

© ШТЕГМАН О.А., САЛМИНА А.Б., БАХМЕТЬЕВА О.С., ЧЕРНЫХ П.В., ЧЕРНЫХ В.И.,
ЗВЕРЕВА А.А., РЕПИНА А.В., ФРОЛОВА О.В., КОВАЛЬЦОВА К.А.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА АМБУЛАТОРНО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ

О.А. Штегман, А.Б. Салмина, О.С. Бахметьева, П.В. Черных, В.И. Черных, А.А. Зверева,
А.В. Репина, О.В. Фролова, К.А. Ковальцова
Красноярская государственная медицинская академия им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов.

Резюме. Комплексная мультидисциплинарная работа на материале выборки в 448 человек. Впервые установлена связь между окислительным стрессом, уровнем CD38-положительных лимфоцитов и состоянием функции эндотелия. В результате проведенного исследования определены факторы риска, вносящие наибольший кумулятивный вклад в развитие сердечной недостаточности среди больных амбулаторно-терапевтического приема. Определены психологические особенности больных с хронической сердечной недостаточностью (повышенный уровень личностной и ситуативной тревожности). В работе затрагиваются экономические аспекты лечения больных с ХСН, что позволяет использовать результаты исследования для оценки потребности в финансировании лекарственного обеспечения больных данной категории и определяет практическую значимость работы.

Ключевые слова: симптоматическая хроническая сердечная недостаточность, амбулаторно-терапевтический прием, окислительный стресс, CD38 – положительные лимфоциты.

В течение последних десятилетий хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет лидирующее положение среди сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции составляет около 2%. Особое значение ХСН обусловлено её неблагоприятным прогнозом: около половины больных умирают в течение 5 лет с момента постановки диагноза. А среди больных с тяжёлой ХСН (IV ф.к. по NYHA) половина умирает уже в течение первого года. При этом, несмотря на обнадеживающие результаты многоцентровых исследований, в целом прогноз больных ХСН лишь незначительно улучшился по сравнению с прогнозом в 70-ые годы [1]. В Красноярском крае не было исследований, посвящённых изучению встречаемости ХСН среди больных амбулаторно-терапевтического приёма.

В последние два десятилетия доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний вообще, и ХСН в частности, особое место занимает эндотелиальная дисфункция (ЭД). Эндотелий сосудов – это активный барьер, весьма интенсивно участвующий в во внутреннем гомеостазе организма. Эндотелиальные клетки испытывают постоянное воздействие со стороны кровотока и других факторов. Основные причины развития ЭД при ХСН многообразны и связаны с длительно

существующей гемодинамической перегрузкой приводящих артерий, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем. Проявляется ЭД извращением реакции эндотелия на обычные дилатирующие стимулы [2]. Остаётся не до конца изученным вопрос частоты выявления ЭД среди больных ХСН различной выраженности.

В последнее время в основном иностранными исследователями уделяется большое внимание изменению наружной плазматической мембраны клеток, которое возникает под действием различных факторов (ишемия, гипоксия, воспаление и др.). Подобные изменения наиболее изучены для тромбоцитов и лимфоцитов. Лимфоцитарно-лейкоцитарным звеном периферической крови экспрессируется трансмембранный гликопротеин - CD 38, лигандом для которого является CD 31, экспрессируемый на мембране эндотелиоцитов [3]. CD 38- положительные лимфоциты являются маркерами иммунологической активности. Значение этих клеток при ХСН остаётся неизвестным.

