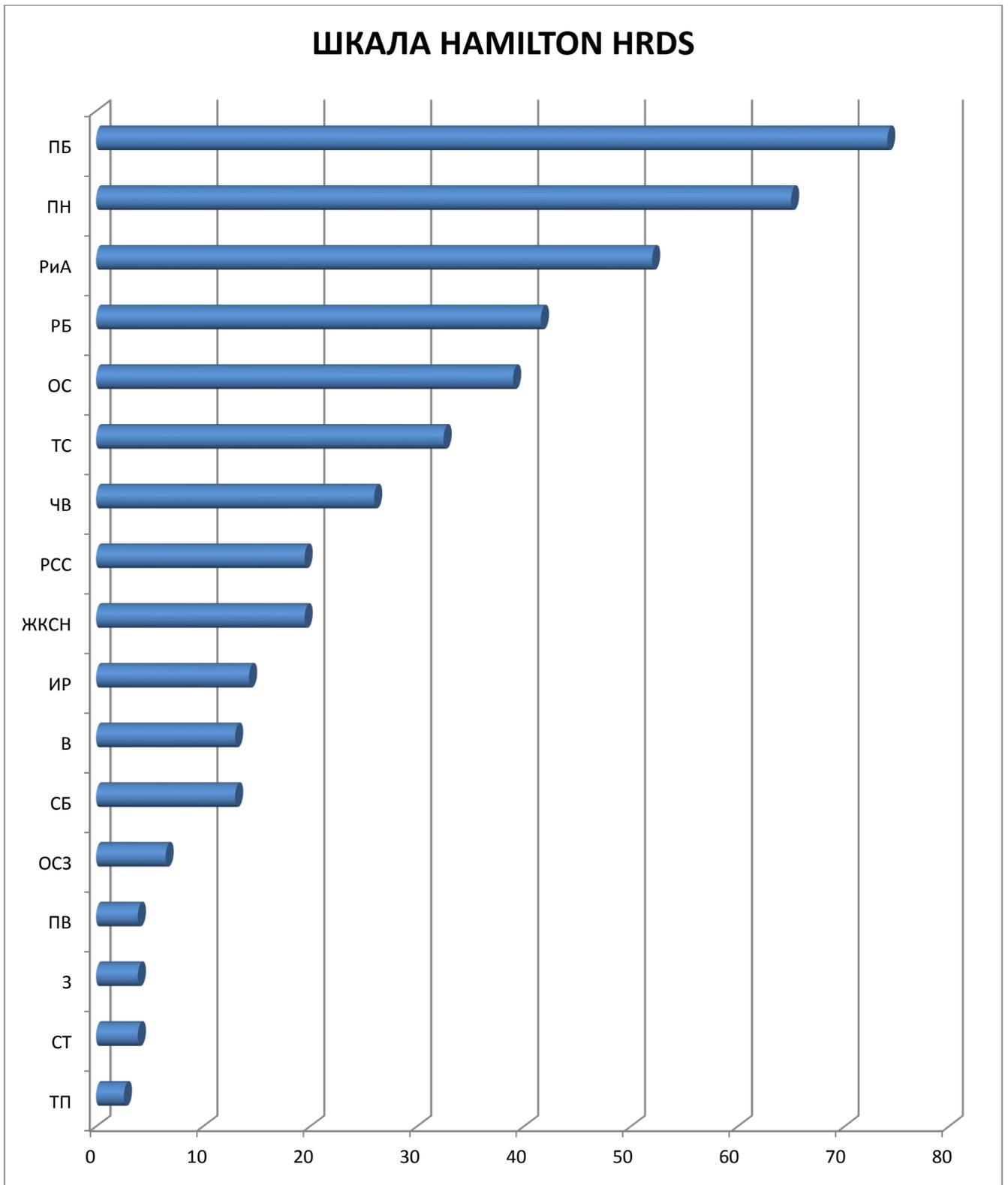
### **3.6. Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton с 4-х балльной оценкой.**

HRDS достаточно объективно отражает выраженность депрессивных расстройств у пациентов, а так же динамику этих расстройств, в том числе и после проведенной терапии. Тест Hamilton, отражающий депрессивные расстройства входит в «золотой стандарт» исследований пациентов в психиатрической практике. Данный вид тестирования проводился всем пациенткам основной и контрольной группы.

Шкала депрессии Hamilton включает пункты: пониженное настроение (ПН) который отражает переживания печали, безнадежности, собственной беспомощности - 5 вопросов; чувство вины (ЧВ) - размышления о прошлых ошибках, о бредовой идее виновности и т.д. включает 5 вопросов; суицидальные тенденции (СТ) - желание смерти, мысли о потере смысла жизни включает 5 вопросов; ранняя бессонница (РБ) проявляющаяся затруднением засыпания - 3 вопроса; средняя бессонница (СБ) отражает частые пробуждения в течение ночи, включает 3 вопроса; и поздняя бессонница (ПБ) проявлением которой является раннее пробуждение 3 вопроса; изменения работоспособности и активности (РиА) отражает трудовую активность и продуктивность совершаемой работы, потеря интересов - 5 вопросов; возбуждение (В) 5 вопросов и заторможенность (З) - 5 вопросов; психическая тревога (ТП) - отражает беспокойства без повода - 5 вопросов и соматическая тревога (ТС) - сухость во рту, метеоризм, диарея, боли в желудке, диспепсия, сердцебиение, головные боли; задержки дыхания, одышка; частое мочеиспускание, повышенная потливость - 5

вопросов; расстройства желудочно-кишечной системы (ЖКСН) проявляются болями, потерей аппетита - 3 вопроса; общие соматические симптомы (ОС) - отражает общую усталость, мышечные боли - 3 вопроса; сексуальные расстройства (РСС) отражает изменения сексуального влечения 3 вопроса; ипохондрия (ИР) - часты мольбы о помощи, повышенный интерес к своей персоне - 5 вопросов; снижение веса (ПВ) - 5 вопросов, отношение к своему заболеванию (ОСЗ) - осознание или отсутствие осознания своего заболевания, - 3 вопроса.

Исходя из пунктов опросника, нами была определена частота встречаемости тех или иных симптомов, отражающих степень депрессивных расстройств у пациенток обеих исследуемых групп (рисунок 14).



**Рисунок 14 Частота встречаемости основных симптомов шкалы депрессии Hamilton у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

В результате было выявлено, что наиболее часто, среди женщин в перименопаузе, встречались следующие симптомы: ПБ встречалась у 74,1% пациен-

ток, ПН встречалось у 65% обследуемых женщин, РиА - наблюдалась у 52% обследуемых, РБ - встречалась у 41,6% пациенток, ОС - у 39% обследуемых, ТС - встречалась у 32,5% пациенток, ЧВ - у 26% обследуемых. Остальные симптомы так же встречались у обследуемых пациенток, но частота их встречаемости составляла < 20%. Полученные данные показывают, что у женщин в перименопаузе преобладают поздняя бессонница, то есть раннее пробуждение, понижение настроения, снижение работоспособности, так же достаточно часто встречались и общесоматические симптомы. Совокупность этих симптомов и является проявлением депрессии, у обследуемых пациенток, повышающей риск соматических осложнений.

### **Шкала тревоги Hamilton**

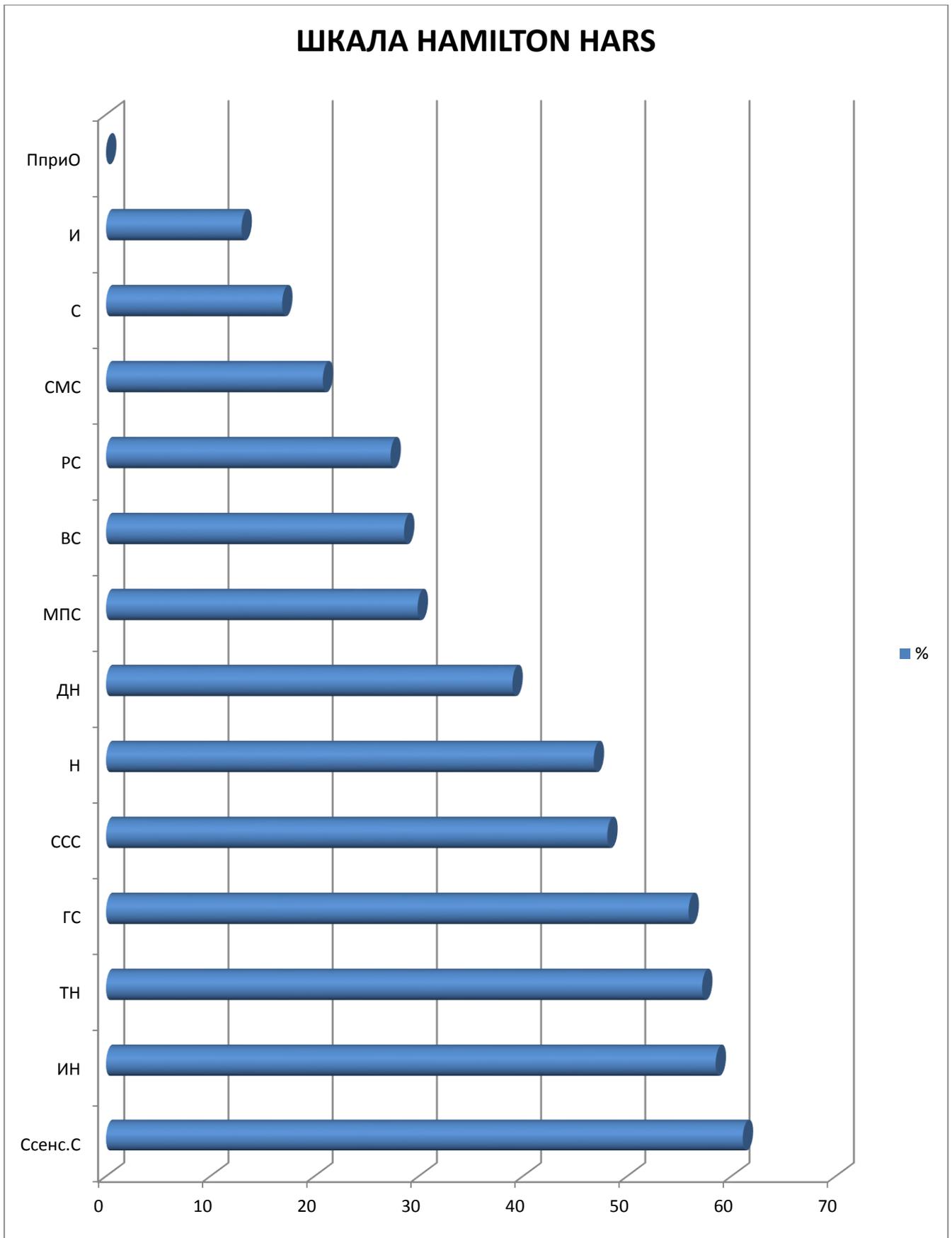
Тестирование по шкале тревоги Hamilton проводилось 100 пациенткам основной группы и 30 здоровым женщинам контрольной группы. Данная шкала включает перечень вопросов, не имеющих вариантов, в отличие от шкалы депрессии.

В бланк опросника входят следующие вопросы: тревожное настроение (ТН) - отражающее раздражительность, тревожные опасения; напряжение (Н) - отражает такие симптомы как плаксивость, скованность, вздрагивания; страхи (С) - толпы, различного вида транспорта, незнакомых людей, страх остаться в одиночестве; инсомния (И) - отражает чувство слабости во время пробуждения, бессонница, чувство разбитости после сна; нарушения интеллекта (ИН) - рассеянность, снижение памяти, невозможность сконцентрироваться; депрессивное настроение (ДН) - проявляется в виде частые перемены настроения, плохой сон, неудовлетворенность работой, привычными занятиями; соматические мышечные симптомы (СМС) - различные виды мышечных судорог, гипертонус, бруксизм, болезненность в мышцах; соматические сенсорные симптомы (СсенсС) - основные проявления - наличие приливов, шума в ушах, изменения зрения; сердечно-сосудистые симптомы (ССС) - одышка, тахикардия, боли в грудной клетке; респираторные симптомы (РС) - так же проявляются одышкой, чув-

ством давление в грудной клетке; гастроинтестинальные симптомы (ГС) - отражают, изжогу, чувство переполненного желудка, урчание в животе, смена запоров и поносов, потеря в весе; мочеполовые симптомы (МПС) - включают дизурические расстройства, меноррагии, снижение полового влечения; вегетативные симптомы (ВС) - отражают гиперемию, бледность кожи лица, обильное потоотделение, головные боли. А так же последний пункт, отражающий поведенческие реакции: частое сглатывание слюны, жестикуляция, частое напряжение мимических мышц (рис. 15).

