

*На правах рукописи*

**КОЗУЛИНА**

**Елена Валерьевна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У  
ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

**14.01.05 — Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Екатеринбург - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Научный руководитель**

доктор медицинских наук **ИЗМОЖЕРОВА Надежда Владимировна**

### **Официальные оппоненты:**

**ГАПОН Людмила Ивановна** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, «Тюменский кардиологический центр» - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» (филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»), ФАНО, г. Тюмень, заведующая научным отделом клинической кардиологии

**КУЗИН Анатолий Иванович** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и терапии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

### **Ведущая организация**

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

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в «\_\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**ГРИШИНА**  
**Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Ожирение и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) входят в число основных проблем общественного здравоохранения (ВОЗ, 2009).

По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА–ХСН и ЭПОХА–О–ХСН распространенность ХСН в Российской Федерации составляет 7% (7,9 млн. человек) (Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., 2003, 2006). Более половины пациентов с ХСН (56,8%) имеют нормальную сократимость миокарда, то есть диастолическую сердечную недостаточность (Романцова Т.И., 2011). К этой категории больных в основном относятся женщины (68%) более старшего возраста с неэффективно леченными артериальной гипертензией (АГ) и / или сахарным диабетом 2 типа (СД) (Савельева, Л. В., 2011, McAlister F.A., 2008).

Для риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена имеет значение не степень ожирения, а характер распределения жировой ткани. При абдоминальном типе ожирения (АО) этот риск повышается даже если нет выраженного избытка массы тела. В климактерическом периоде снижение уровня эстрогенов и развитие относительной гиперандрогении сопровождается выраженным увеличением массы тела и перераспределением жировой ткани с развитием АО (Григорян О.Р., 2009, Roehlman E.T., 2002). Избыточная масса тела в сочетании с физиологическим дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе являются взаимно отягощающими состояниями, увеличивающими риск развития атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, СД 2 типа, остеоартроза (ОА) суставов нижних конечностей (Сметник В.П., 2005).

Симптомы и клинические признаки ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка особенно трудно выявлять и, что не менее важно, верно трактовать у женщин в постменопаузе, у пациенток с ожирением (Hawkins N.M., 2009, Daniels L.B., 2006).

Таким образом, в настоящее время представлено мало эпидемиологических данных о распространенности ХСН у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде, а также до конца не изучены взаимоотношения между течением сердечно-сосудистых заболеваний и обменными процессами у женщин в постменопаузе. Поэтому актуальным является изучение особенностей ХСН у женщин постменопаузального возраста с абдоминальным ожирением для своевременной диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности на начальных стадиях. Необходима разработка рекомендаций по ведению данной группы пациенток на основе программы динамического наблюдения. Особый интерес представляет вопрос о возможности безопасного снижения массы тела, так как редукция веса способствует улучшению качества жизни, снижает процент инвалидизации, показатели смертности и продлевает социальную активность женщин.

### **Цель исследования**

Установить клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности, эффективность и безопасность комплексной редукции массы тела у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе.

### **Задачи исследования:**

1. Уточнить частоту хронической сердечной недостаточности у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе.
2. Выявить клинико-патогенетические особенности формирования хронической сердечной недостаточности на ранних стадиях ее развития у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе, сопряженные с инсулинорезистентностью, приводящие к развитию диастолической дисфункции левого желудочка.
3. Установить количественное содержание жировой, мышечной тканей и минеральной плотности костной ткани у женщин с верифицированной

хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением в постменопаузе, а также их динамику на фоне реализации программы редукции массы тела.

### **Научная новизна**

Получены оригинальные данные по частоте выявления ХСН у женщин в постменопаузе с абдоминальным ожирением, предъявляющих жалобы на одышку. У 20,7% пациенток верифицирована ХСН.

Разработан алгоритм выявления ХСН на инициальных стадиях развития у пациенток с абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде, позволяющий проводить дифференциальную диагностику при наличии синдрома одышки. Предложенный метод позволяет избежать гипердиагностики хронической сердечной недостаточности по диастолическому типу у данной группы пациенток.

Выявлены ассоциации развития ХСН с сохраненной фракцией выброса с выраженной инсулинорезистентностью у женщин в постменопаузе, установлена связь между климактерическим синдромом и ХСН.

Показано, что ИБС у данных пациенток существенно увеличивает риск развития ХСН.

Доказано, что снижение массы тела (с учетом количественной оценки жировой ткани) у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе эффективно и безопасно: позитивно влияет на течение хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка, но оказывает отрицательное воздействие на состояние мышечно-соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани, которое проявляется в виде клинически незначимой саркопении и остеопении.

### **Практическая значимость**

Показано, что частота выявления хронической сердечной недостаточности выше, чем в исследовании ЭПОХА-ХСН, но значительно

ниже регистрируемой в текущей медицинской практике у пациенток с ожирением в постменопаузальном периоде. Выявлена ассоциация ХСН с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного и липидного обменов, тяжестью климактерического синдрома, что свидетельствует о необходимости раннего отбора таких пациенток в группы диспансерного наблюдения для проведения профилактических мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений.