Цель исследования. Целью нашего исследования явилось установить встречаемость ХСН и факторов риска ее развития, составить клинико-функциональную характеристику (наличие и выраженность ЭД, окислительного стресса, тревожно – депрессивных расстройств) симптомной ХСН среди больных амбулаторно-терапевтического приёма.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 448 (149 мужчин, 299 женщин) больных, последовательно явившихся на амбулаторно-терапевтический приём и прошедших анкетирование с помощью эпидемиологической анкеты для выявления ХСН общества специалистов по сердечной недостаточности и анкеты по выявлению основных факторов риска развития ХСН. Для оценки функции эндотелия 60 больным с ХСН была проведена окклюзионная проба по стандартной методике (45 больных с ХСН I стадии, по 15 – с ХСН IIa и IIb стадии). Кроме того, окклюзионная проба была проведена 16 больным с сердечно-сосудистым заболеванием, но без ХСН и 10 здоровым лицам (контрольная группа) (критерии включения в данную группу: отсутствие соматической патологии сердечно-сосудистой системы, возраст не младше 50 лет). Диагностировалась ЭД при увеличении диаметра сосуда менее 10%. Эхо-КГ и доплеровское сканирование сонных артерий были проведены на аппарате Vivid 7 Pro к.м.н. В.А. Мосиной 86 больным. Определялись следующие параметры: размер аорты, левого предсердия, толщину задней стенки левого желудочка в диастолу, толщину межпредсердной перегородки в диастолу, конечный диастолический объём, конечный систолический объём, фракция выброса, IVRT, DT, E/A, систолическое давление в легочной артерии, комплексы интима-медиа справа и слева. Больным – 48 с ХСН и 10 лицам контрольной группы проведено определение CD38+ на мембране лимфоцитов иммуногистохимическим методом, а также определение малонового диальдегида (МДА) по методике модифицированной С.Г. Конюховой по реакции с 2-тиобарбитуровой

кислотой 100 больным. Оценка тревожно-депрессивных расстройств выполнена 88 больным с помощью опросников: депрессивных расстройств (CES-D), ситуативной и личностной тревожности Спилберга-Ханина. Осуществлен анализ медикаментозной терапии у 76 больных.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Оценивались базовые статистические критерии. Для доказательства достоверности частной выборки по отношению к генеральной использовался t-критерий Стьюдента. Оценка достоверности отличий относительных величин выполнялась с помощью критерия Хи-квадрат, корреляционный анализ – по методу Спирмена. Результаты признавались достоверными при критическом пороговом значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст анкетированных больных составил 51,6 лет, основной группы – 63,4 г., а контрольной группы – 58 лет. Встречаемость факторов риска развития ХСН среди опрошенных была следующей: сахарный диабет имелся у 50 (11,2%) больных, повышение АД выше 140/90 мм. рт. ст. выявляли у себя 278 (62,1%), инфаркт миокарда перенесли 44 (9,8%), курят последние 2 года – 110 (24,6%), злоупотребляют алкоголем – 41 (9,2%). По данным анкетирования, установлено 180 (40,12%) больных с симптомной ХСН. Среди больных с ХСН, которым была проведена оценка принимаемой медикаментозной терапии, 62 (72,9%) регулярно принимали назначенное участковым терапевтом лечение (15 мужчин, 47 женщин) и 23 (27,06%) – не регулярно (8 мужчин, 15 женщин).

Также, по данным эпидемиологической анкеты, обнаружены следующие данные: одышка была выявлена у 212 (47,3%) больных, поражение миокарда в анамнезе по данным Эхо-КГ - у 170 (38%), принимали мочегонные препараты 107 (23,9%) больных, в течение последних трёх лет в условиях поликлиники выставлялся диагноз «сердечная недостаточность» у 163 (36,4%) больных.

При проведении ультразвукового исследования сердца и сосудов шеи обследованные были распределены на следующие группы: I – представлена больными с сердечной недостаточностью (СН) I стадии, II – СН II (IIa и IIб), III – без СН, но с сердечно-сосудистой патологией; IV – контрольные. Были получены следующие средние показатели:

Таблица 1

Параметры УЗИ сердца исследуемых.