Нами была так же выявлена частота встречаемости симптомов из шкалы тревоги Hamilton у пациенток с АГ в перименопаузе (рисунок 3). С.сенс С были выявлены у 61,1% пациенток, нарушения интеллекта встречались у 58,5% обследуемых женщин, ТН - встречалось у 57,2% пациенток, ГС - наблюдались у 55,9% женщин, ССС - проявлялись у 48,1% пациенток; депрессивное настроение встречалось у 39% обследуемых женщин, а мочеполовые расстройства наблюдались у 29,9% женщин. Вегетативная симптоматика встречалась у 28,6% обследуемых женщин, респираторные симптомы наблюдались в 27,3% случаев, остальные симптомы составляли менее 20%.

Исходя из полученных результатов тестирования, можно сделать вывод о том, что преобладающими проявлениями тревожности у женщин с АГ в перименопаузе являются приливы, шум в ушах, нарушения концентрации внимания, ухудшение памяти, тахикардия в сочетании с депрессивным настроением, расстройства в сексуальной сфере.



**Рисунок 15 Частота встречаемости основных симптомов шкалы тревоги Hamilton у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

Данная симптоматика, по результатам опроса пациенток, впервые стала проявляться со вступлением их в новый период жизни женщины - перименопаузу. Подтверждением этого факта являлось повышение уровня ФСГ и снижение уровня эстрогенов.

Для оценки уровня тревожно депрессивных расстройств по шкале Hamilton в баллах у пациенток с АГ в перименопаузе представлена таблица №3.7.

**Таблица №3.7. Показатели тревожно-депрессивных расстройств по шкале Hamilton у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе.**

Показатель (в баллах)	I группа			II группа
	1 ст АГ. (n=53)	2 ст АГ. (n=34)	3 ст АГ (n=13)	(n=30)
Депрессивные расстройства	5,4±2,7*	11,3±3,1 <sup>#</sup>	23,2±4,9**	1,4±0,8
Тревожные расстройства	12,6±4,7*	19,7±3,2 <sup>#</sup>	23,1±1,8**	7,2±3,5

Примечание: \* $p > 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ; <sup>#</sup> $p < 0,01$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами

В результате проведенного тестирования пациенток основной и контрольной групп было выявлено, что в большей степени депрессивные и тревожные расстройства встречались у пациенток со 2-й ( $p < 0,01$ ) и 3-й ( $p < 0,001$ ) степенями АГ, относительно пациенток входящих в контрольную группу. Проведенный корреляционный анализ между уровнем депрессивных расстройств по шкале Hamilton и степенью АГ, показал, что у пациенток с 1-й степенью АГ

$r=0,2$ , ( $p<0,001$ ) у пациенток со 2-й степенью АГ  $r=0,37$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,57$ , ( $p<0,001$ ). Корреляционный анализ между уровнем тревожных расстройств по шкале Hamilton и степенью АГ, показал, что у пациенток с 1-й степенью АГ  $r=0,4$ , ( $p<0,001$ ) у пациенток со 2-й степенью АГ  $r=0,47$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,53$ , ( $p<0,001$ ).

Показатели уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина (в баллах).

Шкала личностной и ситуационной тревожности Спилбергера относится к разряду уникальных методик, позволяющая независимо друг от друга исследовать тревожность как самостоятельное состояние индивида, а так же как свойство личности [13,5,57]. По сути, тревожность является проявлением неадекватной реакции человека на окружающую его реальность, которая воспринимается им как опасность. Тревожное состояние вынуждает пациентов воспринимать жизненные обстоятельства, абсолютно безопасные для них, как реальную угрозу. Модификация шкалы Спилбергера в России была адаптирована Ханиным Ю.Л. в 1976 году [3,96].

Основные проявления личностной и ситуационной тревожности определяются чрезмерной нервозностью, напряженностью, суетливостью, негативными эмоциями в ответ на стресс [4,165]. При этом эмоциональный ответ может быть непредсказуемым, разным, при каждой новой стрессовой ситуации. Изменения интенсивности и степени личностной и ситуационной тревожности так же зависит от сопутствующей патологии (таблица 3.8), течение которой может вскоре усугубиться [4,94].

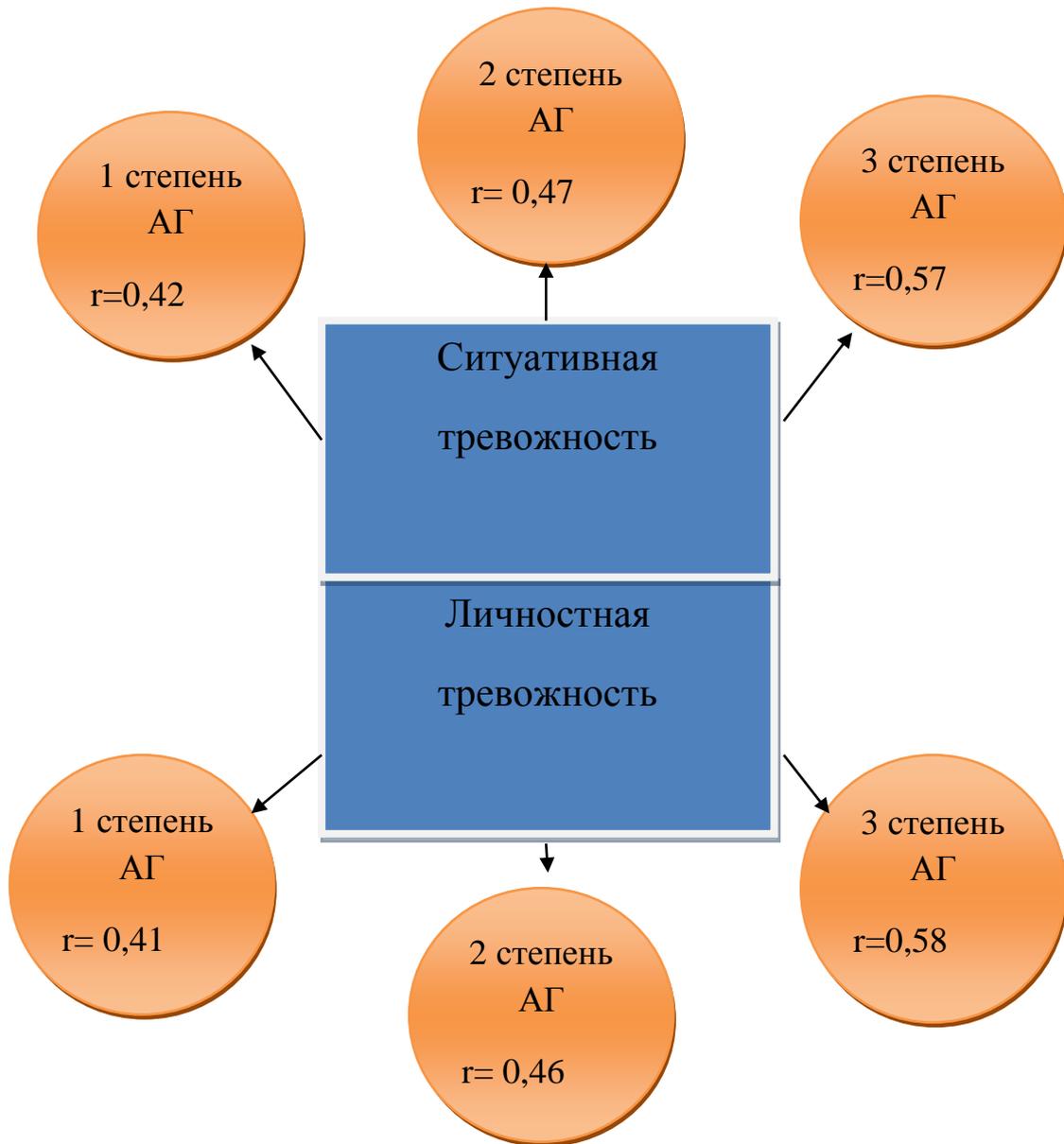
**Таблица 3.8. Показатели ситуативной и личностной тревожности по Спилбергеру-Ханину(в баллах).**

Показатель	I группа			II группа
	1 степень АГ. (n=53)	2 степень АГ. (n=34)	3 степень АГ (n=13)	(n=30)
Ситуативная тревожность	36,2±3,4**	39,2±5,1**	49,4±4,6 <sup>#</sup>	25,7±3,6
Личностная тревожность	36,4±3,7**	37,4±4,7*	50,2±5,1 <sup>#</sup>	27,3±2,8

Примечание:\*\* $p < 0,05$ , \* $p = 0,1$ ; <sup>#</sup> $p < 0,001$  - степень достоверности различий между основной и контрольной группами

Как видно из таблицы 3.9. показатели ситуативной тревожности отражают ее высокий порог, в особенности у пациенток со 2-й и 3-й степенью АГ ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ), в сравнении с контрольной группой, что настораживает в отношении уже имеющихся и грядущих эмоциональных срывов, возможно являющихся проявлением тяжелой психосоматической патологии.

Изменения показателей личностной тревожности прямо коррелируют со степенью АГ ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,1$ ;  $p < 0,001$ ). Было выявлено, что личностная тревожность у пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе достигала предельно высоких цифр, что позволяет отнести данную категорию пациенток к группе риска по психосоматическим заболеваниям и их осложнениям.



**Рисунок 16** Корреляционная зависимость степени артериальной гипертензии и уровня личностной и ситуационной тревожности.

Корреляционный анализ, проведенный между уровнем личностной тревожности и степенью АГ выявил положительную корреляционную связь у пациенток с 1-й степенью АГ  $r=0,41$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток со 2-й степенью АГ  $r=0,46$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,58$ , ( $p<0,001$ ). Корреляционный анализ, проведенный между уровнем ситуативной тревожности и степенью АГ выявил положительную корреляционную связь у пациенток с 1-й сте-

пенью АГ  $r= 0,42$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток со 2-й степенью АГ  $r= 0,47$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,57$ , ( $p<0,001$ ).

## ГЛАВА 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Артериальная гипертензия на сегодняшний день одно из самых обсуждаемых в научном мире заболеваний кардиологии, при этом актуальность данной проблемы поддерживается во всем мире [165,137]. Существует множество патогенетических гипотез развития АГ, но особое место занимает теория гормонального дисбаланса в женской популяции [223,248]. Снижение уровня женских половых гормонов приводит к наступлению гемодинамических нарушений, раннему развитию ССЗ и их осложнений [71,79,261].

Необходимость изучения данной проблемы подтверждается тем фактом, что количество женщин среднего возраста по всему миру превышает 470 млн человек [156,129]. Перестройка гормонального статуса женщин приводит к нарушениям во всех системах организма. Не является исключением и сосудистый эндотелий. Одним из факторов риска нарушения его функции является дефицит женских половых гормонов [213,264,231,127]. Перименопауза представляет тот период жизни женщины, когда происходит постепенное снижение уровня эстрогенов, и замещение их андрогенами [231,284]. Существует множество исследований доказывающих преимущество женской популяции над мужской как таковой, в отношении ССЗ в доперименопаузальный период. Однако после вступления в перименопаузу данное превосходство нивелируется [156,7].