Снижение веса у женщин с ХСН и абдоминальным ожирением в постменопаузе требует динамического наблюдения врача. Показано, что снижение избыточной массы тела улучшает клиническое течение заболевания, снижает риск осложнений, замедляет прогрессирование. Показана безопасность снижения веса у пациенток с ХСН в плане прогрессирования заболевания в постменопаузальном периоде. Однако снижение веса небезразлично к мышечно-соединительной и костной тканям, поэтому в динамическом наблюдении необходимо использование методов количественной оценки жировой, мышечно-соединительной тканей и минеральной плотности костной ткани. Разработан алгоритм ведения пациенток с ХСН и абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в работу кардиологического отделения и отделения неотложной терапии МБУ ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга, медицинского центра «Диагностика 2000» г. Екатеринбурга, МСЧ ЧТПЗ и в учебный процесс студентов 6 курса лечебно-профилактического факультета, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор А.Н. Андреев).

### **Апробация работы**

Основные положения работы представлены на 61, 62 и 63 научных конференциях молодых ученых и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 2006, 2007, 2008 гг.), Российском национальном конгрессе кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи» (г. Москва, 2008 г.), IV Конгрессе (X конференции) «Сердечная недостаточность'2009» (г. Москва, 2009 г.), I, II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (г. Тюмень, 2010, 2011 гг.), Итоговой научно-практической конференции МБУ ЦГКБ № 6 (г. Екатеринбург, 2008, 2010 гг.), I съезде терапевтов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2012 г.), Евразийском конгрессе с международным участием «Медицина, Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 2013 г.), заседании кафедр госпитальной терапии и фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (30.09.2014 г.).

### **Публикации**

По теме и материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 226 источников, в том числе 108 отечественных и 118 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 3 рисунками и двумя клиническими примерами.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде, предъявляющих жалобы на одышку, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса встречается у каждой пятой пациентки.
2. У женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде развивается диастолическая сердечная недостаточность. Развитие хронической сердечной недостаточности у женщин в постменопаузе ассоциируется с клинически значимой инсулинорезистентностью.
3. Снижение массы тела за счет абдоминальной жировой ткани положительно влияет на показатели липидного обмена, толерантность к физическим нагрузкам, течение климактерического синдрома и не сопровождается ухудшением течения ХСН.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Проведено обследование женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблемам менопаузы на базе кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России г. Екатеринбурга. Проведение исследования одобрено этическим комитетом МБУ «Центральной городской клинической больницы № 6» г. Екатеринбурга.

### **Дизайн исследования**

Исследование осуществлялось в два этапа.

I этап. В одномоментное исследование на основе добровольного информированного согласия включена 151 жительница г. Екатеринбурга с наступившей менопаузой, обратившаяся на специализированный прием по



проблеме менопаузы с жалобами на одышку и имеющая абдоминальное ожирение.

Медиана возраста обследованных женщин составила 58,0 (51 ÷ 65) лет. Медиана длительности менопаузы составила 9 (2 ÷ 18) лет. Все женщины были разделены на 2 группы по уровню МНУП. Первую группу составили женщины, уровень МНУП которых менее 100 пг/мл, вторую группу — более 100 пг/мл.

Оценена частота выявления ХСН у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе, предъявляющих жалобы на одышку. Дана клиническая характеристика данной группе пациенток, оценены показатели липидного и углеводного обменов, частота соматической патологии.

II этап. Для изучения особенности и безопасности снижения массы тела у женщин с ХСН в постменопаузе выполнено проспективное когортное исследование. Когорта сформирована из 21 пациентки в постменопаузе, согласившейся на динамическое наблюдение и участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз ХСН;
- абдоминальное ожирение.

Критерии исключения:

- ХСН III IV функционального класса;
- наличие декомпенсированной патологии внутренних органов, тяжелой депрессии, тревоги и расстройств, которые могли препятствовать выполнению рекомендаций врача;
- женщины с онкологическими заболеваниями в анамнезе и гипертиреоза;
- приема тироксина в нестабильной дозе в течение последних 3 месяцев.

Медиана возраста участниц составила 55,0 (48 ÷ 58) лет.

Диагноз ХСН устанавливали с учетом стадии и функционального класса заболевания. ХСН I стадии I функционального класса установлен 2 пациенткам, ХСН I стадии II функционального класса — 5 женщинам, остальным 14 — ХСН IIА стадии II функционального класса.

Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. Женщины обследовались по единому плану: клинический осмотр, измерение АД, антропометрических данных раз в месяц; лабораторные исследования и оценка композиционного состава тела 2 раза (исходно на первом визите и в динамике через 6 месяцев). Таким образом, обязательным было 7 посещений врача. Количество дополнительных визитов было индивидуальным.

Изучено влияния снижения массы тела у женщин в постменопаузе в течение 6 месяцев на показатели липидного, углеводного обмена, уровень артериального давления, а также течение и клинические проявления хронической сердечной недостаточности.

В ходе наблюдения каждой пациентки проводилась коррекция терапевтических заболеваний, работа по модификации образа жизни.

Обследование включало:

- унифицированный сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, измерение артериального давления;
- антропометрию (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, отношение ОТ/ОБ);
- оценку тяжести климактерического синдрома с помощью модифицированного менопаузального индекса;
- шкалу Борга, Мареева, визуально-аналоговую шкалу боли;
- определение уровней мозгового натрийуретического пептида, глюкозы крови, иммунореактивного инсулина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, расчет коэффициента атерогенности;
- эхокардиографию;
- денситометрию по методике whole body.

Диагнозы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность устанавливались согласно

«Национальным клиническим рекомендациям ВНОК»; метаболический синдром на основании критериев АТР III.

Немедикаментозное лечение заключалось в рациональном питании с ограничением потребления жира, расчете калорийности суточного рациона и физической активности не менее 30 минут ежедневно 5 раз в неделю, ведении дневника самоконтроля диеты и нагрузки.

