

На правах рукописи

ГАВРИЛОВА

Елена Игоревна

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ
У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.05 – кардиология
14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Андреев Аркадий Николаевич
Изможерова Надежда Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Оранский Игорь Евгеньевич
Шардин Станислав Андреевич

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

Защита состоится «25» февраля 2011 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

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

Автореферат разослан «18» января 2011 г.

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



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Согласно данным популяционных исследований около 2/3 внезапно умерших женщин в постменопаузе не имели в анамнезе каких-либо распознаваемых симптомов [Л.Г. Стронгин, 2005; И.Е. Чазова, 2008; АНА Guidelines, 2004]. Дефицит эстрогенов в климактерии приводит к развитию АГ и ИБС и как следствие к развитию гипертрофии и дилатации левого желудочка, ХСН, что может служить основой для формирования нарушений сердечного ритма [А.Н. Караченцев, 2003; В.П. Сметник, 2001].

В клинических наблюдениях зарегистрирован рост частоты эпизодов сердечных аритмий при дефиците эндогенных эстрогенов в постменопаузе. В климактерии отмечается нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности, проявляющегося повышением активности симпатической нервной системы, что создает предпосылки для ухудшения коронарного кровоснабжения и развития аритмий у женщин с наибольшей выраженностью менопаузального синдрома, особенно при наличии метаболических расстройств [М.М. Гинзбург, 2002; В.П. Сметник, 2001].

Опасность нарушений сердечного ритма увеличивается по мере удлинения срока менопаузы, когда у пациенток группы риска развиваются ИБС и /или АГ в условиях прогрессирования атеросклероза. Сердечные аритмии в рамках постменопаузы могут принимать прогностически неблагоприятный (фибрилляция / трепетание предсердий) и жизнеугрожающий (желудочковая тахикардия) характер [В.И. Кобрин, 2002; ACC/АНА/ESC Guidelines, 2006].

В настоящее время значительная часть практикующих врачей не обладают достаточными знаниями о факторах риска ССЗ у женщин и не уделяют должного внимания их выявлению, в результате чего диагностика и лечение этих заболеваний оказываются несвоевременными или неадекватными. У женщин ССЗ развиваются, в среднем, на 10 лет позднее, чем у мужчин, как полагают, благодаря «защитному» влиянию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [И.Е. Чазова, 2008; V.R. Mires et al., 2005;]. После

наступления менопаузы эта «защита» теряется, и у женщин с факторами риска резко повышается вероятность развития ИБС, ИМ, ХСН и внезапной смерти (ВС) от сердечно – сосудистых причин [W. Rosamond et al., 2007; S. Peterson et al., 2005].

В связи с этим актуальной задачей является раннее выявление женщин, относящихся к группе повышенного риска ССЗ и ВС.

Цель работы: оценить особенности нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде.

Задачи исследования:

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

Научная новизна

Впервые оценена частота НСР и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде. Выявлены ассоциации развития НСР и проводимости с сопутствующими заболеваниями у женщин в

постменопаузе. Оценены качество жизни, когнитивная функция, уровни тревоги и депрессии у пациенток с НСР и патологией внутренних органов в климактерическом периоде. Проведено сравнение частоты и структуры НСР и проводимости у пациенток с патологией внутренних органов в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде. Показана эффективность совместного использования небиволола и Омакора в лечении ЖЭВГ у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе.

Практическая значимость

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

На основании материалов исследования разработана тактика ведения пациенток с ЖЭВГ в климактерическом периоде. Показана эффективность совместного использования небиволола и Омакора в лечении ЖЭВГ.

Апробация работы. Основные положения работы представлены на 63-й и 65-й научных конференциях молодых ученых и студентов УГМА (Екатеринбург, 2008, 2010), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008), на итоговой научно-практической конференции МУ ЦГКБ №6 (Екатеринбург, 2010), на X Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Санкт-Петербург, 2009), на III Всероссийском Конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Санкт-Петербург, 2009), на IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2009), на конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009), на научно-практической конференции «Современные технологии функциональной диагностики»

(Екатеринбург, 2009), доложены на заседании кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА (30.11.2010, Екатеринбург).