Параметры*	Ультразвуковые показатели в исследуемых группах			
	I**	II**	III**	IV**

Аорта, см	3,17±0,59	3,27±0,21	2,79±0,64	3,075±0,52
ЛП, см	3,99±0,54	4,66±0,85	3,62±0,56	3,19±0,14
ТЗСЛЖД, см	1,09±0,19	1,28±0,33	0,85±0,13	0,9±0,11
ТМЖПД, см	1,11±0,22	0,86±0,087	0,86±0,087	0,93±0,065
КДР, см	5,34±0,76	4,72±0,42	4,72±0,42	4,43±0,22
КСР, см	3,73±0,88	2,94±0,26	2,94±0,26	3,25±0,26
КДО, мл	116,2±48,14	106,5±31,5	106,5±31,5	94,5±40,76
КСО, мл	57±46,86	51,2±22,19	31,48±10,3	43±18,18
ФВ, %	60,53±11,17	61,4±7,95	66±5,5	63,88±4,67
IVRT, мс	92,67±16,4	73,88±12,92	85,15±13,7	90,88±45,6
DT, мс	213,3±60,15	224,9±108,4	182,87±56,4	180±54,88
ЕА	0,99±0,26	1,07±0,33	1,24±0,23	1,12±0,15
С.Д.ЛА, мм рт.ст.	23,05±8,92	37±9,9	24,83±6,76	22,62±5,01
К.И.М. справа, мм	0,89±0,27	1,043±0,17	0,56±0,28	0,75±0,14
К.И.М. слева, мм	0,92±0,35	1,02±0,18	0,51±0,29	0,75±0,14

*ЛП – левое предсердие; ТЗСЛЖД – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ТМЖПД – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объём; КСО – конечный систолический объём; ФВ – фракция выброса (по Simpson); IVRT – изоволюмический период релаксации; DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения; с.д.ЛА – систолическое давление в легочной артерии; К.И.М. – комплекс интима-медиа;

** $p\text{ I-II} < 0.05$; $p\text{ I-III} < 0.05$; $p\text{ I-IV} < 0.01$; $p\text{ II-III} < 0.05$; $p\text{ II-IV} < 0.05$; $p\text{ III-IV} < 0.05$;

Среди больных ХСН, включенных в исследование и прошедших ЭхоКГ, систолическая дисфункция левого желудочка встречалась в 31,6% случаев; а изолированная диастолическая дисфункция – в 68,4%.

Лица, подвергшиеся исследованию функции эндотелия, были распределены на следующие группы: в 1-ю вошло 16 больных без ХСН, во 2-ю – 45 с ХСН I стадии, в 3-ю – 15 больных с ХСН IIa и IIb стадии. Десять человек без сердечно-сосудистой патологии составили контрольную группу. У больных 1-й группы диаметр брахиальной артерии после проведения окклюзионной пробы увеличился в среднем на 4,05±0,59%, во 2-й – на 3,55±0,63%, а в 3-й он уменьшился на 0,54±0,24%. В контрольной группе увеличение артерии составило 11,62±0,39%. Таким образом, у больных 3-й группы наблюдалась большая выраженность ЭД по сравнению со 2-й ($P < 0,001$). У больных 3-й группы также выявлялись ангиоспастические реакции (в 53,3% случаев). Частота выявления ЭД у больных 2-й группы составила 91,1±6,3%; 3-й – 93±2,3%; Среди больных 1-й

группы ЭД отмечена в $68,8 \pm 5,2\%$ случаев. В контрольной группе ЭД была отмечена в 20% случаев. Ангиоспастическая реакция встречалась у больных 2-й группы в 11,5% случаев. При этом среди больных 1-й группы ангиоспазм был установлен в 20% случаев. В контрольной группе ангиоспастические реакции не встречались. Коэффициент корреляции (r) между выраженностью ЭД и стадией ХСН составил 0,63 при $P < 0,05$.

При оценке биохимических анализов крови 86 больных были получены следующие средние данные: холестерин 5,37 ммоль/л, ЛПНП 3,85 ммоль/л, ЛПВП 1,29 ммоль/л, ТГ 1,23 ммоль/л, при $p < 0,001$.