Медикаментозное лечение включало прием Орлистата по 120 мг × 3 раза.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программных продуктов Statistica for Windows 5,0 (Statsoft Inc., USA) и «Биостат». Учитывая несоответствие характера распределения нормальному, для характеристики групп и различий между ними в каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й, 75-й процентиля, в дальнейших расчетах использовали непараметрические методы статистики: тесты Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Отношение шансов рассчитывали с помощью программы Epicalcs (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал не включал значение 1.0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все женщины были разделены на 2 группы по уровню мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Первую группу составили женщины, уровень МНУП которых менее 100 пг/мл, вторую группу — 100 пг/мл и более. Нормальный уровень МНУП имели 120 женщин (группа 1). Во вторую группу вошла 31 женщина (рис. 1).

Медиана уровня МНУП в 1 группе составила 36,9 пг/мл, во 2 группе — 127,7 пг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

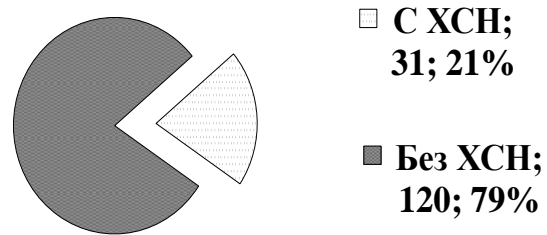


Рис. 1. Распределение групп

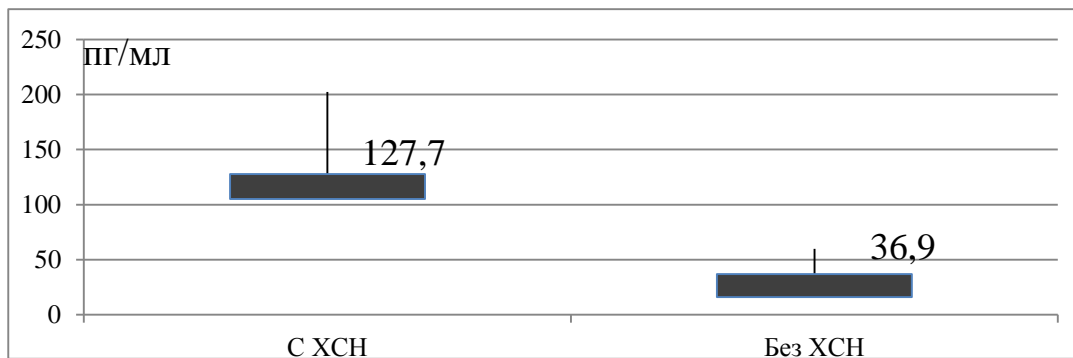


Рис. 2. Значения уровня мозгового натрийуретического пептида, выявленные в группах (пг/мл)

В группах пациентки значительно различались по возрасту: ХСН чаще диагностировалась у женщин более старшего возраста. У пациенток с верифицированной ХСН отмечалось более раннее наступление менопаузы, но полученные результаты значительно не различались. Женщины с высоким уровнем МНУП имели значительно меньшее количество в сравнении с пациентками с нормальным уровнем МНУП ( $p=0,005$ ). При этом по количеству аборт и беременностей пациентки значительно не различались ( $p=0,163$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Описание группы, гинекологический анамнез  
(медиана, 25 и 75 процентиля)

Значение	Группа 1	Группа 2	P
Возраст (лет)	57,0 (51,0÷60,0)	59,0 (55,0÷65,0)	<b>0,023</b>
Длительность менопаузы (лет)	7,0 (2,0÷12,0)	10,5 (4,0÷18,0)	0,118
Роды (кол-во)	2,0 (1,0÷2,0)	1,0 (0,0÷2,0)	<b>0,005</b>
Аборты (кол-во)	2,0 (1,0÷4,0)	2,0 (0,0÷4,0)	0,163

Все обследуемые пациентки имели ожирение, и обе группы значимо не различались ( $p=0,798$ ). Но обращает внимание, что пациентки с высоким уровнем МНУП имели меньший рост (медиана 158 (156,0÷164,0) см против 160 (156,0÷164,0) см у женщин с нормальным уровнем МНУП,  $p=0,455$ ) и больший вес (медиана 80 (72,0÷102,0) кг, против 79 (68,0÷90,0) кг,  $p=0,148$ ), соответственно, больший ИМТ (32,7 (29,0÷38,1) кг/м<sup>2</sup> и 30,8 (27,4÷33,9) кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p=0,798$ ).

Выявлены значимые различия по окружности талии и бедер, которые регистрировались больше у женщин с верифицированной ХСН (рис. 3).

Абдоминальный тип ожирения выявлен у пациенток обеих групп, однако более выраженное АО зафиксировано у женщин с ХСН: отношение ОТ/ОБ выше нормы в обеих группах (медиана в группе 1 составила 0,88 (0,84÷0,93), в группе 2 — 0,91 (0,87÷0,93),  $p=0,126$ ).