Публикации. По теме и материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, в том числе главы «Обсуждение», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 230 источников, в том числе 113 отечественных и 117 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 11 рисунками и двумя клиническими примерами.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде наблюдается высокая частота НСР и проводимости, у каждой пятой пациентки отмечается высокий риск ВС. ИБС, ХСН, перенесённые сердечно-сосудистые катастрофы, хронический панкреатит и ГЭРБ ассоциируются с увеличением вероятности развития желудочковой экстрасистолии. Повышенный риск развития ЖЭВГ в постменопаузе ассоциируется с нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом.
2. Нарушения сердечного ритма и проводимости регистрируются у всех пациенток с АО в постменопаузе, при этом риск ВС определяется у каждой четвертой женщины. Повышенный риск развития желудочковой экстрасистолии ассоциируется с АО.
3. Вероятность развития суправентрикулярной и полиморфной желудочковой экстрасистолии, синусовой тахикардии, синусовой брадикардии, выше у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе, чем в позднем репродуктивном периоде.
4. НСР ассоциируются с повышенными уровнями тревоги, депрессии и существенным ухудшением качества жизни женщин в климактерии.

5. Комбинированная терапия небивололом и Омакором в течение 3 месяцев женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде более эффективно, чем монотерапия небивололом подавляет ЖЭВГ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Проведено обследование и наблюдение женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы, на базе кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор А.Н. Андреев). Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской клинической больницы № 6 г. Екатеринбурга.

Дизайн исследования:

В *одномоментное* исследование на основе добровольного информированного согласия включено 210 женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе. Средний возраст – 57,0 лет (Me, 25-75%: 54,0÷61,0), длительность менопаузы – 7,9 лет (Me, 25-75%: 3,0÷12,0). Оценена распространённость НСР и ассоциированных с ними заболеваний. Далее в *одномоментное* исследование включено 159 пациенток с АО. Оценена частота и структура НСР и проводимости.

Исследование *«случай–контроль»*: основная группа – 60 женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе, средний возраст 57 лет (Me, 25-75%: 53,5 ÷ 61,0). Контрольная группа – 60 женщин с патологией внутренних органов в позднем репродуктивном периоде, средний возраст 44,5 года (Me, 25-75%: 40,0 ÷ 47,0), подобранные по индексу массы тела.

Одномоментное исследование 119 пациенток с НСР и патологией внутренних органов в постменопаузе. Возраст – 57,5 лет (Me, 25-75%: 54,0÷62,0). Длительность менопаузы – 9,0 лет (Me, 25-75%: 5,0÷14,4). Оценено влияние НСР на качество жизни пациенток. Исследование *«случай-контроль»*: 19 женщин в постменопаузе с ЖЭВГ. Медиана возраста 60 (58÷65) лет. Контрольная группа – 19 женщин в постменопаузе без ЖЭВГ, сравнимые по

возрасту. Оценено влияние ЖЭВГ на качество жизни пациенток в климактерическом периоде.

Далее проведено открытое *рандомизированное* проспективное исследование: включено 27 женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе. Группа 1 – 11 человек, получавших небиволол, возраст 59 (Me, 25-75%: 58 ÷ 66) лет, длительность менопаузы 13,5 (Me, 25-75%: 9 ÷ 18) лет. Группа 2 – 16 человек, получавших небиволол в сочетании с Омакором, возраст 59 (Me, 25-75%: 56,5 ÷ 63,5) лет, длительность менопаузы 10 (Me, 25-75%: 4,4 ÷ 17,5) лет. Длительность терапии – 3 месяца. Контроль – холтеровское мониторирование ЭКГ.

Всем пациенткам выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «ASTEL LTD Cardio DM – 3» в течение 24 часов. Обследование включало сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку модифицированного менопаузального индекса, индекса Лекена. В сыворотке крови определяли уровни глюкозы, инсулина, общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, мочевой кислоты, мозгового натрийуретического пептида, тиреотропного гормона.

Диагностика АГ, стабильной стенокардии, ХСН проводилась согласно Российским рекомендациям последних пересмотров. МС верифицировали по критериям NCEP ATP III (2003), нарушения углеводного обмена – согласно классификации ВОЗ (1999). Остеоартроз диагностировали по критериями Американской ревматологической ассоциации. Для оценки когнитивной функции использовали опросник MMSE, качества жизни – SF 36, уровней тревоги и депрессии – опросники HADS, Бека. Диагностику заболеваний пищеварительной системы проводили согласно российским клиническим рекомендациям.

Статистический анализ материала. 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. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критериев χ^2 и Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью программы «WinPEPI», при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота и структура нарушений сердечного ритма и проводимости у женщин с патологией внутренних органов в постменопаузе

НСР и проводимости выявлены у 209 (99,5%) пациенток. Ишемия миокарда – 36 (17,1%) женщин. Суправентрикулярная экстрасистолия (СЭ) – 185 (88,1%) пациенток, в том числе парная – у 61 (29,0%), групповая – 26 (12,4%), политопная – 15 (7,1%), суправентрикулярная тригеминия – 4 (1,9%), R на T – 1 (0,5%). Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – 113 (53,8%) женщин, градация по Lown – Wolf: 0 – 98 человек (46,7%), 1 – 60 (28,6%), 2 – 7 (3,3%), 3 – 29 (13,8%), 4 – 14 (6,7%), 5 – 2 (0,95%). 16 (7,6%) женщин имели желудочковую бигеминию, 14 (6,7%) - тригеминию и 2 (0,9%) желудочковую квадригеминию. Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (СВТ) – 40 (19,0%) женщин, 3 (1,4%) человека – пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), 3 (1,4%) - пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ), 2 (0,9%) - периоды асистолии. Постоянная форма ФП – 2 (0,9%) пациентки. Блокады синоатриальные (С/А) и атриовентрикулярные (А/В) выявлены у 19 (9,1%) женщин: С/А блокада 1 степени – 1 (0,5%), С/А блокада 2 степени преходящая – 4 (1,9%), С/А блокада 3 степени преходящая – 1 (0,5%); А/В блокада 1 степени – 4 (1,9%), преходящие А/В блокада 1 степени – 6 (2,9%) и А/В блокада 2 степени (тип Мейбитц 1) – 3 (1,4%). Блокады ножек пучка Гиса – у 7 (3,3%) пациенток: полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) – 3 (1,4%), полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) – 1 (0,5%), преходящая блокада

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

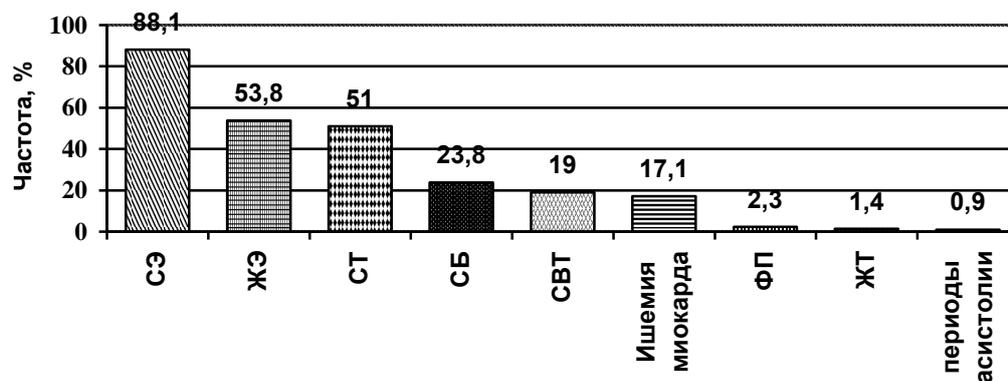


Рис. 1. Частота нарушений сердечного ритма у женщин в климактерии

Каждая пятая пациентка имела ишемию миокарда, причем 1/3 – безболевою форму. Прогностически неблагоприятные нарушения ритма, такие как ФП, ЖТ, периоды асистолии, определялись в 4,7 % случаев. У 21,5% женщин выявлен потенциально высокий риск возникновения ЖТ (пациентки с ЖЭВГ), и, следовательно, риск ВС.

Взаимосвязь желудочковой экстрасистолии с ССЗ и патологией желудочно-кишечного тракта у женщин в климактерии

У пациенток с ИБС ($\chi^2=11,902$, $p=0,000$) и ХСН ($\chi^2=9,862$, $p=0,002$) значительно чаще встречалась ЖЭ. Вероятность развития ЖЭ при наличии ИБС повышалась в 2,75 раза, при ХСН – в 2,6 раза, после перенесенных сердечно – сосудистых катастроф (ИМ, инсульт) в 3,3 раза ($\chi^2=5,756$, $p=0,016$), в частности после перенесенного ИМ – в 8 раз ($\chi^2=4,110$, $p=0,043$) (таблица 1). На частоту развития ЖЭ не оказывали влияния: ЯБ, хронический холецистит, ЖКБ, холецистэктомия, гипотиреоз. Выявлено, что ЖЭ чаще встречалась у пациенток с хроническим панкреатитом и ГЭРБ (таблица 2).

Таблица 1

Вероятность развития ЖЭ при наличии ССЗ у женщин в климактерии

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

Таблица 2

Отношение шансов развития ЖЭ при сопутствующей патологии

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

Выявлено, что у пациенток с метаболическим синдромом достоверно чаще встречалась парная ЖЭ ($\chi^2=4,333$, $p=0,037$), групповая ЖЭ ($\chi^2=5,163$, $p=0,023$) и желудочковая бигеминия ($\chi^2=4,438$, $p=0,035$). При наличии МС шансы развития парной ЖЭ возрастали в 5,3 раза (95% ДИ: 1,2 – 24,7), групповой ЖЭ в 5,9 раза (95% ДИ: 1,3 – 26,9), желудочковой бигеминии в 4,2 раза (95% ДИ: 1,2 – 15,4).

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

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

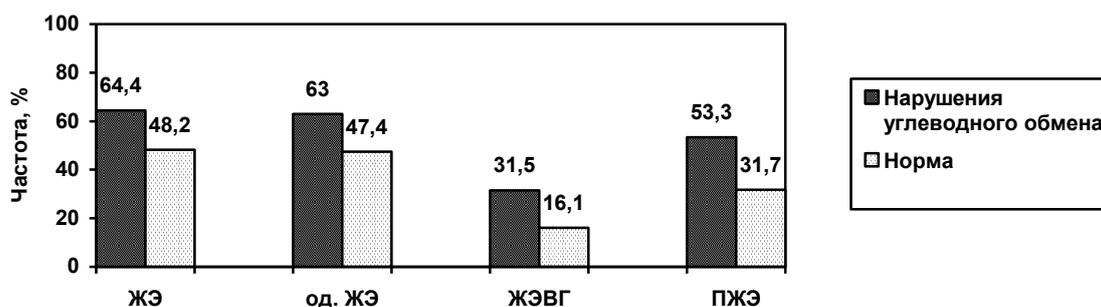


Рис. 2. Частота желудочковой экстрасистолии у пациенток с нарушениями углеводного обмена в климактерии

Вероятность развития ЖЭ у женщин с нарушениями углеводного обмена возросла в 1,9 раз (95% ДИ: 1,08 – 3,48), одиночной ЖЭ – 1,8 раза (95% ДИ: 1,05 – 3,38), ЖЭВГ – 2,4 раза (95% ДИ: 1,23 – 4,71), ПЖЭ – 2,5 раза (95% ДИ: 1,17 – 5,21).

Особенности нарушений сердечного ритма у женщин с абдоминальным ожирением в климактерии