Больные (48), которым была определена доля CD38+-лимфоцитов, были распределены на 5 групп: в 1-ую группу вошли 7 больных ХСН с нарушением ритма, во 2-ую – больные ХСН с гипертонической болезнью (10), в 3-ю – с СН и ишемической болезнью сердца (13), в 4-ую – с сахарным диабетом (8); 5-ая – контрольная группа без сердечно-сосудистых заболеваний (10 человек).

Средние показатели CD38+ в группах больных ХСН, отсортированных согласно стадии процесса, были получены следующие данные: СН 0 – 11%, СН I – 12%, СН II (IIa и IIб) – 15,6%, контрольная группа – 1,13%. При определении МДА исследуемые были распределены в группах следующим образом: 1-ая – без признаков ХСН с иной патологией (16 больных), 2-ая – СН I стадии (45); 3-я – СН II стадии (IIa и IIб; 15); 4-ая – контрольная (10). Первая группа имела среднее содержание МДА до $0,41 \pm 0,037$ г/л; 2-ая – $0,45 \pm 0,041$ г/л; 3-я – $0,47 \pm 0,039$ г/л; 4-ая – $0,38 \pm 0,029$ г/л. При оценке корреляционных связей средних показателей CD 38+ и МДА была получена слабая положительная корреляция с величиной критерия $r = 0,12$; а при оценке взаимосвязей с пробой брахиальной окклюзии была установлена отрицательная корреляция до 0,73 (критерий по методу Спирмена).

Из 448 больных, по данным анкетирования, ХСН была обнаружена у 180 больных, из них 88 прошли дополнительное анкетирование. В результате исследования установлено, что у больных с ХСН расстройства депрессивного спектра наблюдались в 34,6% случаев, а депрессия – в 18% случаев. В группе больных без ХСН, но с иной сердечно-сосудистой патологией – расстройства депрессивного спектра были диагностированы в 61% случаев, а депрессия – в 33,1%. В контрольной группе без признаков расстройств депрессивного спектра было выявлено у 8 (80%) больных, с признаками депрессии – у 2 (20%).

При оценке ситуативной тревожности у больных с ХСН имели низкую тревожность 45%, умеренную – также в 45%, высокую – 10%. В группе больных без СН низкая тревожность отмечена в 16,7% случаев, умеренная – в 61,1%, высокая – в 22,2% больных. В контрольной группе низкая тревожность была установлена в 80% случаев, умеренная – в 20% (при $p < 0,05$).

Проведена оценка личностной тревожности. Среди больных с ХСН низкая личностная тревожность наблюдалась в 6,6% случаев, умеренная – в 63,3%, высокая – в 30%. В группе без СН тревожность была низкая в 11,1% случаев, умеренная – в 27,8%, высокая – в 61,1% , а в контрольной группе – низкая в 50%, умеренная – в 50% (при $p < 0,05$).

При анализе взаимосвязей, данных по ситуативной и личностной тревожности, были получены следующие данные: корреляционный индекс составил 0,56, преимущественно у больных с умеренным и высоким уровнем тревожности. Проведена оценка эффективности медикаментозной терапии у больных ХСН. Среди используемых групп препаратов встречались: ингибиторы АПФ в 58,3% случаев, бета-адреноблокаторы – в 58,3%, диуретики – в 39,3%, нитраты – в 8,3%, блокаторы кальциевых каналов – в 26,2%, дезагреганты – в 22,6%, статины – в 13,1%, антагонисты рецепторов ангиотензина II – в 9,5%, агонисты имидазолиновых рецепторов – в 3,6%.

Среди ингибиторов АПФ применялись: эналаприл – в 43% случаев и лизиноприл – в 34,1%, моноприл – в 4,6%, периндоприл – в 9,1%. Из бета-адреноблокаторов больным ХСН назначались: бисопролол – в 38,9% случаев, метопролола тартрат – в 27,8%, карведилол – в 22,2% и бетаксолол – в 11,1%. Из диуретических средств чаще всего использовались – гипотиазид и индапамид – по 40,7% случаев, а также верошпирон – 14,8%. Из блокаторов кальциевых каналов назначались: амлодипин в 50% случаев и нифедипин в 50%. Среди статинов - симвастатин использовался в 45,5% случаев, аторвастатин – в 54,5%. Из нитратов применялись: изосорбид мононитрат – в 14,3%, изосорбид динитрат и нитроглицерин – по 42,9%.

