

## ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Малинова Л.И.<sup>1\*</sup>, Силина Т.С.<sup>2</sup>, Денисова Т.П.<sup>2</sup>

Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий<sup>1</sup>; Саратовский государственный медицинский университет Росздрава<sup>2</sup>, Саратов

### Резюме

*Изучены особенности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у лиц старческого возраста в сопоставлении с аналитическим параметром качества диагностики ХСН — индекс диагностики ХСН (ИДХСН). Выявлены основные клинические и лабораторно-инструментальные параметры, ассоциированные с гипо- и гипердиагностикой ХСН у поздновозрастных пациентов. Анализ силы и характера информационных связей ИДХСН в исследованной группе пациентов позволил сформулировать особенности диагностического алгоритма ХСН у лиц старческого возраста с нормальной массой тела и ожирением.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, старческий возраст, диагностические подходы, ожирение.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является не только одной из самых распространенных, но также и, вследствие высокой частоты повторных госпитализаций, одной из самых «затратных» в экономическом плане форм кардиальной патологии [2, 6]. Эффективность лечения ХСН, как и любого заболевания, обуславливается своевременной качественной диагностикой. Однако возрастные особенности проявлений заболевания, начиная с классиков отечественной кардиологии (Мясников А.Л., Ланг Г.Ф.) и до настоящего времени, практически не учитываются при постановке диагноза. Последний вариант национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [1] обращает внимание практического врача на особенности этиологии и лечения ХСН у поздновозрастных пациентов, однако представленный диагностический алгоритм является общим для всех возрастных групп. Наиболее распространенным к настоящему времени объяснением известных особенностей клинических симптомов и физикальных признаков ХСН у поздновозрастных пациентов является влияние сенильной полиморбидности, когнитивно-мнестических нарушений и высокой частоты бесконтрольного самолечения пожилых [3], в то время как вклад собственно возрастных изменений в формирование клинической картины ХСН остается малоизученным. Все выше сказанное и обусловило выполнение настоящего исследования.

### Материал и методы

Обследованы пациенты старческого возраста (75 лет и старше) с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС). Всего в исследование было включено 156 пациентов старческого возраста, из них мужчин было 45,5%, женщин — 54,5%. В среднем возраст обследованной группы больных составил  $79,9 \pm 3,6$  лет. Из исследования исключались больные с патоло-

гией бронхолегочной системы и формированием клинически выраженной дыхательной недостаточности (II и выше степени); сахарным диабетом; онко- и гемопатологией; перенесшие острое коронарное событие или острое нарушение мозгового кровообращения, менее чем за 6 месяцев до момента включения в исследование; с некоронарогенными поражениями миокарда; ревматическими и врожденными клапанными пороками сердца; симптоматическими артериальными гипертензиями; любой сопутствующей патологией в стадии обострения; выраженным когнитивно-мнестическим дефицитом. Вовлечение пациента в исследование проводилось на добровольной основе с соблюдением всех требований, предъявляемых Хельсинской декларацией к проведению биомедицинских исследований.

Верификация диагноза ХСН и лабораторно-инструментальное обследование больных осуществлялась согласно Национальным рекомендациям по обследованию и лечению больных с ХСН [1], и служила критерием выделения подгрупп пациентов. Определение сывороточного уровня мозгового натрийуретического гормона (BNP-32) проводилось при помощи иммуноферментного метода (PENINSULA LABORATORIES, LLC: диапазон значений 0-5 ng/ml). В качестве референсного использовался уровень, предложенный разработчиками: 0-15,2 pg/ml [8]. Концентрации лептина измерялась иммуноферментным методом с использованием наборов Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) в диапазоне 0-100 ng/ml; адипонектина — BioVendor — Laboratorní medicina a.s. (Чехия) в диапазоне от 0,1 до 10 µg/ml; ИЛ-6 и ФНО α — ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). В качестве референсных использовались диапазоны, предложенные разработчиками. У всех больных проводилось измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер, расчета индекса

Таблица 1

**Распределение абсолютных частот встречаемости (%) клинических симптомов и физикальных признаков ХСН у лиц старческого возраста**

	Одышка		Периферические отеки		Хрипы в легких		Гепатомегалия	
	-	+	-	+	-	+	-	+
Нет ХСН	9,62	12,18	16,03	5,77	16,03	5,77	14,11	7,69
ХСН	25,00	53,20	37,82	40,38	58,97	19,23	65,38	12,83

*Примечание:* + – наличие симптома или признака, – – его отсутствие.

массы тела. При наличии клинических признаков застоя пациент взвешивался после медикаментозной коррекции состояния, неоднократно, до получения стабильных показателей.