Нарушение функции эндотелия сопровождается патологическим выбросом эндотелина, снижением простациклина, ( $\text{NO}_x$ ) и его метаболитов. Принимая во внимание тот факт, что оксид азота обладает мощным вазодилатирующим эффектом, снижение его уровня приводит к повышению АД [116,213,240]. А именно нарушение равновесия между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами приводит к эндотелиальной дисфункции. Защитная функция эндотелия становится уязвимой, когда превалируют вазоконстрикторы [132,156]. Происходит активный выброс показателей гемостаза: фибриногена, фактора Виллебранда, оксида азота, тромбксана А<sub>2</sub>, простацик-

лина, что по сути и есть проявление эндотелиальной дисфункции. В ответ на снижение уровня оксида азота происходит выброс ET-1, нарушается его элиминация [223,148,52]. Данные изменения сосудистой стенки лежат в основе патогенетической теории развития АГ, по мнению большинства ученых [148,252]. Более того, нарушение функции эндотелия находится в прямой зависимости от имеющихся заболеваний сосудистой системы, их длительности, от гормонального статуса [254,272]. Эти данные свидетельствуют о представлении эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии. Особый интерес вызывает механизм дисфункции эндотелия, у женщин в перименопаузе, ведущий к АГ [254,231,272]. Одним из современных методов исследования сосудистой стенки, ее структуры, является ультразвуковое исследование ПА. Один из параметров данного исследования - КИМ, играет не последнюю роль в диагностике эндотелиальной дисфункции, а утолщение КИМ может являться причиной осложнений ССЗ [65,219].

Изложенные факты определили цель исследования, а именно комплексное исследование сосудистого эндотелия, функционального состояния некоторых показателей системного гемостаза, микроциркуляции у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе; определение их взаимосвязей для оптимизации мероприятий по ранней диагностике.

Было обследовано 130 пациенток в возрасте 45-53 лет в перименопаузе. Из них 100 женщин, страдающих АГ, были включены в основную группу с учетом степени АГ, которая выставлялась на основании классификации ВОЗ/МОАГ 1999 года.

Пациентки с 1 степенью АГ составили 53% обследуемых, со 2-й степенью АГ - 34% обследуемых, с 3-й степенью АГ 13% пациенток. В контрольную группу вошли пациентки, не страдающие АГ, но сопоставимы с основной группой по ИМТ и по гормональному статусу. Отбор пациенток проводился с учетом критериев исключения: симптоматические гипертензии, заместительная гормональная терапия, онкологические заболевания.

По результатам ультразвукового и доплерографического исследования ПА у 5% пациенток с АГ в перименопаузе наблюдались структурные изменения сосудистой стенки, была нарушена визуализация отдельных ее слоев. Толщина КИМ увеличивалась в зависимости от степени АГ и составляла  $M \pm m = 0,43 \pm 0,02 - 0,61 \pm 0,01$  мм против показателя контрольной группы  $0,38 \pm 0,1$  мм. При этом наибольший показатель отмечался у пациенток с 3-й степенью АГ. Диаметр ПА так же нарастал с увеличением степени АГ, и превышал показатели контрольной группы.  $M \pm m = 3,66 \pm 0,05 - 4,0 \pm 0,02$  против показателя контрольной группы  $3,67 \pm 0,05$ . Рост показателей диаметра ПА находился в прямой зависимости от степени АГ. При проведении корреляционного анализа между диаметром ПА и уровнем оксида азота и его метаболитов, была выявлена положительная корреляционная связь ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем ЦЭК ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,001$ ). ПСs (мм) – просвет ПА в систолу  $3,3 \pm 0,01 - 3,9 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ) и ПСd (мм) - просвет ПА в диастолу  $3,2 \pm 0,01 - 3,8 \pm 0,02$ . ( $p < 0,02$   $p < 0,001$ ). В большей степени просвет ПА увеличивался у пациенток с 3-й степенью АГ в сравнении с контрольной группой.

Начальная скорость кровотока уменьшалась с нарастание степени АГ  $0,69 \pm 0,01 - 0,59 \pm 0,03$  в сравнении с показателями контрольной группы  $0,68 \pm 0,01$ . Максимально достоверное снижение показателя начальной скорости кровотока наблюдался у пациенток с 3-й степенью АГ ( $p < 0,02$ ).

Достоверно сниженные значения потокзависимой вазодилатации в систолу наблюдалась у пациенток со 2-й ( $9,25 \pm 0,4$ ,  $p < 0,001$ ) и 3-й степенью АГ ( $6,34 \pm 0,7$ ) против показателя контрольной группы ( $12,41 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ). Потокзависимая вазодилатация в диастолу так же снижалась к 3-й степени АГ. %ПСd =  $13,0 \pm 1,97 - 5,43 \pm 1,4$  ( $p < 0,001$ ), в сравнении с показателями контрольной группы, изменение которых в систолу варьировало от 6% до 18%. В диастолу варьировало от 6% до 20%, что входило в понятие нормы. Максимальные значения сосудистой дилатации у 63% пациенток наблюдались через 15 секунд после снятия манжеты, при этом полученные значения превышают 10%. У 30% пациенток через 45 секунд после снятия манжеты наблюдалась максимальная

дилатация сосуда, а значения, полученные в результате, были менее 10%. Также отмечалась группа пациенток (7%), у которых дилатация сосуда не наступала. Снижение потокзависимой вазодилатации в систолу и диастолу, а так же отсутствие изменения потокзависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, является свидетельством сосудистого спазма. При проведении корреляционного анализа между уровнем оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) и его метаболитов и потокзависимой вазодилатацией наблюдалась отрицательная корреляционная связь ( $r = -0.41$ ,  $p < 0,05$ ), а так же положительная корреляционная связь наблюдалась между КИМ и уровнем фактора Виллебранда пациенток с АГ в перименопаузе ( $r = 0.72$ ,  $p < 0,001$ ).

При проведении проб с нитроглицерином было отмечено достоверное снижение показателей относительно контрольной группы ( $18,0 \pm 0,39 - 13,1 \pm 1,4$ ,  $p < 0,02$ ). Наибольшая достоверность отличий наблюдалась у пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе. Показатели ОСП с высокой достоверностью снижались от показателей пациенток с 1-й к показателям пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе ( $0,031 \pm 0,0005 - 0,026 \pm 0,0004$ ,  $p < 0,001$ ).

Исходя из полученных данных, можно заключить, что нарастание толщины КИМ; увеличение диаметра ПА; снижение показателей потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу; снижение показателей при проведении проб с нитроглицерином; снижение ОСП у пациенток основной группы относительно показателей контрольной группы, коррелируют со степенью АГ. Максимально достоверные отличия показателей функции сосудистого эндотелия относительно контрольной группы отмечались у пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе. Возможно, полученные в ходе исследований результаты свидетельствуют о наличии выраженного гормонального дисбаланса, в частности о снижении защитного действия эстрогенных рецепторов, находящихся в сосудистой стенке пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе.

Содержание уровня ( $\text{NO}_x$ ) и его метаболитов определялось у всех обследуемых женщин основной и контрольной групп. Уровень оксида азота прогрессивно снижался в зависимости от степени АГ. Так начиная с 1-й степени АГ,

уже происходит достоверное снижение показателя оксида азота относительно контрольной группы ( $31,41 \pm 1,6$  и  $36,4 \pm 2,1$ ,  $p=0,1$ ), показатели пациенток со 2-й степенью АГ так же достоверно снижены относительно показателей контрольной группы ( $27,32 \pm 0,6$  и  $36,4 \pm 2,1$ ,  $p < 0,001$ ). Однако максимальное снижение показателя оксида азота и его метаболитов отмечалось у пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе ( $20,3 \pm 1,2$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные данные показывают, что прогрессирующее снижение уровня метаболитов оксида азота находится в прямой связи с ростом степени АГ. Проведенный корреляционный анализ выявил связь между уровнем NO и степенью АГ с 1-й степенью АГ ( $r=0.54$ ,  $p < 0.001$ ); со 2-й степенью АГ ( $r=0.67$ ,  $p < 0.001$ ); с 3-й степенью АГ ( $r=0.71$ ,  $p < 0.001$ ), и ЦЭК ( $r=0,58$ ,  $p < 0,001$ ).

Прогрессирующее снижение уровня NO и его метаболитов у пациенток с АГ в перименопаузе, свидетельствует о эндотелийзависимой вазоконстрикции, что впоследствии способствует повышению АД и повышает риск сердечно-сосудистой патологии, и коронарных осложнений.

Количество ЦЭК определялось у 100 пациенток основной и 30 пациенток контрольной группы. Полученные результаты показали, что начиная с 1-й степени АГ, происходит рост количества ЦЭК  $4,23 \pm 1,7(10^4/\text{л})$  против контрольной группы  $3,8 \pm 1,4(10^4/\text{л})$ , ( $p > 0.05$ ). У пациенток со 2-й степенью АГ наблюдается достоверный рост количества ЦЭК  $10,6 \pm 0,7(10^4/\text{л})$  против  $3,8 \pm 1,4(10^4/\text{л})$  контрольной группы ( $p < 0.001$ ). Максимальная достоверность различий наблюдалась у пациенток с 3-й степенью АГ и контрольной группой  $13,6 \pm 0,87(10^4/\text{л})$ , ( $p < 0.001$ ).

Полученные результаты показывают зависимость роста количества ЦЭК от степени АГ. Максимальное количество ЦЭК наблюдается у пациенток с 3-й степенью АГ. Проведенный корреляционный анализ выявил положительную корреляционную связь между количеством ЦЭК и степенью АГ были получены следующие данные: при 1-й степени АГ ( $r=0.53$ ,  $p < 0,05$ ); при 2-й степени АГ ( $r=0.57$ ,  $p < 0,001$ ); при 3-й степени АГ ( $r=0.65$ ,  $p < 0,001$ ).

Так как высокий уровень ЦЭК является маркером эндотелиальной дисфункции, а по результатам исследований самое большое количество ЦЭК выявлено у пациенток с 3-й степенью АГ в перименопаузе, то этот факт свидетельствует в пользу высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений именно у данной категории больных.

Содержание уровня фактора Виллебранда определялось 130 пациенткам основной и контрольной групп. Полученные результаты выявили увеличение концентрации фактора Виллебранда уже при 1-й степени АГ с высокой достоверностью ( $139,18 \pm 4,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). Показатели пациенток со 2-й степенью АГ с той же достоверностью выше показателей контрольной группы ( $156,2 \pm 3,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) и выше показателя пациенток с 1-й степенью АГ ( $p < 0,01$ ). Максимальный уровень фактора Виллебранда был выявлен у пациенток с 3-й степенью АГ ( $177,2 \pm 5,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) в перименопаузе превышающий показатели контрольной группы  $94,3 \pm 6,7\%$ , и показатели пациенток со 2-й степенью АГ ( $p < 0,01$ ).

Выявлена прямая зависимость повышения уровня фактора Виллебранда от роста степени АГ. Известно, что высокий его уровень является маркером дисфункции эндотелия, а так же может являться самостоятельным фактором риска развития ССЗ. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие положительной корреляционной связи между степенью АГ и уровнем фактора Виллебранда. Между фактором Виллебранда и степенью АГ так же отмечается положительная корреляционная связь: при 1-й степени АГ  $r = 0,42$ , ( $p < 0,05$ ); при 2-й степени АГ  $r = 0,51$ , ( $p < 0,001$ ); при 3-й степени АГ  $r = 0,57$ , ( $p < 0,001$ ).

Определение уровня фибриногена проводилось 130 пациентам основной и контрольной групп. Полученные результаты выявили увеличение концентрации фибриногена уже при 1-й степени АГ ( $3,2 \pm 0,1$ ,  $p > 0,05$ ). Показатели пациенток со 2-й степенью АГ выше показателей контрольной группы ( $3,8 \pm 0,6$ ,  $p > 0,05$ ) и выше показателя пациенток с 1-й степенью АГ ( $p > 0,05$ ). Максимальный уровень фибриногена был выявлен у пациенток с 3-й степенью АГ

( $4,2 \pm 0,2$ ,  $p < 0,001$ ) в перименопаузе превышающий показатели контрольной группы  $2,9 \pm 0,2$ , и показатели пациенток со 2-й степенью АГ ( $p > 0,05$ ).