НСР и проводимости выявлены у всех пациенток с АО в климактерии. Ишемия миокарда – 27 (16,9%) женщин. СЭ – 142 (89,3%) пациенток, в том числе парная – 47 (29,6%), групповая – 23 (1,9%), политопная – 11 (6,9%), суправентрикулярная тригеминия – 1 (0,6%), R на T – 1 (0,6%). ЖЭ – 93 (58,5%) женщин, градация по Lown – Wolf: 0 – 67 (42%) человек, 1 – 51 (32%), 2 – 4 (2,5%), 3 – 22 (13,8%), 4 – 14 (8,8%), 5 – 2 (1,3%). В том числе 14 (8,8%) женщин имели желудочковую бигеминию, 10 (6,3%) – тригеминию и 1 (0,6%) – желудочковую квадригеминию. Пароксизмы СВТ – 32 (20,0%) пациенток, 3 (1,9%) человека – пароксизмы ФП, 3 (1,9%) – пароксизмы ЖТ, 2 (1,3%) – периоды асистолии. Постоянная форма ФП – 2 (1,3%) женщин. Блокады С/А и А/В – 16 (9,9%) женщин: С/А блокада 1 степени – 1 (0,6%), С/А блокада 2 степени преходящая – 4 (2,5%), С/А блокада 3 степени преходящая – 1 (0,6%); А/В блокада 1 степени – 3 (1,9%), преходящая А/В блокада 1 степени – 5 (3,0%), преходящая А/В блокада 2 степени (тип Мебитц 1) – 2 (1,3%). Блокады ножек пучка Гиса – 6 (3,8%) пациенток: полная блокада ЛНПГ – 2 (1,3%), полная блокада ПНПГ – 1 (0,6%), преходящая блокада ЛНПГ – 2 (1,3%),

преходящая блокада ПНПГ – 1 (0,6%). СТ – 77 (48,4%) пациенток, СБ – у 38 (23,9%), синусовая аритмия – у 5 (3,1%) женщин. Ускоренный предсердный ритм – 4 (2,5%) человека, миграция водителя ритма – 4 (2,5%), синдром слабости синусового узла – 1 (0,6%) (рис. 3).

Каждая пятая пациентка имела ишемию миокарда, причем 1/3 – безболевою форму. В 6,4% случаев определялись прогностически неблагоприятные нарушения ритма. У 23,9% женщин выявлен потенциально высокий риск ВС.

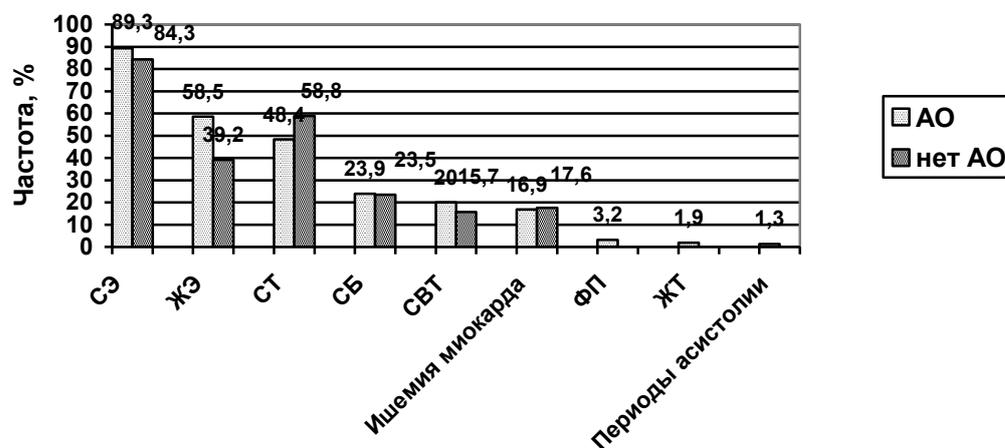


Рис. 3. Частота нарушений сердечного ритма и ишемии миокарда у женщин с АО в постменопаузе

Пациентки с АО имели достоверно большую частоту ЖЭ ($\chi^2=5,022$, $p=0,025$). Вероятность развития ЖЭ при наличии АО повышалась в 2,2 раза (95% ДИ: 1,1 – 4,2). У женщин с АО в постменопаузе ЖЭ чаще встречалась при ИБС ($\chi^2=14,830$, $p=0,001$) и ХСН ($\chi^2=7,943$, $p=0,005$). Риск развития ЖЭ при ИБС повышался в 3,8 раза (95% ДИ: 1,9 – 7,4), при ХСН – в 2,9 раза (95%ДИ: 1,4 – 5,8).

Не было выявлено ассоциации ЖЭ с заболеваниями пищеварительной системы: ЯБ ($p=0,864$), ГЭРБ ($p=0,072$), хроническим холециститом ($p=0,640$), ЖКБ ($p=0,422$), перенесённой холецистэктомией ($p=0,985$), хроническим панкреатитом ($p=0,140$), а также – с гипотиреозом ($p=0,096$).