Для количественного анализа качества диагностики ХСН использовался индекс диагностики (ИДХСН), рассчитываемый как  $|(a_0 - a_1)| + |(b_0 - b_1)|$ , где  $a$  – стадия ХСН,  $b$  – функциональный класс ХСН, 0 – предварительный этап диагностики, 1 – финальный этап диагностики.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов STATISTICA 6.0. Качественные параметры были индексированы, некоторые количественные – ранжированы. Применялся анализ таблиц сопряженности, с оценкой значений статистики Пирсона  $\chi^2$ , при необходимости с поправкой Йетса, точного критерия Фишера и достигнутый уровень значимости ( $p$ ). Дополнительно оценивалась тетракорическая корреляция. Для оценки влияния указанных признаков на качество диагностики проводился анализ коэффициентов неопределенности и  $d$  критерия Соммера. Для поиска закономерностей группирования обследованных пациентов как объектов исследования, а также исследуемых признаков в отдельные локальные подмножества проводился кластерный анализ методом К средних [4].

### Результаты

В структуру предварительного клинического диагноза пациентов старческого возраста ХСН была включена в 109 случаях (69,9%). У 56 пациентов (51,4%) при поступлении был определен III и выше функциональный класс ХСН. По завершении обследования абсолютная частота встречаемости верифицированной ХСН в исследуемой выборке составила 129 пациентов (82,7%). Совпадение предварительного и окончательного диагнозов ХСН было выявлено в 66,6% случаев. Гиподиагностика отмечалась в 26,3 % случаев, гипердиагностика – в 7,1 %.

У обследованных больных была выявлена значительная вариабельность клинических симптомов и признаков ХСН, а также объективных признаков нарушений функции миокарда. В структуре предъявляемых жалоб наиболее часто встречались следующие: повышенная утомляемость (64,74%), немотивированная слабость (62,82%), одышка (59,62%), разнообразные ощущения дискомфорта в области грудной клет-

ки (47,44%). Распределение абсолютных частот клинических симптомов и физикальных признаков ХСН по подгруппам приведено в табл. 1.

Средняя фракция выброса левого желудочка ФВ ЛЖ в общей выборке составила  $61,69 \pm 10,33\%$ , причем ее снижение менее 45% отмечалось в 8,33% случаев. Наиболее часто присутствовало нарушение диастолической функции миокарда по релаксационному типу – 57,69% обследованных. Частота сердечных сокращений у пациентов обеих подгрупп не различалась ( $73,9 \pm 13,3$  vs  $72,3 \pm 15,6$ ;  $p = 0,574$ ). У 39,1% пациента индекс массы тела (ИМТ) превышал  $30 \text{ кг/м}^2$ , при этом в 71,6(6)% случаев ИМТ не достигал  $35 \text{ кг/м}^2$ .

Оценка коэффициентов неопределенности (КН) и  $d$  критерия Соммера пар переменных “ИДХСН – клиничико-инструментальные и биохимические маркеры миокардиальной дисфункции” у лиц старческого возраста выявила, что ни один из анализируемых признаков не достигал высокой степени информационной связи с ИДХСН. Однако данные статистики были максимальными для параметров “одышка” (КН – 0,143; 0,173;  $X|Y -0,378$ ;  $Y|X -0,376$ ), “ожирение” (КН – 0,358; 0,383;  $X|Y 0,679$ ;  $Y|X 0,549$ ) и “диастолическая дисфункция” (КН – 0,241; 0,230;  $X|Y 0,307$ ;  $Y|X 0,314$ ). Анализ разности наблюдаемых и ожидаемых частот признаков свидетельствовал о преимущественном влиянии таких клинических симптомов, как одышка и периферические отеки, на формирование предварительного диагностического заключения.

Сопоставление коэффициентов сопряжения у пациентов с нормальной и повышенной массой тела позволило установить, что наличие ожирения оказывало влияние на силу информационной связи между ИДХСН и клиническими симптомами и объективными признаками миокардиальной дисфункции у лиц старческого возраста. Максимальный коэффициент сопряжения признаков в общей выборке был отмечен у пары “ИДХСН – диастолическая дисфункция” – 0,605, в то время как у пациентов с ожирением не было зафиксировано случаев сохранной диастолической функции, и коэффициент сопряжения соответственно снижался до 0,242. Относительно ранжированного параметра “концентрация ВПР” наблюдалась противоположная тенденция: в подгруппах пациентов с ожирением и нормальной массой тела степень сопряжения признаков

оказывалась выше (0,529 и 0,488, соответственно), чем в суммарной выборке (0,477). Также повышалась степень сопряженности исследуемых признаков в парах “ИДХСН – клинические симптомы и признаки ХСН” при ее оценке у пациентов с и без ожирения. Максимальный коэффициент сопряжения признаков в общей выборке был отмечен для пары “ИДХСН-одышка” – 0,431, у больных с ожирением этот показатель возрастал до 0,546 в то время как у лиц старческого возраста без ожирения эта статистика была равно 0,378. При оценке разностей наблюдаемых и ожидаемых частот признака “одышка” у пациентов с нормальной массой тела и ожирением было установлено, что наличие одышки в большей степени ассоциировано с гипердиагностикой ХСН у пациентов с ожирением, чем у лиц с нормальной массой тела.