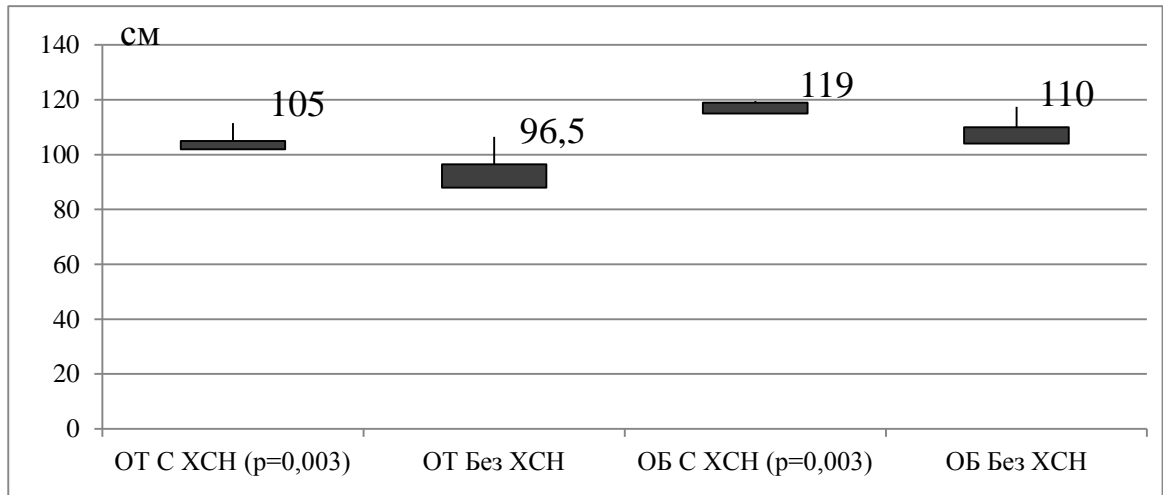


Рис. 3. Антропометрические данные (медиана, 25 и 75 процентиля)

Все пациентки имели артериальную гипертензию и значимо не различались по уровням систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Одним из клинических симптомов ХСН является синусовая тахикардия. Но в обследуемых группах пациенток выявлена нормосистолия без значимых различий ( $p=0,319$ ). Также обращает внимание, что у пациенток с верифицированной ХСН ЧСС оказалась несколько ниже (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемодинамики у женщин с абдоминальным ожирением в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида (медиана, 25 и 75 процентиля)

Значение	Группа 1	Группа 2	P
АДС, мм рт. ст.	141,0 (127,0÷166,0)	143,0 (130,0÷161,0)	0,869
АДД, мм рт. ст.	90,0 (80,0÷100,0)	90,0 (80,0÷98,0)	0,698
ЧСС, уд. в 1 минуту	74,0 (68,0÷83,0)	72,0 (68,0÷80,0)	0,319

Всем пациенткам для уточнения диагноза ХСН выполнен тест шестиминутной ходьбы. Группы значимо различались ( $p<0,001$ ), более низкие показатели выявлены у пациенток с высоким уровнем МНУП, что еще раз подтверждает диагноз ХСН (рис. 4). После выполнения теста шестиминутной

ходьбы пациенткам предлагалось оценить одышку по шкале Борга. Медиана в 1 группе составила 2, что соответствует слабой степени одышки, во 2 группе — 7, что соответствует очень-очень тяжелой степени одышки. Группы значительно различались ( $p < 0,001$ ), более выраженная одышка выявлена у пациенток с ХСН.



Рис. 4. Тест шестиминутной ходьбы в метрах,  $p < 0,001$

Группы значительно не различались по уровню глюкозы крови (уровень глюкозы составил в группе 1 — 5,7 (5,1÷6,3) ммоль/л, а в группе 2 — 5,5 (5,0÷6,1) ммоль/л,  $p = 0,529$ ). Гиперинсулинемия выявлена у женщин с высоким уровнем МНУП. Также у данных пациенток имеются признаки инсулинорезистентности (высокий уровень иммунореактивного инсулина, индекса НОМА ( $p < 0,001$ )) (рис. 5, 6).

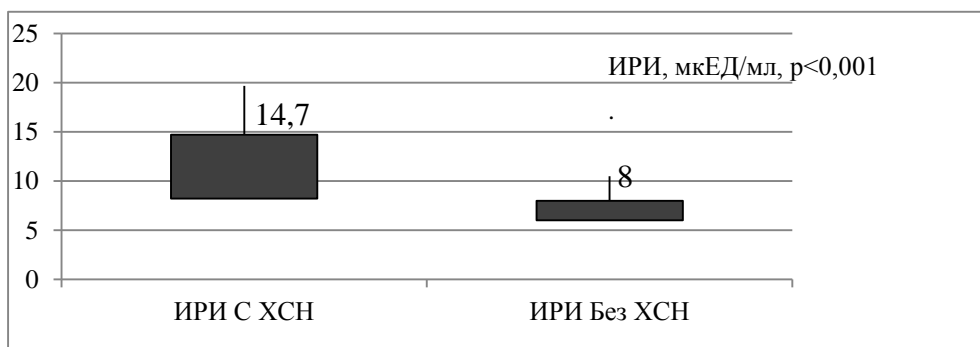


Рис. 5. Уровень иммунореактивного инсулина в группах (медиана, 25, 75 процентиля)