Отмечена прямая зависимость повышения уровня фибриногена от роста степени АГ. Помимо того, что высокий уровень фибриногена является маркером дисфункции эндотелия, и следствием ССЗ, он так же может выступать в роли причины развития сердечно-сосудистой патологии. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие положительной корреляционной связи между степенью АГ и уровнем фибриногена: При 1-й степени АГ ( $r=0,53$ ,  $p < 0,05$ ); при 2-й степени АГ ( $r=0,58$ ,  $p < 0,001$ ); при 3-й степени АГ ( $r=0,72$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты суточного мониторинга АД выявили достоверное повышение САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы. При этом максимальная достоверность различий была достигнута у пациенток с 3-й степенью АГ ( $p < 0,001$ ). Отмечен достоверный рост и скорости утреннего подъема АД от 1-й к 3-й степени АГ (СУП САД) - ( $11,9 \pm 1,6 - 23,1 \pm 0,3$ ),  $p < 0,001$  и (СУП ДАД) - ( $10,2 \pm 3,6 - 12,0 \pm 1,9$ ),  $p = 0,1$  по сравнению с показателями контрольной группой. Изменения величины утреннего подъема систолического и диастолического АД характеризуется ростом показателей, начиная с 1-й степени АГ к 3-й степени АГ. При этом более высокая достоверность различий наблюдалась у пациентов со 2-й и 3-й степенью АГ у женщин в перименопаузе ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,1$ ) по отношению к контрольной группе. Степень ночного снижения САД и ДАД достоверно была повышена у пациенток со 2-й ( $p = 0,1$ ) и 3-й ( $p < 0,001$ ) степенью АГ, при том, что наиболее оптимальные значения данных показателей наблюдались у пациенток с 1-й степенью АГ и пациенток контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Повышение такого показателя как степень ночного снижения САД и ДАД позволяет отнести пациенток к категории «овердипперы». Принадлежность к данной категории отражает высокий риск сосудистых «катастроф» и патологических изменений в органах - мишенях. Пациенты с 1-й степенью АГ и пациенты контрольной группы, по результатам изменения степени ночного снижения АД были отнесены к категории дипперы (dipper). Уровень СНС САД и СНС ДАД не превышал 20%, что характеризуется как норма.

Результаты тестирования по шкале депрессии Hamilton показали, что у женщин в перименопаузе помимо общесоматических симптомов, в большей степени встречается поздняя бессонница, понижение настроения, снижение работоспособности. Совокупность этих симптомов и является проявлением депрессии, у обследуемых пациенток, повышающей риск соматических осложнений.

Результаты тестирования по шкале тревоги Hamilton выявили, что основными симптомами проявляющими тревожность у женщин с АГ в перименопаузе являются приливы, шум в ушах, нарушения концентрации внимания, ухудшение памяти, тахикардия в сочетании с депрессивным настроением, расстройства в сексуальной сфере. Данная симптоматика так же, впервые появилась у обследуемых, в период перименопаузы.

В большей степени депрессивные и тревожные расстройства встречались у пациенток со 2-й ( $p < 0,01$ ) и 3-й ( $p < 0,001$ ) степенями АГ, относительно пациенток входящих в контрольную группу. Проведенный корреляционный анализ между уровнем депрессивных расстройств по шкале Hamilton и степенью АГ, показал что у пациенток с 1-й степенью АГ  $r = 0,2$ , ( $p < 0,001$ ) у пациенток со 2-й степенью АГ  $r = 0,37$ , ( $p < 0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r = 0,57$ , ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ между уровнем тревожных расстройств по шкале Hamilton и степенью АГ, показал, что у пациенток с 1-й степенью АГ  $r = 0,4$ , ( $p < 0,001$ ) у пациенток со 2-й степенью АГ  $r = 0,47$ , ( $p < 0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r = 0,53$ , ( $p < 0,001$ ).

Показатели ситуативной тревожности отражают ее высокий порог, в особенности у пациенток со 2-й и 3-й степенью АГ ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ), в сравнении с контрольной группой, что настораживает в отношении уже имеющих и грядущих эмоциональных срывов, возможно являющихся проявлением тяжелой психосоматической патологии.

Изменения показателей личностной тревожности находятся в прямой связи со степенью АГ ( $p < 0,05$ ;  $p = 0,1$ ;  $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ, проведенный между уровнем личностной тревожности и степенью АГ выявил положитель-

ную корреляционную связь у пациенток с 1-й степенью АГ  $r=0,41$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток со 2-й степенью АГ  $r=0,46$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,58$ , ( $p<0,001$ ). Корреляционный анализ, проведенный между уровнем ситуативной тревожности и степенью АГ, выявил положительную корреляционную связь у пациенток с 1-й степенью АГ  $r=0,42$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток со 2-й степенью АГ  $r=0,47$ , ( $p<0,001$ ), у пациенток с 3-й степенью АГ  $r=0,57$ , ( $p<0,001$ ).

## ВЫВОДЫ.

1. У пациенток в перименопаузе с артериальной гипертензией, при ультразвуковом исследовании плечевой артерии было выявлено: нарастание толщины комплекса интима/медиа; увеличение диаметра плечевой артерии и ее просвета; снижение показателей потокзависимой вазодилатации как в систолу, так и в диастолу; снижение показателей при проведении проб с нитроглицерином; снижение относительного систолического прироста, что является признаком эндотелиальной дисфункции.
2. Прогрессирующее снижение уровня NO и его метаболитов, а так же высокий уровень циркулирующих эндотелиальных клеток являются маркерами эндотелиальной дисфункции, и находятся в прямой зависимости от степени артериальной гипертензии.
3. Рост уровня таких показателей системного гемостаза как фактор Виллебранда и фибриноген, происходящий в зависимости от степени артериальной гипертензии, является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациенток в перименопаузе с артериальной гипертензией.
4. У пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе, наиболее значительные нарушения суточного ритма артериального давления наблюдались в группе с 3-й степенью артериальной гипертензии.
5. Результаты психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определения уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилберге-ра-Ханина показали нарастание показателей в связи со степенью артериальной гипертензии.
6. Наличие различных типов корреляционных связей между показателями системного гемостаза, показателями эндотелиальной функции, показателями психометрического тестирования и степенью артериальной гипертензии, свидетельствуют о зависимости исследуемых показателей друг от

друга и от степени артериальной гипертензии у пациенток в перименопаузе.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для ранней диагностики артериальной гипертензии у женской половины населения, необходимо комплексное исследование функции эндотелия сосудов, в период перименопаузы.
2. Пациенткам с артериальной гипертензией необходимо исследование маркеров дисфункции эндотелия: уровня оксида азота и его метаболитов, циркулирующих эндотелиальных клеток, а так же факторов риска сердечно-сосудистых катастроф - фибриногена, фактора Виллебранда; определение суточного профиля артериального давления; проведение психометрического тестирования при тревожно-депрессивных расстройствах по шкале Hamilton и определение уровней личностной и ситуационной тревожности при помощи теста Спилбергера-Ханина
3. К комплексному исследованию сосудистого эндотелия необходимо подключить ультразвуковое исследование плечевой артерии, которое позволит определить степень эндотелиальной дисфункции, что в перспективе будет способствовать предупреждению ее прогрессирования.
4. Методы комплексного исследования являются доступными, неинвазивными, и самое главное информативными, что позволяет проводить их в поликлинических условиях.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Абрамова, К.А. Половые различия ремоделирования сердца и суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью // К.А.Абрамова, В.В.Мазур., Е.С.Мазур Российский кардиологический журнал.-2009.- № 2 (76).- С.23-26.
2. Аведисова, А.С. Депрессия и тревога диагностика и лечение / А.С.Аведисова.// Фармацевтическая группа Сервье, - М. -2003. - С.32.
3. Аведисова, А.С. Нежелательные явления при фармакотерапии пограничных психических расстройств / А.С.Аведисова, В.И.Бородин // Психиатрия и психофармакотерапия. -2003. - № 3. - С.96 - 100.
4. Акарачкова, Г.С. Тревога в неврологической и общесоматической практике. Современные аспекты терапии / Г.С.Акарачкова, С.Б.Шварков // Рус. мед. журн.: РМЖ. -2007. - № 5. - С.440.- 445.
5. Акжигитов, Р.Г. Возрастные, клинические и терапевтические аспекты тревоги в общемедицинской практике / Р.Г.Акжигитов // Лечащий врач. - 2001.-№2.-С.31-35.
6. Александер, Ф. Психосоматическая медицина (принципы и применение). - М., -2006. - С.334.
7. Алмазов, В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте/ В.А.Алмазов, О.А.Беркович, М.Ю.Сытникова и др // Кардиология. - 2001. -Т. 41, -№ 5. - С.26-29.
8. Алмазов, В.А. Кардиология для врача общей практики. / В.А.Алмазов, Е. В.Шляхто // СПб., - 2002. -т.1 - С.127.
9. Аничков, Д.А. Артериальная гипертензия у женщин с метаболическим синдромом: роль общего и абдоминального ожирения. / Д.А.Аничков, Н.А.Шостак, А.А.Копытова.// Клиницист. - 2006. - № 4. - С.21-25.
10. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.В.Лупанов -М.; - С.2002.-296.

11. Андреев, П.В. Клинико-патогенетическое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью: / П.В.Андреев // Дисс. канд. мед.наук Екатеринбург, -2007. - С.147.
12. Андриюшенко, А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические отношения, терапия). / А.В.Андриюшенко // Дисс. докт. мед. наук. -М., - 2011. - С.48.
13. Андриюшенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А.В.Андриюшенко, М.Ю.Дробижев, А.В.Добровольский // Журн. неврологии и психиатрии. - 2003. - № 5. - С.11 - 17.
14. Аникин, В.В. Особенности суточного профиля артериального давления у женщин в климактерическом периоде / В.В.Аникин, О.А.Изварина. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т.6, - №7 (приложение). - С.30.
15. Аничков, Д.А. Менопауза и сердечнососудистый риск / Д.А.Аничков, Н.А.Шостак, А.Д.Журавлева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2005. - Т.1, - № 1. - С.37-42.
16. Артымук, Н. В. Российский вестник акушер-гинеколога / Н.В.Артымук, Е.Л.Харенкова., Е.В.Иленко, Л.Ф.Гуляева // 2009, 2, - С.17-20.
17. Арана, Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д.Арана, Д.Розенбаум.// - М.: Бином, - 2004. - С.415.
18. Арутюнов, Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт на завтра / Г.П.Арутюнов // Сердце. - 2005. -№4.- С.176- 186.
19. Бабак, О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца - эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / Ю.Н.Шапошникова, В.Д.Немцова.// Укр. терапевт. журн. - 2004. - №1. - С. 14-21.

20. Багрий, А.Э. Артериальная гипертензия у женщин / А.Э.Багрий, А.И.Дядык // - 2011.[Электронный ресурс] <http://med2.ru>].
21. Баранова, Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии /Е.И. Баранова // Фарматека. - 2009. - №12. - С.29 -34.
22. Баранова, Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. / Е.И.Баранова, Н.П. Маслова// СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000.- С.240.
23. Барна, О.Н. Диагностика и лечение менопаузальных расстройств / О.Н.Барна // Медична газета «Здоров'я України» 2003; 20: - С.28-29.
24. Барт, Б.Я. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях / Б.Я.Барт, Г.М.Бороненков, В.Ф.Беневская // Российский кардиологический журнал. - 2001. - № 5. - С. 69-70.
25. Барышникова, Г.А. Роль  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении сердечнососудистых заболеваний / Г.А.Барышникова // Consilium Medicum - 2010.- Т.12, - №10. - С.88-93.
26. Батаршев, А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. - СПб.: Речь, - 2005. - С.44-49.
27. Батюшин, М.М. Модернизация шкалы SCORE оценки десятилетнего риска сердечно—сосудистой смертности / М.М.Батюшин // Рос. кардиол. журн. - 2005. - № 6. - С.15-19.
28. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, Ф.Л.Агеев // - М.: Инсайт полиграфик, - 2002. - С.86.
29. Березина, А.М. Клиническое значение оценки вариабельности скорости распространения пульсовой волны у больных артериальной гипертонией. / А.М.Березина // Автореф. дисс. . канд. мед. наук.- Иваново, - 2007. - С.22 .