Как в общей выборке пациентов, так и в подгруппах больных с нормальной и повышенной массой тела, наибольшая сила связи с наличием верифицированной ХСН была выявлена у параметра “концентрация BNP” (коэффициент тетракорической корреляции 0,886; 0,897 и 0,895, соответственно). Среди клинических симптомов и признаков ХСН как по величине коэффициента тетракорической корреляции, так и уровню значимости статистик Пирсона и МП<sup>2</sup> (рассчитанный методом максимального правдоподобия) выделялись параметры «отеки» и «гепатомегалия». Однако, если у пациентов с нормальной массой тела происходило повышение уровня значимости параметра «отеки» и снижение – «гепатомегалия» в сравнении с суммарной выборкой, то у больных с ожирением наблюдалась противоположная тенденция.

Для поиска закономерностей группирования обследованных пациентов как объектов исследования, а также исследуемых признаков в отдельные

локальные подмножества проводился кластерный анализ методом К средних. Учитывая полученные данные о значимости ожирения для диагностики ХСН, число кластеров было выбрано исходя из возможных сочетаний: наличие/отсутствие ХСН; наличие/отсутствие ожирения. Кластеризации были подвергнуты все клинические и лабораторно инструментальные характеристики пациентов (n = 114). Как видно из данных, представленных на рис. 1, хотя по ряду параметров кластеры пересекаются, были получены достаточно четкие различия группировки.

Статическая достоверность различия кластеров была достигнута по следующим параметрам: рост, масса тела, концентрация BNP, адипонектина, лептина, интерлейкина-6, триглицеридов, креатинина, расчетной СКФ, количества лейкоцитов и СОЭ (табл. 2).

При сопоставлении данной классификации обследуемых пациентов с отношением последних к той или иной подгруппе было установлено совпадение классификации в 82,4% случаев.

#### Обсуждение

Процессы старения затрагивают все органы и системы в человеческом организме, в том числе и сердечно-сосудистую систему. При этом непосредственно инволюционные изменения зачастую как бы имитируют известные проявления ХСН. Так, за счет снижения активности ион-обменных белков, нарушения проницаемости клеточных мембран происходит извращение компарментализации воды в организме – механизм формирования сенильных отеков [7]. С возрастом, как и при формировании ХСН, увеличивается количество циркулирующего адреналина и норадреналина, интенсифицируется интернализация β-адренорецепторов, изменяется их соотношение, уменьшается сократи-



Рис. 1. Кластеризация обследованных пациентов старческого возраста по клиническим и лабораторно-инструментальным параметрам.

Таблица 2

## Статистические параметры выделенных кластеров больных старческого возраста

	Between SS	df	Within SS	df	F	signif. p
Возраст, годы	65,2	3	1289,84	113	1,9026	0,133
Рост, см	652,6	3	7471,59	113	3,2902	0,023
Масса тела, кг	1502,5	3	15870,60	113	3,5660	0,016
BNP, ng/ml	6,4	3	45,08	113	5,3249	0,002
Адипонектин, mcg/ml	193,9	3	2424,14	113	3,0121	0,033
Лептин, ng/ml	671452,0	3	26035,77	113	971,4080	0,000
II-6, pg/ml	1825,9	3	25412,22	113	2,7064	0,049
ФНО а, pg/ml	1817,5	3	30803,46	113	2,2224	0,089
САД, мм рт ст	1393,8	3	40116,34	113	1,3087	0,275
ДАД, мм рт ст	57,4	3	7686,12	113	0,2813	0,839
ХЛ, ммоль/л	6,6	3	136,28	113	1,8120	0,149
ТГ, ммоль/л	2,7	3	36,19	113	2,7854	0,044
Глюкоза, ммоль/л	0,8	3	25,18	113	1,1527	0,331
Креатинин, мкмоль/л	60719,5	3	61575,32	113	37,1432	0,000
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	10124,9	3	16273,66	113	23,4349	0,000
Э, *10 <sup>9</sup> /л	0,3	3	18,61	113	0,5212	0,668
L, *10 <sup>6</sup> /л	45,6	3	142,16	113	12,0943	0,000
СОЭ, мм/ч	1172,8	3	7258,15	113	6,0862	0,001
ЧСС, уд/мин	1146,6	3	23520,13	113	1,8363	0,144

тельный ответ на адреностимуляцию [9]. Описаны инволюционные особенности молекулярного фенотипа кардиомиоцитов, активации процессов апоптоза и изменения динамики ионов кальция в миокардиальном синцитиуме [11]. Анализ абсолютных частот встречаемости клинических симптомов и признаков ХСН в изученной популяции, выявленная низкая информационная связь между ИДХСН и изучаемыми параметрами может быть следствием возраст-зависимой «поливалентности» клинических симптомов и признаков, даже в отсутствии коморбидных состояний. Анализ доступных литературных данных и проведенный кластерный анализ поднимают вопрос о выявлении этиологической сердечно-сосудистой патологии для диагностики ХСН у лиц старческого возраста, так как собственно процесс старения предрасполагает к формированию дезадаптивного ремоделирования миокарда.