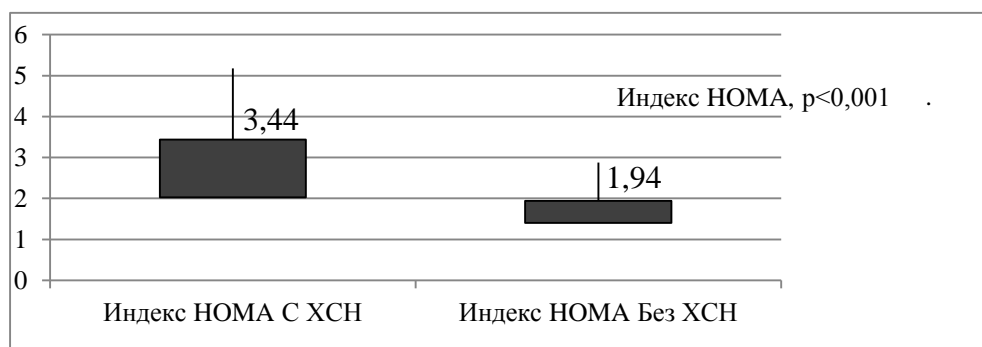


Рис. 6. индекса НОМА в группах (медиана, 25, 75 процентиля)

В обеих группах по данным эхокардиографии выявлено незначительное утолщение стенок левого желудочка, что связано с наличием артериальной гипертензии у пациенток, но значимых различий между группами не получено. Остальные показатели в пределах нормы и значимых различий между группами нет. Не было выявлено снижение фракции выброса, то есть имела место диастолическая сердечная недостаточность (табл. 3).

Таблица 3

Показатели эхокардиографии в М-режиме у женщин с абдоминальным ожирением в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида (медиана, 25 и 75 процентиля)

Значение	Группа 1	Группа 2	P
МЖП (мм)	10,4 (9,0÷12,0)	10,2 (9,0÷12,2)	0,715
ЗСЛЖ (мм)	10,0 (9,0÷12,0)	10,2 (9,0÷11,4)	0,562
ПЖ (мм)	2,2 (1,9÷2,5)	2,5 (1,7÷2,6)	0,338
КДР (мм)	45,0 (42,5÷47,9)	48,7 (43,9÷52,0)	0,095
КСР (мм)	27,5 (26,0÷30,0)	30,0 (28,2÷35,2)	0,073
ФВ (%)	67,0 (60,0÷70,0)	66,0 (58,0÷69,0)	0,629



Таблица 4

Оценка диастолической функции левого желудочка у женщин с абдоминальным ожирением в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида

Виды диастолической дисфункция ЛЖ	Группа 2 (с ХСН)	Группа 1 (без ХСН)
Нормальная диастолическая функция	-	78 (65%)
Нарушение релаксации ЛЖ	31 (100%)	42 (35%)
<b><math>\chi^2=41,68, p &lt; 0,001</math></b>		

Диастолическая дисфункция левого желудочка в виде нарушения расслабления (нарушение релаксации левого желудочка) регистрировалась у женщин с высоким уровнем мозгового натрийуретического пептида (100%). У каждой третьей пациентки с нормальным уровнем МНУП выявлено замедление релаксации левого желудочка, что связано с наличием артериальной гипертензии (табл. 4).

Таблица 5

Отношение шансов развития хронической сердечной недостаточности при сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваниях

Заболевание	Группы		ОШ (95%ДИ)	$\chi^2$	p
	Без ХСН (n=120)	С ХСН (n=31)			
ИБС	42 (35%)	26 (83,9%)	<b>9,53 (3,41 ÷ 26,66)</b>	<b>23,77</b>	<b>&lt;0,001</b>
ИМ	4 (3,3%)	1 (3,2%)	0,96 (0,10 ÷ 8,89)	0,00	0,976
ОНМК	5 (4,2%)	4 (12,9%)	3,38 (0,85 ÷ 13,43)	3,35	0,067
ИР	35 (29%)	22 (71%)	<b>5,94 (2,49 ÷ 14,17)</b>	<b>18,32</b>	<b>&lt;0,001</b>
СД 2 типа	18 (15%)	6 (19,4%)	1,19 (0,43 ÷ 3,31)	0,35	0,554
ЯБ ДПК	12 (10%)	1 (3,2%)	0,33 (0,41 ÷ 2,60)	1,44	0,230
БА	8 (6,7%)	1 (3,2%)	0,47 (0,56 ÷ 3,88)	0,52	0,470

Частота перенесенных инфарктов миокарда, а также сопутствующих заболеваний в группах значимо не различались. Получены значимые различия по частоте ИБС в виде стабильной стенокардии I и II функционального класса. Наличие признаков инсулинорезистентности, таких как высокий уровень иммунореактивного инсулина, индекса НОМА более 2,77, снижение индекса Саго менее 0,33 также ассоциируется со значимым увеличением шансов развития ХСН (табл. 5).

При лечении ожирения у женщин с ХСН отмечено значимое уменьшение ИМТ, ОТ и ОБ ( $p < 0,001$ ), но сохранялись признаки абдоминального распределения жировой ткани ( $p < 0,001$ ). (табл. 6).

В динамике снижении веса отмечено статистически значимое увеличение проходимой дистанции до 500 метров во время теста шестиминутной ходьбы,  $p < 0,001$ . При этом отмечено значимое уменьшение одышки (по шкалам Борга и В.Ю. Мареева) от тяжелой до умеренной,  $p < 0,001$  и проявлений болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШБ). (табл. 7).

Таблица 6

## Антропометрические показатели (медиана, 25, 75 процентиля)

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	p
Рост (см)	157,0 (153,5÷161,8)		
Вес (кг)	89,0 (79,4÷103,0)	74,0 (65,0÷92,5)	<b>&lt; 0,001</b>
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	34,6 (32,7÷41,4)	30,4 (26,8÷37,4)	<b>&lt; 0,001</b>
ОТ (см)	106,0 (101,0÷113,8)	97,0 (85,0÷103,5)	<b>&lt; 0,001</b>
ОБ (см)	119,0 (115,0÷126,0)	114,0 (105,0÷117,0)	<b>&lt; 0,001</b>
ОТ/ОБ	0,89 (0,87÷0,93)	0,85 (0,80÷0,89)	<b>&lt; 0,001</b>

Таблица 7

Тест шестиминутной ходьбы, шкалы одышки,  
визуально-аналоговой шкалы боли (медиана, 25 и 75 процентиля)

<b>Показатели</b>	<b>Исходно</b>	<b>Через 6 месяце</b>	<b>p</b>
Тест 6-мин. ходьбы (метры)	470 (400÷500)	500 (470÷555)	< <b>0,001</b>
Шкала Мареева (баллы)	3,0 (2,0÷7,5)	2,0 (1,0÷4,0)	< <b>0,001</b>
Шкала Борга (баллы)	5,0 (3,0÷6,5)	3,0 (2,0÷4,0)	< <b>0,001</b>
ВАШБ в суставах (баллы)	6,0 (4,0÷8,0)	4,0 (2,0÷4,5)	< <b>0,001</b>
ВАШБ в спине (баллы)	6,0 (4,0÷8,0)	4,0 (2,0÷5,0)	< <b>0,001</b>
ВАШБ в сердце (баллы)	5,0 (2,0÷7,0)	3,0 (1,0÷4,0)	< <b>0,001</b>
ВАШ, головные боли (баллы)	5,0 (3,0÷8,0)	4,0 (1,0÷4,5)	< <b>0,001</b>

При оценке лабораторных показателей исходно в группе выявлены нарушения липидного обмена, достаточно характерные для периода постменопаузы. В динамике отмечено значимое уменьшение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Также отмечено значимое снижение уровня глюкозы крови (рис. 7).

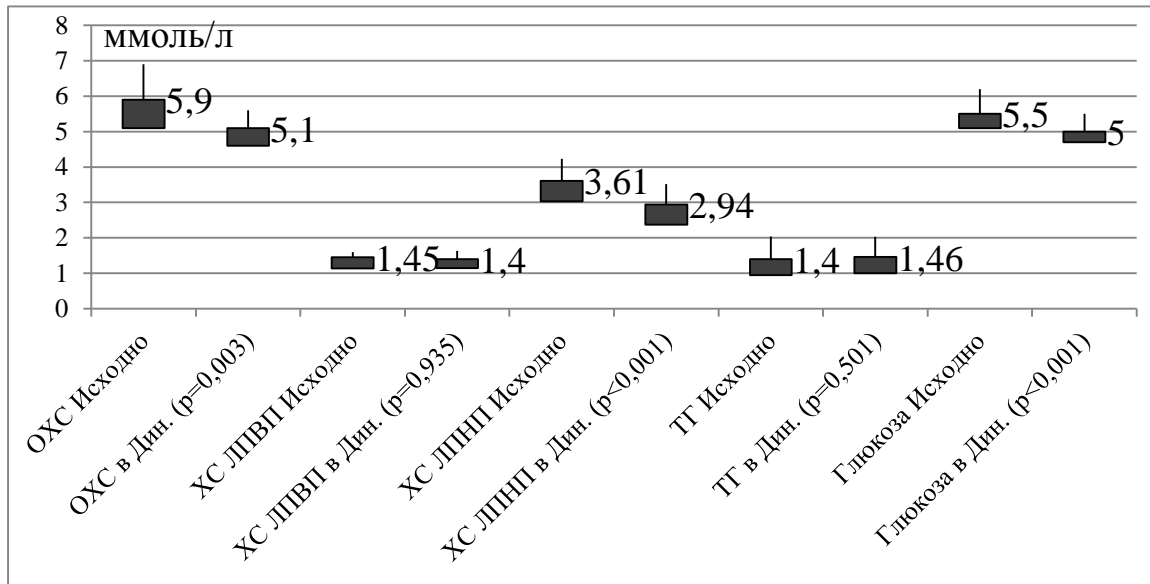


Рис. 7. Показатели липидного и углеводного обменов в динамике редукции веса (медиана, 25 и 75 процентиля)

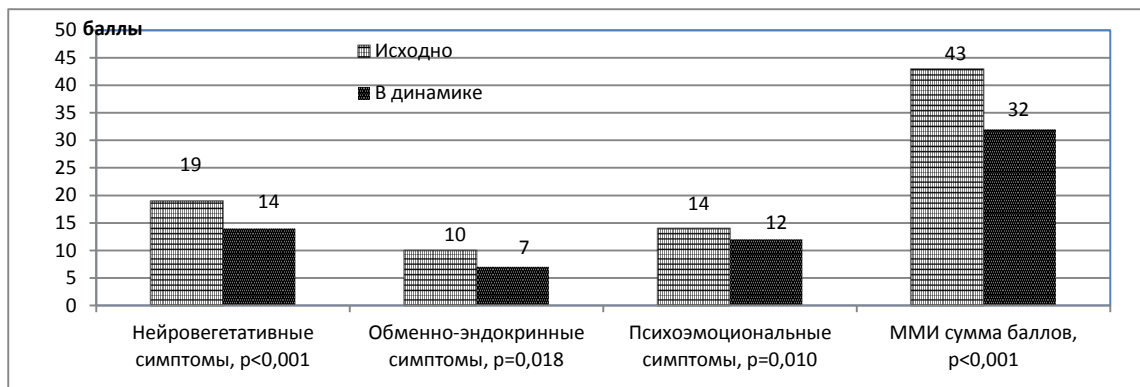


Рис. 8. Модифицированный менопаузальный индекс, в баллах (медиана, 25 и 75 процентиля)

Тяжесть симптомов, относимых к проявлениям климактерического синдрома (КС) при оценке модифицированного менопаузального индекса (ММИ), соответствовала тяжелой степени КС. При снижении массы тела в динамике отмечено значимое уменьшение проявлений климактерического синдрома: в виде уменьшения проявления нейровегетативных, обменно-эндокринных и психозэмоциональных симптомов (рис. 8).