Сравнительная оценка частоты НСР и ишемии миокарда у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде

Пациентки в постменопаузе имели большую частоту ишемии миокарда, одиночной и парной СЭ, полиморфной ЖЭ, СТ, СБ, тенденцию к увеличению частоты ЖЭ (рис. 4).

Шансы развития СЭ у пациенток в постменопаузе возрастали в 11,8 раза (95% ДИ: 3,3 – 42,2; $p < 0,001$), полиморфной ЖЭ – в 2 раза (95% ДИ 1,3 – 85,0; $p = 0,021$), синусовой тахикардии – в 2,7 раза (95% ДИ 1,3 – 5,8; $p = 0,015$), синусовой брадикардии – в 3,7 раза (95% ДИ: 1,2 – 10,9; $p = 0,027$).

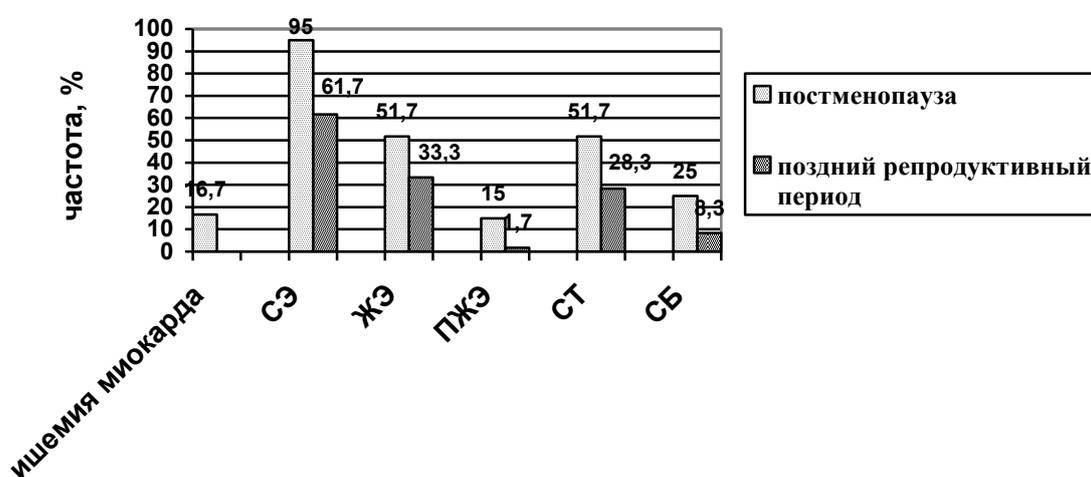


Рис. 4. Частота нарушений сердечного ритма и ишемии миокарда у женщин в постменопаузе и позднем репродуктивном периоде.

Качество жизни женщин в климактерии с НСР

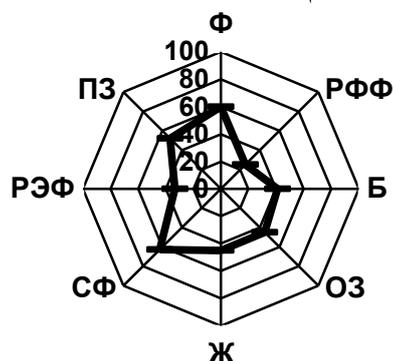


Рис. 5. Параметры качества жизни женщин с НСР в климактерии субшкалы опросника «SF-36»:

Ф – физическое функционирование

РФФ – ролевое физическое функционирование

РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование

СФ – социальное функционирование

Б – боль

ОЗ – общее здоровье

Ж – жизнеспособность

ПЗ – психическое здоровье

Пациентки с НСР в постменопаузе имели выраженные ограничения по шкалам ролевого эмоционального и физического функционирования, боли, общей оценки здоровья и жизнеспособности (рис. 5).

Сравнительная оценка качества жизни, когнитивной функции, уровней тревоги и депрессии у женщин с ЖЭВГ и без нее

Пациентки с ЖЭВГ имели выраженные ограничения по шкале ФФ по сравнению с женщинами без ЖЭВГ ($p < 0,001$), а также по шкалам боли ($p = 0,006$), СФ ($p = 0,015$), РЭФ ($p < 0,001$), ПЗ ($p = 0,001$). При этом РФФ у женщин с ЖЭВГ имело тенденцию к уменьшению ($p = 0,052$). Общая оценка здоровья ($p < 0,001$) и жизнеспособность ($p = 0,003$) были значительно ниже у пациенток с ЖЭВГ (рис. 6). Таким образом, наличие ЖЭВГ существенно ухудшает качество жизни женщин в климактерии.

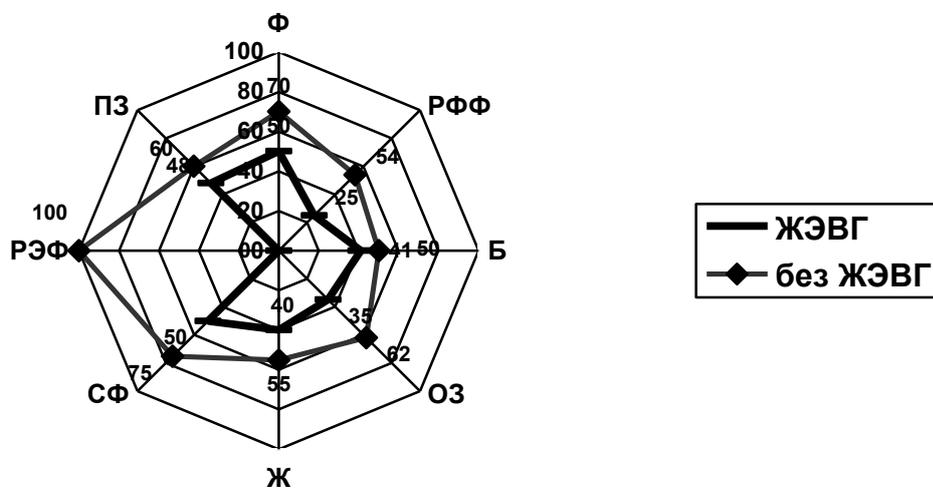


Рис. 6. Качество жизни женщин в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии высоких градаций

Среди пациенток с ЖЭВГ отмечалась тенденция к когнитивной дисфункции (26 (Me, 25-75-й %: 24÷28) баллов; $p = 0,058$).

Выявлено, что женщины с ЖЭВГ имели более выраженные уровни тревоги – 9 баллов (Me, 25-75%: 7 ÷ 12; $p = 0,031$) и депрессии – 9 баллов (Me,

25-75%: $7 \div 11$; $p=0,001$) по шкале HADS, по сравнению с пациентками без ЖЭВГ, что соответствовало субклинически выраженным тревожно-депрессивным нарушениям, а также более выраженные депрессивные расстройства по шкале Бека – 16 баллов (Me, 25-75%: $12 \div 25$; $p=0,016$).

Сравнительная оценка эффективности монотерапии небивололом и комбинированной терапии небивололом и Омакором у женщин с ЖЭВГ и патологией внутренних органов в постменопаузе

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

женщин в климактерии.

5. Эффективность комбинированной терапии небивололом (в дозе 5 мг в сутки) и Омакором (в дозе 1000мг в сутки) ЖЭВГ в течение 3 месяцев у женщин с патологией внутренних органов в климактерическом периоде составила 87,5%, эффективность монотерапии небивололом – 80%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для женщин с сочетанной соматической патологией в постменопаузе, особенно на фоне АО, целесообразно использование холтеровского мониторирования ЭКГ для выявления жизнеугрожающих НСР.
2. Выявленная высокая частота ишемии миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также их ассоциации с нарушениями углеводного обмена, абдоминальным ожирением у женщин в климактерическом периоде свидетельствует о необходимости раннего отбора таких пациенток в группы диспансерного наблюдения для проведения профилактических мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.
3. Назначение комбинированной терапии небивололом в дозе 5 мг в сутки и Омакором в дозе 1000 мг в сутки (минимальный курс – 3 месяца) позволяет уменьшить частоту желудочковой экстрасистолии высоких градаций, и, следовательно, снизить риск внезапной смерти у пациенток в постменопаузе.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Результаты работы внедрены в деятельность кардиологического отделения, отделения неотложной терапии МУ ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга, «Клиники Павлова» г. Екатеринбурга, «Медицинского центра ЧТПЗ» г. Первоуральска и в учебный процесс у студентов 6-го курса лечебно-профилактического факультета, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Дефицит магния у женщин в климактерическом периоде / Соавт.: Н.В. Изможерова, А.А. Попов, М.И. Фоминых, А.Н. Андреев, О.Ю. Стрюкова, Н.В. Тагильцева // **Клиническая медицина**, 2007. - № 5. – С. 62 – 64.
2. Качество жизни женщин с артериальной гипертонией в климактерии / Соавт.: Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова, Е.В. Козулина, А.В. Нужина // **Клиническая медицина**, 2008. - № 11(86). – С. 37 – 40.
3. Частота артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний у женщин в климактерическом периоде / Соавт.: 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.
4. Метаболический синдром и снижение минеральной плотности кости у женщин в климактерическом периоде / Соавт.: Н.В. Изможерова, Н.В. Тагильцева, А.А. Попов, Е.В. Козулина, М.И. Фоминых // **Клиническая медицина**, 2008. - № 9(86). – С. 51 – 53.
5. Структура нарушений сердечного ритма у женщин с абдоминальным ожирением в климактерии: материалы российского национального конгресса кардиологов. Москва, 2008г. / **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**, 2008. - № 7(6). – Прил.1. – С. 78.
6. Анализ нарушений сердечного ритма у женщин с абдоминальным ожирением в климактерии / Соавт.: Н.В. Изможерова // **Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сборник научных статей / Под ред. А.Н. Андреева. – Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2008. – С.33 – 42.**
7. Структура нарушений сердечного ритма у женщин с метаболическим синдромом / Соавт.: А.Н. Андреев, Н.В. Изможерова, А.А. Попов // **Конференция «Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 17 февраля, 2009г. – Екатеринбург, 2009. – С. 15 – 17.**
8. Использование холтеровского мониторирования электрокардиограммы для оценки внезапной смерти у женщин в климактерии / Соавт.: Е.В. Козулина, Н.В. Изможерова, Н.А. Кудрина, М.И. Тутунина // 10-й

- юбилейный Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 3-й Всероссийский Конгресс «Клиническая электрокардиология». Санкт-Петербург, 28-29 апреля, 2009г. – СПб., 2009. – С.65.
9. Использование холтеровского мониторирования электрокардиограммы для оценки распространенности и структуры нарушений ритма у женщин в климактерии / Соавт.: Н.В. Изможерова, Е.В. Козулина, Р.Р. Фасхиев, М.И. Фоминых // I научно-практическая конференция «Современные технологии функциональной диагностики» Уральского регионального отделения Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики. – Екатеринбург, 2009 – С. 92 – 93.
10. Нарушения сердечного ритма у женщин с метаболическим синдромом / Соавт.: А.Н. Андреев, Н.В. Изможерова, А.А. Попов // IX конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении», Санкт-Петербург, 2009г. – СПб., 2009. – С. 617 – 618.
11. Нарушения сердечного ритма у женщин в климактерии / Соавт.: Н.В. Изможерова, А.Н. Андреев, А.А. Попов, М.И. Фоминых, Е.В. Козулина, Е.А. Сафьяник // Интеграция медицинской науки, практики и образования: сборник научных статей / Под ред. А.Н. Андреева. Екатеринбург : Изд-во УГМА, 2010. – С.104 – 118.
12. Нарушения сердечного ритма у женщин с климактерическим синдромом / Соавт.: Н.В. Изможерова, А.Н. Андреев // Сборник статей 65-й научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», Екатеринбург, 2010. – С. 15 – 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АО – абдоминальное ожирение

ВС – внезапная смерть

ГЭРБ – гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЖЭВГ – желудочковая экстрасистолия высоких градаций

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

МС – метаболический синдром

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

НСР – нарушения сердечного ритма

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЯБ – язвенная болезнь

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии

MMSE – the Mini Mental State Examination – шкала оценки когнитивной функции

Гаврилова Елена Игоревна

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ
У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

14.01.05 – кардиология

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава
от 28 ноября 2010 г.