Старение также приводит к модификации соотношения мышечной и жировой ткани в организме, формируется заместительное, саркопеническое ожирение [8, 12], тем более выраженное, чем выше у пациента в отсутствие эндокринных и экзогенных причин увеличения массы жировой ткани ИМТ. Выявленная ассоциация ожирения и гипердиагностики ХСН у лиц старческого возраста подчеркивает значимость инволюционных структурно-функциональных изменений в формировании клинической картины ХСН.

Полученные данные достаточно убедительно демонстрируют ограниченные возможности клини-

ческой и инструментальной диагностики ХСН у пациентов позднего возраста группы. В нашем исследовании из всех изученных инструментальных признаков миокардиальной дисфункции наибольшую силу информационной связи с ИДХСН продемонстрировал параметр «диастолическая дисфункция», однако, критерии ее верификации у позднего возраста пациентов остаются дискуссионными, особенно в условиях инволюционного ожирения [10]. Статистически достоверная классификация пациентов в группы наличия и отсутствия ХСН по параметрам BNP и концентрации адипокинов, с одной стороны, доказывает их диагностическую значимость в гериатрической кардиологии, с другой стороны открывает перспективы дальнейшего исследования.

### Заключение

Верификация диагноза хронической сердечной недостаточности у лиц старческого возраста не может проводиться только по анализу клинических и инструментальных признаков, так как она характеризуется клинической «скудностью», преобладанием неспецифических симптомов, относительной сохранностью систолической функции миокарда. Наличие ожирения модифицирует клинические проявления ХСН у лиц старческого возраста и ассоциировано с большей вероятностью ее гипердиагностики. Наибольшей значимостью для диагностики ХСН у лиц старческого возраста обладают биохимические (сывороточный уровень BNP, концентрации адипокинов) маркеры.

## Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2009. – №2. – С. 64-103.
2. Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях стационара // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 108-110.
3. Преображенский, Д.В., Батыралиев Т.А., Шарошина И.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста М.: Пресид, 2005. – 156с.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Vêlbf Cathf, 2006. – 312с.
5. Abel, E.D., Litwin S.R., Sweeny G. Cardiac remodeling in obesity // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 88. – P. 389-419.
6. Agwall, B., Borgquist, L., Foldevi M. et al. Cost of heart failure in Swedish primary healthcare // Scand. J Primary Health Care. – 2005. – Vol. 23, No. 4. – P. 227-232.
7. Allison, S.P., Lobo D.N. Fluid and electrolytes in the elderly // Current Opin in Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2004 – Vol. 7. – Is. 1 (Ageing: biology and nutrition) – PP. 27-33.
8. Baumgartner, R.N. Body composition in healthy aging // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol, 904. – PP. 437-448.
9. Hart E.C., Joyner M.J., Wallin B.G. et al. Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in men // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – PP. 127-133.
10. O'Mahony, M.S., Sim M.F., Hoet S.F. et al. Diastolic heart failure in older people // Age Ageing. – 2003. – Vol. 32. – PP. 519-524.
11. Swynghedauw B., Besse S., Assayag P. et al. Molecular and cellular biology of the senescent hypertrophied and failing heart // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – PP. 2D-7D
12. Zamboni M., Mazzali G., Fantin F. et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2008. – Vol. 18. – P. 388-395.

## Abstract

*The authors studied specific clinical features of ischemic chronic heart failure (CHF) in elderly patients, in comparison with the analytical parameter of CHF diagnostic quality (CHF diagnostic index, CHFDI). The main clinical, laboratory, and instrumental parameters, associated with CHF hypo- and hyper-diagnostics in elderly patients were identified. The analysis of power and directions of the CHFDI associations allowed the authors to develop an algorithm for CHD diagnostics in elderly patients with normal body weight or obesity.*

**Key words:** Chronic heart failure, elderly age, diagnostic strategies, obesity.

Поступила 15/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2011  
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

[Малинова Л.И. (\*контактное лицо) – д.м.н., ст. науч.сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, Силина Т.С. – аспирант, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии, Денисова Т.П. – д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии].

## CARDIO.MEDI.RU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов