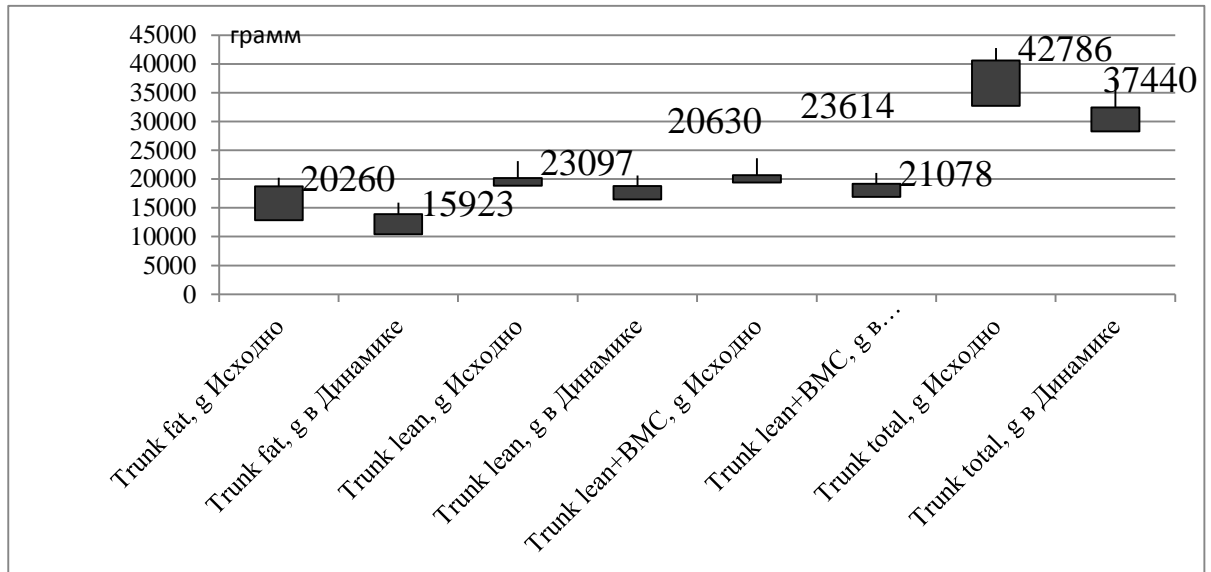


Рис. 9. Динамика параметров денситометрии по методике «сканирование всего тела» (медиана, 25 и 75 процентиля),  $p < 0,001$

По данным рентгеновской денситометрии по программе «сканирование всего тела» отмечено уменьшение массы абдоминальной жировой ткани на 10,8% от исходной, в то время как доля абдоминального жира в массе тела сократилась с 45,5% до 39,4%. При этом отмечалось незначительное снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (медиана Общего Т-критерия составила -1,0 исходно и в динамике), которое не привело к развитию остеопороза и снижение мышечной массы на 6,9%, не приведшее к развитию атрофии мышечной ткани (рис. 9).

## ВЫВОДЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде, предъявляющих жалобы на одышку, встречается в 20,7% случаев.

2. Развитие хронической сердечной недостаточности у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе ассоциируется с выраженной инсулинорезистентностью (ОШ = 5,94; 95% ДИ = 2,49÷14,49).

3. Снижение избыточной массы тела у женщин с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и доли абдоминальной жировой ткани на 10,8% за 6 месяцев сопровождается уменьшением клинических проявлений сердечной недостаточности (значимо уменьшилось проявление одышки по шкалам Мареева и Борга ( $p < 0,001$ ), увеличением толерантности к физическим нагрузкам, уменьшением модифицированного менопаузального индекса (с 43,0 (24,0÷48,0) до 32,0 (20,0÷37,0) баллов,  $p < 0,001$ ), уменьшением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (с 3,61 (3,03÷4,23) ммоль/л до 2,94 (2,37÷3,52) ммоль/л,  $p < 0,001$ ), гликемии натощак (с 5,5 (5,1÷6,2) ммоль/л до 5,0 (4,7÷5,5) ммоль/л,  $p < 0,001$ ).

4. При снижении массы тела на 16% у женщин с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в постменопаузе отмечается уменьшение содержания жировой ткани в абдоминальной области и клинически незначимая потеря мышечной и костной ткани.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Необходимо скрининговое определение уровня мозгового натрийуретического пептида в обследовании женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе с целью диагностики и обоснования терапии хронической сердечной недостаточности.

2. Пациентки в постменопаузе с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и абдоминальным ожирением нуждаются в коррекции избыточного веса, так как это существенно повышает эффективность проводимой терапии.

3. С целью прогнозирования и предупреждения нежелательных последствий снижения массы тела у пациенток с хронической сердечной недостаточностью (значимая потеря мышечной и костной тканей) в постменопаузе необходима количественная оценка жировой, мышечной масс и минеральной плотности костной ткани в динамике.