30. Бова, А.А. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии / А.А.Бова, Е.Л.Трисветова / Гедеон Риихтер.- 2001.- №4.- С.4-9.
31. Бойцов, С.А. Кардиология. / С.А.Турдалиева, М.А.Карпенко. Р.М.Линчак, - 2003. - № 7. - С.65–69.
32. Бойцов, С.А. Структура факторов риска, поражения органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / С.А.Бойцов., А.М.Уринский, Р.Л.Кузнецов // Кардиология.- 2009.- № 4.- С.19-24.
33. Братусь, В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В.В.Братусь // Укр. ревматол. журн. - 2003. - № 4. - С.3-11.
34. Бувальцев, В.И. Роль коррекции синтеза азота в профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы / В.И.Бувальцев, С.Ю.Машина, Д.А.Покидышев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2002. - №5. - С.74-81.
35. Бурдули, Н.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью / Н.М.Бурдули, О.М.Александрова // Медицинский вестник Северного Кавказа - 2007 - №4 - С.22-26.
36. Бэр, Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции//Топ Мешина.-2000, -№3,- С.13-18.
37. Бэр, Ф.М. Ишемическая болезнь сердца / Ф.М.Бэр В.Г.Лизогуб, Н.В.Кузько. - К.: Здоровье, - 2007. - С.7-14.
38. Ванчакова, Н.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном / Н.П.Ванчакова, А.П.Попов // Поликлиника. - 2007. - №2. - С.74-78.
39. Вардугина, Н.Г. Уровень оксида азота в крови в зависимости от степени поражения коронарного русла у женщин моложе 55 лет с ишемической бо-

- лезную сердца / Н.Г.Вардугина, Э.Г.Волкова, Н.С.Орлова // Терапевтический архив - №3. - 2004.
40. Вардугина Н.Г. Подходы к стратификации сердечнососудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом / Н.Г.Вардугина, Т.А.Азаренкова // Российский кардиологический журнал.- 2010. - № 4(84).- С.24-28.
  41. Васюк, Ю.А. Сердечная недостаточность./ Ю.А.Васюк, А.А.Козина, Е.Н.Ющук и др - 2003. - Т.4, №2. - С.79-80.
  42. Васюк, Ю.А. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания / Ю.А.Васюк, Т.В.Довженко - М.: Фармацевтическая группа Сервье, - 2004. - С.24 .
  43. Вебер, В.Р. Кардиоваск. тер и проф. / В.Р.Вебер, М.П.Рубанова и др. // - 2004. - №6. - С.15-19.
  44. Вебер, В.Р. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией женщин. / В.Р.Вебер, М.П.Рубанова, С.В.Жмайлова // Великий Новгород: Изд-во Новгород, гос. ун-та им. Ярослава Мудрого, - 2005. - С.190.
  45. Вебер, В.Р. Региональные особенности распространенности артериальной гипертензии, и ее факторов риска (по материалам выборочного исследования) / В.Р.Вебер, Б.Б.Фишман, М.Н.Копина, Н.В.Иванова, Т.Н.Хайбуллин, Л.А.Фоменко, И.В.Шепотько // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2005. - № 5. - С.29-33.
  46. Вебер, В.Р. Тендерные особенности ремоделирования сердца при сочетании артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением / В.Р.Вебер, М.Н.Копина, Д.П.Шматько, М.С.Казымов А.С.Керимкулова, И.В.Прозорова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т.7. - № S2. - С.65-65.
  47. Вебер, В.Р. Метаболический синдром в перименопаузальном периоде / В.Р.Вебер, М.Н.Копина // Медицинский академический журнал. - 2008. - Т.8.-№1.-С.229-236.
  48. Велижанина, И.А. Особенности течения артериальной гипертонии у женщин в период менопаузы / И.А.Велижанина, И.А.Скоробогатова,

- Е.С.Велижанина, // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 7(6). - С.65-66.
49. Вилков, В.Г. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике скрытой артериальной гипертензии / В.Г.Вилков // Нижний Новгород.: деком. - 2006. - С.44
50. Волкова, Н.И. Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - 53, 2. - С.54-59.
51. Вилкинсон, Я.Б. Артериальная гипертензия /Я.Б.Вилкинсон, В.С.Уоринг, Д.Р.Кокрофт // пер. с англ. Будапешт: Crew Kft., - 2005. - С.230.
52. Вихляева, Е.М. Климактерический синдром. / Е.М.Вихляева // Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, - 2000. - С.765.
53. Власов, В.В. Эпидемиология / В.В. Власов // 2-е изд., испр. - М.: ГЭО-ТАР-Медиа, - 2005. - С.464.
54. Галявич, А.С. Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца / А.С.Галявич, Э.Р.Гайнутдинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - Т.8, - №1. - С.31-34.
55. Гарганеева, Н.П. Артериальная гипертензия как психосоматическая проблема / Н.П.Гарганеева, Ф.Ф.Тетенев, В.Я.Семке, В.П.Леонов // Клинич.медицина. -2004.-№1. - С.35-41.
56. Гаспарян, Н.Д. Российский журнал акушер-гинеколога, / Н.Д.Гаспарян, А.В.Королева 2004, - С.23-24.
57. Гишинский, М.А. Асимметричный диметиларгинин: метаболизм, аргининовый парадокс, патофизиология // М.А.Гишинский, // Успехи физиол. наук. - 2007. - Т.38(3). - С.21-39.
58. Гиляревский, С.Р. Современные подходы к профилактике сердечнососудистых заболеваний у женщин. / С.Р.Гиляревский -М., Сердце, - Т.3 - №6(18) - 2004.- С.280-293.
59. Глезер, М.Г. Женское сердце / М.Г. Глезер // Consilium-provisorum. 2006.- № 4(1). - С.161-163.

60. Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностики и выбор лечения / Е.Е.Гогин // Consilium Medicum - 2004.- Т.6, № 5. - С.324-330.
61. Гомазков, О.А. Пептиды в кардиологии. / О.А.Гомазков // М.: Материк альфа,Ю - 2000. - С.104-126.
62. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А.Гомазков // Кардиология. - 2001. - №2. - С.50-58.
63. Горбась, И. Артериальная гипертензия: эпидемиология и статистика. / И.Горбась // Доктор. - 2000. - №2. - С.14-25.
64. Гургенян, С.В. Структурное и функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии / С.В.Гургенян, К.Г.Адамян, С.Х.Ватинян // Российский кардиологический журнал.- 2011. - № 2.- С.1720.
65. Дерманов, И.Б./Диагностики эмоционально-нравственного развития / И.Б.Дерманов // Ред. и сост.- СПб.: Издательство «Речь», - 2002. С.124-126.
66. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М.: - 2008. - С.32.
67. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК 2010 (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии.- 2010.- № 3.- С.5-26.
68. Довженко, Т.В. Использование антидепрессантов (коаксила и золофта) в комплексной терапии больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра. Материалы научной конференции “Психиатрические аспекты общемедицинской практики”/ Т.В.Довженко, К.В.Тарасова, Е.А.Нестерова и др. - СПб., - 2005. - С.105-06.
69. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В.Долгов, П. В.Свирин. // Тверь, «Триада», 2005 г.

70. Драпкина, О.М. Роль блокады ренин-ангиотензин-альдостероной системы для прогноза женщин с артериальной гипертензией / О.М.Драпкина, // Проблемы женского здоровья.- 2008.- Т.3, № 1.- С.3-7.
71. Задионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С.Задионченко, Т.В.Ардашева, А.П.Сандомирская // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т.10, №1. - С.11-15.
72. Иванов, С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией / С.В.Иванов, А.Н.Рябиков., С.К.Малютина // Бюлл. РАМН.- 2008.- № 3 (131). - С.9-12.
73. Иванов, С.В. Депрессия и сердечно-сосудистая патология / С.В.Иванов // Кардиология. 2009. - № 7-8. - С.115 -120.
74. Изварина, О.А. Артериальная гипертензия у женщин в климактерическом периоде: клинико-функциональные и психологические особенности / О.А.Изварина. // Ав-тореф. дисс. канд. мед.наук.- Тверь, - 2009.- С.24.
75. Изможерова, Н.В. Артериальная гипертензия в перименопаузе: тактика амбулаторного ведения. / Н.В.Изможерова, // Здоровоохранение Урала. - 2002. - № 11(7). - С.2731.
76. Изможерова, Н.В. Оценка влияния массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде / Н.В.Изможерова, А.А.Попов, Н.В.Тагильцева. и др. // Российский кардиологический журнал. - 2006. - Т. 58, - №2. - С.62-65.
77. Изможерова, Н.В. Уровень образования и кардиоваскулярный риск у женщин в климактерии / Н.В.Изможерова, А.А.Попов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - № 2. - С.5-9.
78. Калоева, А.Э. Оценка функционального состояния эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе / А.Э.Калоева, О.О.Басиева, Л.В.Цаллагова, С.З.Калоев // Фундаментальные исследования. - 2013. - №12. -0 С. 218-221.

79. Калоева, А.Э. Состояние факторов системного гемостаза у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе / А.Э.Калоева, О.О.Басиева, С.З.Калоев, А.Б.Кусова // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - №2.
80. Канищева, Е.М. Возможность оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов // Е.М.Канищева, А.А.Федорович // Сердце.- 2010.-Т.9, - № 11 (51). - С.65-70.
81. Канукова, Ф.У. Эффективность и безопасность комбинированной антигипертензивной терапии у больных стабильной артериальной гипертензией / Ф.У.Канукова, З.Т.Астахова // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2010. - том 10. - С.80-86.
82. Карпов, Ю.А. Фармакотерапия артериальной гипертензии: современные позиции диуретиков и В-адреноблокаторы.- / Ю.А.Карпов М.: Сердце, том 2, - №3(9), - 2003. - С.113-115.
83. Карпов, Ю.А. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние органов мишеней при артериальной гипертензии./- Ю.А.Карпов, А.Т.Шубина. М., РМЖД 1(9), - 2003.- С.522-524.
84. Карпов, Ю.А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии - главное событие 2007г. / Ю.А.Карпов // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т.15. - № 20. -С.1405-1409.
85. Кириченко, А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в перименопаузе (проблемы и пути их решения) / А.А.Кириченко // Фарматека. - 2009. - № 1. - С.17-21.
86. Кобалава, Ж.Д. Клинические особенности лечения артериальной гипертензии у женщин / Ж.Д.Кобалава., В.В.Толкачева, О.Н.Морылева // - М., Сердцет. 3 - №6(18) , - 2004.-С.284-287.
87. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, В.С.Моисеев - М.: ГЭОТАР - Медиа, - 2009, - С. 864
88. Кобалава, Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической

- практике. / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, В.Н.Хирманов // Под. ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова. М.: Реафарм. - 2004. - С.384.
89. Коваленко, В.Н. Оценка риска у больных с артериальной гипертензией / В.Н.Коваленко // Укр. кардіологічний журнал. - 2006. - № 1. - С.3-7.
90. Коркушко, О.В. Эндотелиальная дисфункция // О.В.Коркушко, В.Ю.Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2. - С.4-15.
91. Краснов, В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике / В.Н.Краснов // Рус. мед. журн.: РМЖ, - 2001.- № 9. С.1187 -1191.
92. Кулаков, В.И. Руководство по климактерию.- / В.И.Кулаков, В.Р.Сметник. М.,2001 .- С.685.
93. Куликов, А.Н. Действие некоторых антигипертензивных средств на суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью. / А.Н.Куликов, Л.А.Бобров // TERRA MEDICA nova. - 2003. - №4. - С.3-7.
94. Ланг, Г.Ф. Гипертоническая болезнь. / Г.Ф.Ланг - М., - 1950. С.496.
95. Ларева, Н.В. Возможности суточного мониторирования АД в оценке особенностей артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе / Н.В.Ларева, А.В.Говорин, Н.Г.Перевалов и др.-М., Вестник аритмологии - 2004.-№35. - С.44-46.
96. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк - 2-е изд., доп. и перераб. - М.: Реальное время, - 2003. - С.83-140, 120-121.
97. Лебедева, М.В. Антигипертензивная терапия у женщин в перименопаузе / М.В.Лебедева // Consilium Medicum. - 2008. - № 5. - Т.10. - С.26-29.
98. Лизогуб, В.Г. Ишемическая болезнь сердца. / В.Г.Лизогуб, Н.В.Кузько // К.: Здоровья, - 2007. - С.7-14.
99. Лопатин, Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции / Ю.М.Лопатин, О.В.Илюхин // Сердце.- 2007.- № 6.- С.128 -132.

100. Лукьянов, М.М. Жёсткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике / М.М.Лукьянов, С.А.Бойцов // Сердце.- 2010. - Т.9, № 3 (53).- С.156-159.
101. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И.Лутай, // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 1. - С.22-34.
102. Лядошук, В.А. Определение концентрации асимметричного диметиларгина в плазме крови у человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором / В.А.Лядошук, А.Д.Денисенко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 5. - С.5-8.
103. Лямина, С.В. Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертонии у пациентов молодого возраста / С.В.Лямина, Н.П.Лямина, В.Н.Сенчихин и др. // Артериальная гипертензия. - 2010. - Том 16, - № 3. - С.261-265.
104. Мазалов, К.В. Дисфункция эндотелия. лечение. / К.В.Мазалов // РГМУ - 2002.
105. Мазур, Е.С. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертонией с нарушенным суточным ритмом артериального давления / Е.С.Мазур, В.В.Мазур, Е.К.Богданова // Кардиология-2004. -№ 11. - С.75-76.
106. Майчук, Е.Ю. Особенности формирования артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе./ С.В.Юренева, И.В.Печенкина, А.И.Мартынов // РМЖ.-2003.-Т. 11.- №9. С.507-511.
107. Макаров, Л.М., Холтеровское мониторирование.-/ Л.М Макаров, М.: Мед-практика, 2008. - С.456.
108. Маколкин, В.И. Гипертоническая болезнь. / В.И.Маколкин, В.И.Подзолков - М., Медицина, - 2000.- С.96-101.
109. Малая, Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. / Л.Т.Малая, А.Н.Корж, Л.Б.Балковая. // Харьков: Торсинг, - 2000. - С.427.

110. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е.Б.Манухина, Н.П.Лямина, П.В.Долотовская и др. // Кардиология. - 2002. - №11. - С.73-74.
111. Марков, Х.М., Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М.Марков // Кардиология.- 2005.- № 12. - С.62-72.
112. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота / Х.М.Марков //Кардиология.- 2011.- №3.- С.86-94.
113. Мартынов, А.И. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у женщин после тотальной овариэктомии./ А.И.Мартынов, Е.Ю.Майчук, С.В.Юренева и др. // Русский медицинский журнал. - 2004. - Т. 12. - №6. - С.352-356.
114. Масленникова, О.М. Характеристика эластических свойств сосудистой стенки при артериальной гипертонии, диагностика и коррекция их нарушений: / О.М.Масленникова // Автореф. дисс. д-ра. мед.наук.- Иваново, - 2008.- С.34.
115. Маянская, С.Д. Дисфункция эндотелия и старение. Факторы роста. / С.Д.Маянская, А.В.Яковлев и соавт. // Журнал клинической и экспериментальной медицины -2005. - №1-2.- С.112-118.
116. Мельникова, Л.В. Структурно-функциональные изменения стенки общих сонных и плечевых артерий при гипертонической и ишемической болезни сердца / Л.В.Мельникова, Ф.Л.Бартош, Л.Ф.Бартош // Кардиология. - 2009. - № 9.- С.17-20.
117. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке [Текст] / В.А.Метельская, Н.Г.Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 6. - С.15-18.
118. Милигин, В.А. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертонией. / В.А.Милигин, Л.Е.Филичкин, К.В.Шпынев, З.М.Шпынева и соавторы. // Артериальная гипертензия. - 2009. - Т.15, №1. - С.78-85.

119. Милягин, В.А. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны / В.А.Милягин, И.В.Милягина, М.В.Грекова // Функциональная диагностика. - 2004. - № 1. - С.33-39.
120. Милягина, И.В. Клиническое значение определения эластических свойств сосудов и уровней артериального давления в различных сосудистых бассейнах у больных артериальной гипертонией. / И.В.Милягина // Автореф. дисс. д-ра мед.наук.- Смоленск, 2008.- С.43.
121. Моисеев, В.С. Болезни сердца. Руководство для врачей./ В.С.Моисеев, А. Сумароков М.,- 2001.- С.463.
122. Морозова, Т.Е. Артериальная гипертония и менопауза. / Т.Е.Морозова, Москва, Справочник поликлинического врача - №4, -2010.
123. Наниева, Е.В. Влияние «сухих» углекислых ванн на вегетативный и психоэмоциональный статус пациенток с климактерическим синдромом / Е.В.Наниева, Л.В.Цаллагова, Л.М.Мирзаева, А.Э.Калоева // Владикавказский медико-биологический вестник - 2013. - Т.ХVI, - №24.
124. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. / Е.В.Шляхто, А.О.Конради, И.Е.Чазова. Ж.Д.Кобалава, А.Н.Бриттов, А.С.Галявич. - 2000.
125. Небиеридзе, Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии / Д.В.Небиеридзе // Системные гипертензии. Приложение к Consilium Medicum.. - Т. 07, - №1. - 2005.
126. Недоступ, А.В. Тревожно-депрессивные и нейромедиаторные нарушения у больных гипертонической болезнью, влияние на них терапии ципраamilом / А.В.Недоступ, В.И.Федорова, А.Ю.Линевич и др. // Терапевтический архив - 2005. - № 11. -С.55-62.
127. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г.Оганов, Г.Я.Масленникова // -М., кардиоваскулярная терапия и Профилактика. - №3, - 2003.-С.3-8.

128. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г.Оганов // Кардиоваск. тер. проф.- 2002. - Т. 1, - № 3. - С.4-8.
129. Одинец, Ю.В. Значение определения асимметричного диметиларгинина при хроническом заболевании почек у детей / Ю.В.Одинец, Е.В.Конonenko // Здоровье ребенка. - 2010. - №1(22). - С.62-65.
130. Оздоева, Л.Д. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции / Л.Д.Оздоева, Д.В.Небиеридзе, Г.В.Погосова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. -№ 1. - С.59-64.
131. Остроумова, О.Д. Гипертония на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / О.Д.Остроумова, Т.Ф.Гусева // РМЖ - 2002. - № 4. - С.3-6.
132. Палеев, Н.Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца. / Н.Р.Палеев, Ф.Н. Палеев, // Клиническая медицина.- 2004.- №5.- С.4-7.
133. Погосова, Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению / Г.В.Погосова // Кардиология. - 2004.-№ 1.-С.88-92.
134. Погосова, Г.В. Депрессия - новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти / Г.В.Погосова // Кардиология. - 2002.-№4.-С. 86-91.
135. Подзолков, В.И. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? / В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Ю.Н.Родионова // Consilium Medicum.- 2009.- Т.11, - № 5.- С.24-28.
136. Подзолков, В.И. Тендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией / В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Ю.Н.Родионова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии-2010.-№6(3).- С.306-310.
137. Подзолков, В.И. Кардиологические аспекты менопаузы // В.И.Подзолков, Л.Г.Можарова, Ю.В.Хомицкая // Сердце.- 2003.- Т.2, № 6(12).- С.300-303.

138. Подзолков, В.И. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом / В.И.Подзолков, Л.Г.Можарова, Ю.В.Хомицкая - Москва 2005.
139. Подзолкова, Н.М. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. / Н.М.Подзолков В.И.Подзолков, Л.Г.Можарова, Ю.В.Хомицкая //- М.: Сердце т.3.№6(18), - 2004.-С.276-279.
140. Подпалов В.П. Прогностическое значение параметров variability ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В.П.Подпалов // Кардиология. - 2006. - Т. 46, №1. - С.39-42.
141. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие / Под ред. проф. О.А.Прохорова. - СПб: Речь, - 2004. - С.121-122.
142. Прохорович, Е.А. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии у женщин, / Е.А.Прохорович, О.Н.Ткачева, А.Н.Адаменко, 2006 Москва.
143. Пшеницын, А.И., Суточное мониторирование артериального давления / А.И.Пшеницын, Н.А.Мазур - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА - М». - 2007. - С.216.
144. Рогатова, Л.Г. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. / Л.Г.Рогатова, В.В.Дмитриев, С.Н.Топтыгина, И.Е.Чазова // -М.:Consilium medicum - №2 , - 2000.- С.3-6.
145. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / А.Н.Рогоза, В.П.Никольский, Е.В.Ощепкова, Г.А.Арабидзе, О.Ю.Атьков ( ред.).- М., - 1997.- С.1-16.
146. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. / А.Н.Рогоза, М.В.Агальцов, М.В.Сергеева – Нижний Новгород: ДЕКОМ, - 2005. - С.64.
147. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. / А.Н.Рогоза, В.П.Никольский, Е.В.Ощепкова и др. М.: - 2002. - С.36.

148. Рогоза, А.Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии / А.Н.Рогоза, Е.В.Ощепкова, Е.В.Цагареишвили, Ш.Б.Гориева– Москва Медика, - 2007. - С.72.
149. Родионов, Р.Н. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Н.Родионов, И.О.Блохин, М.М.Галагудза, Е.В.Шляхто, С.Р.Лентц // Артериальная гипертензия. - 2008. - Т.14, - № 8. - С.306-314.
150. Ромасенко, Л.В. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Л.В.Ромасенко, И.В.Абрамова, И.М.Пархоменко // Справочник поликлинического врача - 2007. - № 4. - С.75-78.
151. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. - М.: Медиа Медика, 2005. - С.784.
152. Рябыкина, Г.В. Динамика variability ритма сердца при лечении артериальной гипертонии / Г.В.Рябыкина // Кардиология. - 2008. - Т.48, - № 7. - С.18-24.
153. Секция артериальной по гипертонии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2004.
154. Симоненко, В.Б. Гипертония у женщин в постменопаузе и пути ее коррекции / В.Б.Симоненко, С.А.Бойцов, А.Я.Фисун и др. // Артериальная гипертония у женщин, Современные проблемы.- М., в сб - 2000.- С.11-20.
155. Скибицкий, В.В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза / В.В.Скибицкий, Ю.Н.Медведева, Е.Л.Шухардина, С.В.Скибицкая // Проблемы женского здоровья. - 2007. - № 3. -С.21-28.

156. Сметник, В.П. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе: половые особенности и роль дефицита эстрогенов / В.П.Сметник, Л.М.Ильина. - Москва, Consilium Medicum - том 9 - №6 - 2007.
157. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология. / В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович - М.: Медицинское информационное агентство, - 2001.- С.401-495.
158. Сметник, В.П. Современные представления о метапаузальном метаболическим синдроме / В.П.Сметник, И.Г.Шестакова.- М. ,Consilium medicum, 5, - №9, - 2003. - С.543-545.
159. Сметник, В.П. Возможности заместительной гормональной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях у женщин. / В.П.Сметник, А.А.Горбаченков, С.А.Попков, И.Г.Шестакова - М., - 2001.- С.12-16.
160. Смулевич, А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях/ А.Б.Смулевич. - М.: Мед. информ. агентство, - 2003. - С.432.
161. Смулевич, А.Б. Терапия тревожно-депрессивных расстройств, в психиатрической и общемедицинской сети: опыт применения препарата Промульпин / А.Б.Смулевич, Н.А.Ильина, К.А.Батулин // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - № 3. - С.128 - 130.
162. Соболева, Г.Н. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? / Г.Н.Соболева, Ю.А.Карпов - М., Российский медицинский журнал - 9(9), - 2001.- С.383-386.
163. Сторожаков, Г.И. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин / Г.И.Сторожаков, А.В.Стародубова, О.А.Кисляк - М., Сердце, - т2, - №3(9), - 2003.- С.137-139.
164. Суслина, З.А. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики. / З.А.Суслина, Л.А.Гераскина, А.В.Фонякин // Атмосфера .- М., Кардиология - № 1, - 2001.- С.33-36.
165. Терещенко, С.Н. Особенности сердечно сосудистых заболеваний и их лечения у женщин / С.Н.Терещенко, Т.М.Ускач, И.В.Косицына, Н.А.Джаиани // Кардиология.- 2005. - № 1. - С.98-104.