В оценке динамики и безопасности снижения избыточного веса у женщин с хронической сердечной недостаточностью необходимо использование рентгеновской денситометрии по программе «сканирование всего тела» (DXA whole body).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Попов, А.А. Динамика массы тела и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, Н.В. Тагильцева, А.Н. Андреев, О.Ю. Стрюкова, **Е.В. Козулина** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – 6 (8). – С. 69–76.

2. Попов, А.А. Сравнительная оценка критериев метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, Н.В. Тагильцева, **Е.В. Козулина** и др. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 3. – С. 11–14.

3. Изможерова, Н.В. Влияние массы тела на частоту сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и качество жизни женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, Е.И. Гаврилова, **Е.В. Козулина**, А.В. Нужина, Н.А. Гетманова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 2008г. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007. – т. 7. – №6. – С. 155–156.

4. Тагильцева, Н.В. Результаты скрининга нарушений углеводного обмена у больных кардиологического отделения с абдоминальным ожирением / Н.В. Тагильцева, Н.В. Изможерова, С.В. Камаева, А.В. Дуванова, Е.В. Дудко, **Е.В. Козулина**, Е.А. Кузнецова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Москва, 2008г. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007. – т. 7. – №6. – С. 358–359.

5. Изможерова, Н.В. Влияние ожирения на качество жизни женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, Е.И. Гаврилова, **Е.В. Козулина**, А.В. Нужина, Н.А. Гетманова // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. Сборник научных статей под редакцией профессора А.Н. Андреева. г Екатеринбург. – 2008г. – С. 78–84.

6. Изможерова, Н.В. Частота артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний у женщин в климактерическом периоде / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.Н. Андреев, Н.В. Тагильцева, **Е.В. Козулина** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (2). – С. 28–31.

7. Попов, А.А. Метаболический синдром и снижение минеральной плотности кости у женщин в климактерическом периоде / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, Н.В. Тагильцева, **Е.В. Козулина**, М.И. Фоминых // Клиническая медицина. – 2008. – № 9 (86). – С. 51–53.

8. Козулина, Е.В. Частота повышения мозгового натрийуретического пептида у женщин с абдоминальным ожирением / **Е.В. Козулина**, Н.В. Изможерова, М.И. Фоминых, А.А. Попов // Материалы IV Конгресса «Сердечная недостаточность», г. Москва. – 2009г. – С. 69.

9. Козулина, Е.В. Особенности диагностики и ведения женщин с хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением в климактерии / **Е.В. Козулина**, Н.В. Изможерова, М.И. Фоминых, Е.И. Гаврилова, А.А. Попов, Е.А. Сафьяник, М.М. Тутунина // Тезисы докладов I международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень. – 2010. – С. 144.



10. Изможерова, Н.В. Особенности ведения пациенток с хронической сердечной недостаточностью и ожирением / Н.В. Изможерова, **Е.В. Козулина**, А.А. Попов, М.И. Фоминых // Интеграция медицинской науки, практики и образования. Сборник научных статей под редакцией профессора А.Н. Андреева. г Екатеринбург. – 2010. – С. 120–125.

11. Козулина, Е.В. Клинико-морфологические особенности пациенток с доказанной хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением / **Е.В. Козулина**, Н.В. Изможерова, М.И. Фоминых // Тезисы докладов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень. – 2011. – С. 171.

12. Изможерова, Н.В. Одышка у женщин в климактерии: диагностическая тактика на терапевтическом приеме / Н.В. Изможерова, **Е.В. Козулина**, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, М.И. Фоминых, Е.А. Сафьяник, Е.А. Кузнецова // I Съезд терапевтов Уральского федерального округа. г. Екатеринбург. – 2012. – С. 50.

13. Попов, А.А. Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и продолжительность гормональной терапии женщин с климактерическим синдромом / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, Т.А. Обоскалова, М.И. Фоминых, Н.В. Тагильцева, О.Ю. Санникова, Е.И. Гаврилова, Е.А. Сафьяник, **Е.В. Козулина** // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (109). – С.76–80.

14. Изможерова, Н.В. Диагностика хронической сердечной недостаточности у женщин в климактерии, предъявляющих жалобы на одышку / Н.В. Изможерова, **Е.В. Козулина**, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, М.И. Фоминых, Е.А. Сафьяник, Е.А. Кузнецова // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Том 14. – № 4 (78). – С. 200–205.

15. Изможерова, Н.В. Эффективность и безопасность снижения массы тела у тучных женщин с хронической сердечной недостаточностью / Н.В. Изможерова, **Е.В. Козулина**, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, Е.В. Кожемякина // Сердечная Недостаточность. – 2014. – Том 15. – № 6. – С. 369–373.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АО	абдоминальное ожирение
АТР III	национальная образовательная программа по лечению атеросклероза у взрослых третий пересмотр
ВАШБ	визуально-аналоговая шкала боли
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
МС	метаболический синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОБ	окружность бедер
ОТ	окружность талии
ОШ	отношение шансов
СД	сахарный диабет
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ	эхокардиография

Козулина Елена Валерьевна

Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной  
недостаточности у женщин с абдоминальным ожирением в  
постменопаузальном периоде

14.01.05 – Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 02.06.2015 г.

---

Подписано в печать 02.06.2015 г. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,6. Тираж 100 экз. Заказ №

. Отпечатано в типографии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, ул.

Репина, 3.