166. Терещенко, С.Н. Женские половые гормоны как модуляторы тендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний / С.Н.Терещенко, И.В.Жиров, Е.С.Красильникова, Казанцева Е.Э // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - Т.3. - № 5. - С.83-87.
167. Тимофеева, Т.Н. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией и оценка общего сердечно-сосудистого риска / Т.Н.Тимофеева, С.А.Шальнова, В.В.Константинов и соавт // Кардиоваск. тер. профил. - 2005. - № 4(6) ч. 1. - С.1524.
168. Торожаков, Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста / Г.И.Торожаков Г.С.Верещагина, Н.В.Малышева // Клиническая геронтология. - 2003. - Т. 9, № 1. - С. 23-28.
169. Хафизов, Р.Т. Климактерические расстройства у женщин (патогенез, профилактика, лечение) / Р.Т.Хафизов // М.: Неврологический вестник - №5,1998. - С.22.
170. Чазов, Е.И. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. / Е.И.Чазов, Р.Г.Оганов, Г.В.Погосова и соавт. // Кардиология - 2007;3: С.28-37.
171. Чазова, И.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус Российских кардиологов и гинекологов / И.Е.Чазова, В.П.Сметник, В.Е.Балан и др.// Consillium Medicum. - 2008. - Т. 10. №6.- С.5-16.
172. Чазова, И.Е. Мычка В.Б. Метаболический синдром. / И.Е.Чазова, В.Б.Мычка М.: - Media Medica. -2004.- С.164.
173. Черний, В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики./ В.И.Черний, А.Н.Нестеренко // журнал «Внутренняя медицина», - № 3, - 2007.
174. Черникова, И.В. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в

- крови ультразвуковая и функциональная диагностика / И.В.Черникова, В.П.Куликов, Г.И.Костюченко, Л.А.Костюченко // - 2006.-№3.- С.52-57.
175. Чукаева, И.И. Особенности терапии артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде / И.И.Чукаева, М.А.Шургая // Болезни сердца и сосудов. - 2006. - № 2. - С.29-32.
176. Шальнова, С.А. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.А.Шальнова, А.Д.Деев, Р.Г.Оганов // Кардиология.- 2005.-№ 10.- С.45-50.
177. Шапожник, О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания / О.Д.Шапожник // Учебное пособие для врачей. Челябинск: - 2005. - С.72.
178. Шевченко, О.П. Клиническое значение артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы / О.П.Шевченко, Е.А.Праскурничий, В.А.Жукова - Москва, Качество жизни, Медицина, - 2005.
179. Шевченко, О.П. Метаболический синдром. / О.П.Шевченко, Е.А.Праскурничий, А.О.Шевченко - М. Реафарм. - 2004. - С.141.
180. Ярных, Е.В. Артериальная гипертензия у женщин в климактерическом периоде. Клинические особенности, состояние дофаминергической активности и инсулинорезистентности. / Е.В.Ярных // Автореферат дисс кан. мед. наук.- М., - 2000 - С.2 -28.
181. Корнацький, В.М. Регіональні особливості хвороб системи кровообігу населення України (2005–2009) / В.М.Корнацький, І.В.Третяк // Укр. кардіол. журнал. - 2011. - Дод. 1. - С.256-261.
182. Лутай, М.І. Захворювання і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні: поточні проблеми та перспективи / М.І.Лутай, А.П.Дорогий // Серце і судини. - 2005. - № 2. - С.18-21.
183. Рекомендації Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. - 5-те видання, випр. і доп. - К.: ППВМБ, - 2011. - С.80.

184. Acham, V. Asymmetric dimethylarginine causes cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase / V.Acham, V.Broadhead, G.Malaki et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003. - 23. - P.1455-1459.
185. Al Suwaidi, J. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. / J.Al.Suwaidi, S.Hamasaki S.T.Higano R.A.Nishimura, D.RJr. olmes, A.Lerman // *Circulation.* 2000; 101:P.948-954.
186. Badimon, L. Pathogenesis of thrombosis / L.Badimon, L.L. Badimon, F.Fuster // *Thrombosis in cardiovascular disorders.* – Philadelphia: WD Saunders, 1992. - P.17-39.
187. Barinas-Mitchell, E. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women. / E.Barinas-Mitchell, M.Cushman, E.N.Meilahn et al. // *Am J Epidemiol* - 2001; 153(11), - P.1094-1101.
188. Bermudez, EA. Interrelationships among circulating inter-leukin-6, C- reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. / EA.Bermudez, N.Rifai, J.Buring et al.// *Arterioscler Thromb Vase Biol* - 2002; 22(10): - P.1668-1673.
189. Bibbins-Domingo, K.. Predictors of heart failure among women with coronary disease / K.Bibbins-Domingo, F.Lin, E.Vittinghoff, E.Barrett-Connor, S.B.Hulley, D.Grady, M.G.Shlipak // *Circulation.* - 2004. - Vol.110. - № 11. - P.1424-1430.
190. Bittner, V. Women and coronary heart disease risk factors / V.Bittner // *J Cardiovasc Risk* - 2002; 9(6): - P.315-322.
191. Boneti, P.O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerosis risk. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* / P.O.Boneti, L.O.Lerman, A.Lerman. - 2003; - 23; - P.168-175.
192. Boneu, B. FactorVIII complex and endothelial damage / B.Boneu, M.Abbal, J.Plante, R.Bierme, // *Lancet.* - 1975. - Vol. 30. - P.325-333.

193. Brochu, M. Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? / M.Brochu, A.Tchernof, AN.Turner et al. // *Metabolism* - 2003; 52(5): - P.599-604.
194. Brook, RD. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. / RD.Brook, RL.Bard, M.Rubenfire et al.// *Am J Cardiol* - 2001; 88(11): - P.1264-1269.
195. Brouland, J.P. In vivo regulation of von Willebrand factor synthesis: von Willebrand factor in endothelial cells after lung transplantation between normal pigs and von Willebrand factor- deficient pigs *Arterioscler.* / J.P.Brouland, TT.Egan, J.Roussi et al.// *Thromb Vasc Biol* - 1999; 19:- P.3055-3062.
196. Buger, R.H. Asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: relationship with traditional risk factors as assessed in the multicenter CARDIAC study / R.H.Buger, H.Lenzen, C.Hanefeld et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004 (suppl). - P.515.
197. Buger, R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function - therapeutic implications // R.H.Buger // *Vasc. Med.* - 2003. - № 8. - P.149-151.
198. Calhoun, D.F. The sexual dimorphism of high blood pressure. / D.F.Calhoun, S.Oparil. // *Cardiol Rev.* - 2008. - Vol.6 - № 6. - P.356-363.
199. Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Human Report Update.* - 2006; 12: - P.483-497.
200. Carr, M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause./ M.C.Carr // *J Clin Endocrinol Metab* - 2003; 88: - P.2404-11.
201. Casiglia, E. "Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study,/ E.Casiglia, V.Tikhonoff, S.Caffi et al., // *Journal of Hypertension,* - vol. 26, - 2008 no. 2, - P.238–243.
202. Chobanian, A.V. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A.V.Chobanian, G.L.Bakris, H.R.Black et al. // *Hypertension.* - 2003. - Vol.42. - P.1206-1252.

203. Chobanian ,A.V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNS 7 report. / A.V.Chobanian, G.L.Bakris, H.R.Black et al.// JAMA. - 2003. - Vol.289. - P.2560-2572.
204. Conway, D.S. Lip. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selection as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. / D.S.Conway, L.A.Pearce, B.S.Chin, R.G.Hart, // G.Y.Circulation - 2003; 107; - P.3141-3145.
205. Crawford, SL. A longitudinal study of weight and the-menopause transition: results from the Massachusetts / SL.Crawford, SL.VA.Casey, NE.Avis, SM.McKinlay // Women's Health Study. Menopause - 2000; 7(2): - P.96-104.
206. Davison, S. Hormone replacement therapy: current controversies. / S.Davison, SR.Davis. // Clin Endocrinol (Oxf) - 2003; 58(3): - P.249-261.
207. Davison, S. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy / S.Davison, SR.Davis // J Clin Endocrinol Metab - 2003; 88(6): - P. 2470-2478.
208. Deleterious impact of «high normal» glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study / G.N.Thomas, P.Chook, M.Qiao et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2004. - Vol. 24 (4). - P.739-743.
209. Engeli, S. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. / S.Engeli, M.Feldpausch, K.GorzelniaK et al. // Diabetes 2003; 52(4): - P.942-947.
210. Enstrom, I. Does blood pressure differ between users and non-users of hormone replacement therapy? / I.Enstrom, J.Lidfeldt, LH.Lindholm et al. // The Women's Health In the Lund Area (WHILA) Study. Blood Press 2002; 11 (4): - P240-243.
211. Erhardt, LR. Women - a neglected risk group for atherosclerosis and vascular disease. Scand Cardiovasc/ LR. Erhardt // J - 2003; 37(1): - P.3-12.

212. Esposito, K. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. / K.Esposito A.Pontillo, C.Di.Palo et al.// JAMA - 2003; 289(14): - P1799-1804.
213. EuroPREvent 2009 Congress Abstracts // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. - 2009, may. - Vol. 16, suppl. 1.
214. Figueroa, A. Effects of exercise training and hormone replacement therapy on lean and fat mass in postmenopausal women. / A.Figueroa, SB.Going, LA.Milliken et al // J Gerontol A Biol Sci Med Sci - 2003; 58(3):- P.266-270.
215. Fisman, EZ. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. / EZ.Fisman A.Tenenbaum, A.Pines // Curr Hypertens Rep - 2002; 4(6): - P.464-470.
216. Franklin, S. Homodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study / S.Franklin, W.Gustin, N.D.Wong, et al. // Circulation. - 2007. - Vol.96. - P.308-315.
217. Furchott, R.F. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F.Furchott, J.V.Zawadski // Nature 1980. - Vol. 288. - P.373-376.
218. Gambacciani, M. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. / M.Gambacciani, M.Ciaponi., B.Cappagli. et al // Maturitas. - 2001. - Vol.39. - P.125-32,
219. Genazzani, A.R. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International menopause society expert workshop. / A.R.Genazzani M.J.Gambacciani // Climacteric. - 2000; 3: - P.233–240.
220. Gorodeski, Gl. Update on cardiovascular disease in post-menopausal women./ Gl.Gorodeski // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol - 2002; 16(3): - P.329-355.
221. Grodstein, F. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. / F.Grodstein, TB,Clarkson, JE Manson, N.Engl // J Med - 2003; 348(7): - P. 645-650.

222. Guidelines Committee. 200 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension *J Hypertens* - 2003; 21: - P.1011-53.
223. 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 // *Eur. Heart. J.* - 2007, June. - 28(12). - P.1462-536
224. Haider, AW. Fram-ingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. / AW.Haider, MG.Larson, SS.Franklin, D.Levy *Ann Intern Med* - 2003; 138(1): - P.10-16.
225. Hansson, G.K. Immunology of Atherosclerosis: 14th Int, Congress of Clin. Chem./ G.K.Hansson // *Lab. Med, Euromedlab* - 2001, Prague-2001: - P.2514.
226. Harris, MM. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC study. / MM.Harris J.Stevens, N.Thomas et al. // *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Obes Res* - 2000; 8(7): - P.516-524.
227. Harrison-Bernard, LM. Postmenopausal hypertension / LM.Harrison-Bernard, L.Raij // *Curr Hypertens Rep* - 2000; 2(2); - P.202-207.
228. Hayward, CS. Effect of sex hormones on cardiac mass. / CS.Hayward, CM.Webb, P.Collins // *Lancet* - 2001; 357(9265): - P.1354-1356.
229. Hernandez, G. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II / G.Hernandez., I.Schulman L.Raij / *Am J Nephrol.* - 2006. -Vol.26. P.170-180.
230. Hu, FB. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. / FB.Hu, TY.Li, GA.Colditz et al // *JAMA* - 2003; 289(14): - P.1785-1791.
231. Immonen-Raiha, P. Eleven-year Trends of Stroke in Turku / P.Immonen-Raiha, C.Sarti, J.Tuomilehto et al.// *Finland. Neuroepidemiology* - 2003; 22: - P.196-203.

232. Irwin, ML. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. / ML.Irwin, Y.Yasui, CM.Ulrich et al.// JAMA - 2003; 289(3): - P.323-330.
233. Jha, N. Chronobiology and chronotherapeutics / N.Jha., S.Bapat // Kathmandu University Med. - 2004. -Vol.2(4). - P.384-388.
234. Kannel, WB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor / WB.Kannel, PW.Wilson, BH.Nam, RB.D'Agostino // Am J Cardiol - 2002; 90(7): - P.697-701.
235. Kannel, WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus wome / WB.Kannel // J Gend Specif Med - 2002; 5(2): - P.27-37.
236. Kawecka-Jaszcz, K. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. / K.Kawecka-Jaszcz, D.Czarnecka, A.Olszanecka et al. // J Hum Hypertens - 2002; 16(7): - P.509-516.
237. Klingbeil, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A.U.Klingbeil, M.Schneider, P.Martus // Am. J. Med. - 2003. - Jul. 115(1).-P.41-46.
238. Kronmal, R. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results fi-om the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / R.Kronmal, R.McClelland, R.Detrano // Circulation. - 2007. - Vol.115(21). - P.2722-2730.
239. Laplante, M. Role of endothelin in the stimulation of NAD(P)H oxydase and superoxyde production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II // M.Laplante, R.Wu, P.Moreau et al. // J. Hypertens. - 2003. - Vol.21, Suppl. 4. - P.200-206.
240. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // S.Laurent, J.Cockcroft, L.Van Bortel et al. // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27, No 21. - P.2588-2605.

241. Le Gal, G. Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. / G.Le Gal, V.Gourlet, P.Hogrel et al. // The vascular aging (EVA) study. *Atherosclerosis* - 2003; 166(1): - P.163-170.
242. Lee, K.W. Circulation endothelial cells Willebrand von factor interleukin-6 and prognosis in patients with acute coronary syndromes. / K.W.Lee, G.Y.Lip, M.Tayebjee, W.Foster, A.P.Blann.// *Blood* - 2005; 105; - P.526-532.
243. Leonetti, G. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis / G.Leonetti, S.Zoncu, F.Saiu, et al // *Maturitas*. - 2004. -Vol.47. -P.131-138.
244. Li, H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H.Li, U.Fostermann // *J. Pathol.* - 2000. - Vol. 90. - P. 244-254.
245. Lidfeldt, J. Biological factors are more important than socio-demographic and psychosocial conditions in relation to hypertension in middle-aged women. / J.Lidfeldt, P.Nyberg, C.Nerbrand et al. // *The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. Blood Press* - 2002; 11 (5): - P.270-278.
246. Lusher, T.F. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. // T.F.Lusher, F.C.Tanner M.R.Tschudi et al.// *Ann. Rev. Med* - 1993. - Vol. 44. - P.395-418.
247. Maiorana, A. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure / A.Maiorana, G.O.Driscoll, L.Dembo et al. // *Am. J. Physiol.* - 2000. - Vol. 279. - P.1999-2005.)
248. Majmudar, NG. Effects of the menopause, gender, and estrogen replacement therapy on vascular nitric oxide activity. / NG.Majmudar, SC.Robson, GA..J.Ford *Clin Endocrinol Metab* - 2000; 85(4): - P.1577-1583.
249. Mendelsohn, ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. / ME.Mendelsohn,. // *Am J Cardiol* - 2002; 89 (Suppl. 12): - P.12-17.
250. Meneton, P.G. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure // P.G.Meneton, D.Wamock. // *Am O Kidney Dis.* - 2001. - Vol.37(1 suppl 2). -P.39-47.

251. Mercurio, G. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? / G.Mercurio, S.Zoncu, A.Cherchi, GM.Rosano. // *Ital Heart J* - 2001; 2(10): - P.719-727.
252. Misra, A. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. / A.Misra, NK.Vikram // *Nutrition* - 2003; 19(5): - P.457-466.
253. Modena, MG. Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. / MG.Modena, F.Bursi, G.Fantini et al. // *Am J Med* - 2002; 113(4): - P.331-334.
254. Moreau, KL. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women / KL.Moreau, AJ.Donate, DR.Seals et al.// *Cardiovasc Res* - 2003; 57(3):- P. 861-868.
255. Nanchahal, K. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women / K.Nanchahal, W.D.Ashton, D.A.Wood / *J Hypertens.* - 2000.-Vol.18.-P.841-883.
256. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents / C.Jourdan., E.Wohl., M.Litwin., K.Fahr., J.Trelewicz., Jobs K. et al. // *J. Hypertens.* - 2005.23. - P.1707-1715.
257. Otto-Buczowska, E. Współwystępowania autoimmunologicznych schorzeń tarczycy z cukrzycą typu 1 u młodocianych chorych. / E.Otto-Buczowska et al. // *Lekarz* - 2006; 10: - P.37.
258. Park, HS. Postmenopausal women lose less visceral adipose tissue during a weight reduction program. / HS.Park, KU.Lee // *Menopause* - 2003; 10(3): - P.222-227.
259. Perhere-Bertschi, A. Female sex hormones, salt, and blood pressure regulation / A.Perhere-Bertschi, M.Bumier / *Am J Hypertensions.* - 2004. - Vol.17. - P.994-1001.

260. Pfeilschifter, J. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. / J.Pfeilschifter, R.Koditz, M.Pfohl, H.Schatz. // *Endocr Rev* - 2002; 23(1):- P. 90-119.
261. Pines, A. Hypertension in menopausal women - a special case, for special treatment? / A.Pines, EZ.Fisman // *Gynecol Endocrinol* - 2001; 15(5): - P.397-405.
262. Poehlman, ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. / ET.Poehlman // *Acta Obstet GynecolScand* - 2002; 81 (7): - P.603-611.
263. Progetto Menopausa Italia Study Group. Determinants of body mass index in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Climacteric* - 2003; 6(1):- P. 67-74.
264. Qiao, Q. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose./ Q.Qiao, K.Pyorala, M.Pyorala et al. // *Eur Heart J* - 2002;23: - P.1267-1275.
265. Reckelhoff, J.F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J.F.Reckelhoff, // *Int J Clin Pract.* - 2004. - №58 (Suppl 139). - P. 13-19.
266. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure. / J.F.Reckelhoff // *Hypertension* - 2001;37(5):- P.1199-208.
267. Reckelhoff J.F. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension.American journal of physiology. / .J.F.Reckelhoff, J.Carlos Romero // *Regulatory, integrative and comparative physiology* - 2003;284(4):- P.893.
268. Rosano, G.M. Managing cardiovascular risk in menopausal women // G.M.Rosano, C.Vitale, A.Tulli // *Climacteric.* - 2006. - Vol. 9 (Suppl 1). - P. 19-27.
269. Rosenthal, T. Hypertension in women. / T.Rosenthal, S..J.Oparil // *Hum Hypertens* 2000; 14(10-11): - P.691-704.
270. Rothenhausler, H.B. Depression in the medically ill: diagnosis and treatment considerations in C-L psychiatry settings / H.B.Rothenhausler, H.P.Kapfhammer // *Fortschr. Neurol. Psychiatrie.* - 2003. - Vol. 71, - № 7. - P.358 -365.

271. Ruggery, Z.M. Von Willebrand factor / Z.M.Ruggery, J.Ware, D.Ginsberg // Thrombosis and Haemorrhage. - Boston: Blakwell, - 1994. - P.305-329.
272. Sciacqua, A. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. / A.Sciacqua, M.Candigliota, R.Ceravolo et al. // Diabetes Care - 2003; 26(6): - P.1673- 1678.
273. Sharma, AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk./ AM.Sharma // Int J Obes Relat Metab Disord - 2002; 26(Suppl 4): - P.S5-S7.
274. Simon, JA. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: / JA.Simon, J.Hsia, JA.Cauley et al. // The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). Circulation - 2001; 103(5): - P.638-642.
275. Sites, C.K. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. / CK.Sites, MJ.Toth, M Cushman et al.// Fertil Steril - 2002; 77(1): - P.128-135.
276. Solomon, CG. Rethinking post-meno-pausal hormone therapy. / CG.Solomon, RG.Dluhy N.Engl // J Med - 2003; 348(7): - P.579-580.
277. Stefanec, T. Endothelial apoptosis: could it have role in the pathogenesis and treatment disease? / T.Stefanec // Chest. - 2000. - Vol. 117. - P.841-854.
278. Sullivan, JL. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis. / JL. Sullivan // Am Heart J - 2003; 145(2): - P.190-194.
279. The DECODE Study Group (Tuomilehto J). Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. Diabetes Care - 2003; 26:- P.61-69.
280. The DECODE Study Group (Tuomilehto J). Age- and Sex-Specific Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 11 Asian Cohorts. Diabetes Care - 2003; 26: - P.1770-1780.
281. Torng, PL. Effects of meno-pause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight-the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. / PL.Torng, TC.Su, FC.Sung et al. // Atherosclerosis - 2002; 161(2): - P.409-415.

282. Tremollieres, FA. Effect of hormone replacement therapy on age-related increase in carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. / FA.Tremollieres, F.Cigagna, C.Alquier et al./ *Atherosclerosis* - 2000; 153(1): - P.81-88.
283. Trochu, J-N. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism / J-N.Trochu, J-B.Bouhour, G.Kaley, T.H.Hintze // *Circ. Res.* - 2000. - Vol. 87. - P.49-51.
284. Vaccarino, V. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery / V.Vaccarino,ZQ.Lin, SV.Kasl et al. // *J Am Coll Cardiol* - 2003; 41(2): - P.307-314.
285. Vallance, P. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arterial tone in man. / P.Vallance, J.Colher, S.Moncada // *Lancet.* -1989 - Vol. 2. - P. 997-1000.
286. Vasan, R.S. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons // R.S.Vasan, J.C.Evans, M.G. Larson et al. *N.Engl. //J. Med.* - 2004. -Jul. 1;351(1).-P.33-41.
287. Vasan, R.S. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria / R.S.Vasan, D.Lewy // *Circulation.* - 2000. - Vol. 101. - P.2118-2121.
288. Vongpatanasin, W. Differential effects of oral versus transdermalestrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women./ W.Vongpatanasin, M.Tuncel, Z.Wang et al. // *J Am CollCardiol* 2003; 41(8): - P.1358-1363.
289. Wagner, D.D. Cell biology of von Willebrand factor / D.D.WagneAnnu.// *Rev. Cell Biol.* - 1990. - Vol. 6. - P.217-246.
290. Wassertheil-Smoller, S. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. / S.Wassertheil-Smoller, SL.Hendrix, M.Limacher et al. // *JAMA* - 2003; 289(20): - P.2673-2684.

291. Wassertheil-Smoller, S. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative / S.Wassertheil-Smoller // Hypertension. - 2000. - № 36. - P.780-789.
292. Williams, B. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study/ B.Williams, P.S.Lacy, S.M.Thorn et al. // Circulation. - 2006. - Vol. 113, No9. - P.1213-1225.
293. Wong, ND. Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertensive subtype, stage, age, and sex. Am Heart J / ND.Wong, G.Thakral, S.S.Franklin et al. // - 2003; 145(5):- P.888-895.
294. Xie, L. Vasodilation function in elder hypertensives with and without diabetes mellitus. / L.Xie, Y.Yan Li P. et al. // J, Hypertens.-2003.-21:Suppl 4:- P.162.
295. Xydakis, D. Endothelial dysfunction in patients with uremic syndrome. / D.Xydakis, A.Ripadogannakis, Sfakanaki et al. // J, Hypertens,- 2003.- 21:Suppl 4:3.
296. Yamashita, T. Resistant to endotoxin shock in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. // T.Yamashita S.Kawashina, Y Ohashi et al. // Circulation. -2000. - Vol. 101. - P.931-937.
297. Zanchetti, A. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study / A.Zanchetti et al // J. Hypertension - 2005, 23: - P.2269-2276.