Средняя стоимость лечения амбулаторного больного с ХСН (см. рис.1) составила $734,27 \pm 148$ рублей в месяц (по среднеаптечным ценам г. Красноярск на февраль 2008 года), а с ХСН I стадии – $671,7 \pm 20$; с ХСН II (IIa и IIб) стадии – $796,84 \pm 83$; с ССЗ без ХСН - 330,75; при $p < 0,05$.

Средняя стоимость курса медикаментозного лечения больного с ХСН, в основе которой лежит артериальная гипертония, равнялась 660 рублей в месяц, при наличии пороков сердца – 671,7, при ишемической болезни сердца без постинфарктного кардиосклероза – 681,0, а при наличии постинфарктного кардиосклероза – 702,5 рублей в месяц ($p > 0,05$).

Таким образом, симптомная ХСН среди больных амбулаторно-терапевтического приёма встречается в 36% случаев. Среди факторов риска ХСН лидируют повышение АД выше 140\90 мм рт. ст. (62,8%), на втором месте стоит курение (24 %) и на третьем - сахарный диабет (11,4%). У больных ХСН амбулаторно-поликлинического приёма часто выявляется ЭД. Выраженность ЭД по данным окклюзионной пробы имеет положительную корреляционную связь со стадией ХСН. Также увеличение экспрессии CD38 и повышение продукции МДА достоверно свидетельствуют о более выраженной степени ЭД и активности процессов окислительного стресса организма. Увеличение выше названных параметров также положительно коррелируют со стадией ХСН.

Этиологическая принадлежность ХСН не имеет отношения к выраженности ЭД применительно к ХСН. Тревожные расстройства встречаются среди больных ХСН амбулаторно-терапевтического приёма чаще, чем расстройства депрессивного спектра (89% против 39%). Большая встречаемость умеренных и выраженных тревожных ситуативных расстройств среди больных ХСН амбулаторно-терапевтического приёма, вероятно, связана с высоким уровнем личностной тревожности этих больных (умеренные и выраженные уровни личностной тревожности встречались в 93% случаев). Каждый четвёртый больной с ХСН, находящийся на диспансерном учёте у участковых терапевтов, принимает препараты не регулярно. В 12% случаев в рекомендациях больных ХСН отсутствуют ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. При необходимости включения в терапию больного антагонистов кальция в каждом втором случае используется нифедипин пролонгированного действия. Средняя стоимость лечения амбулаторного больного с ХСН составляет 733 рубля (по среднеаптечным ценам г. Красноярск на февраль 2008 года) и практически не зависит от этиологии ХСН. Средняя стоимость лечения амбулаторного больного с ХСН с IIa стадией ХСН больше, чем больного с I, но меньше, чем больного с IIb стадией ХСН.

COMPLEX EVALUATION OF PATIENTS WITH SYMPTOMATIC CHRONIC HEART FAILURE ON OUT-PATIENT RECEPTION HOURS

O.A. Shtegman, A.B. Salmina, O.S. Bahmeteva, P.V. Chernyh, V.I. Chernyh, A.A. Zvereva, A.V. Repina, O.V. Frolova, K.A. Kovaltsova

Krasnoyarsk state medical academy named in honored V.F. Voyno-Yasinetskij

Complex multidisciplinary work in according with sampling of 448 patients was done. The correlation between oxidative stress, the level of CD-3 positive lymphocytes and the state of endothelium function was revealed. Risk factors were determined. Psychological peculiarities of patients with chronic heart failure (increased level of personal and situational anxiety) were revealed. Also economical aspects of treatment (patients with chronic heart failure) are discussed. It allows using of research results for evaluation of necessities in drug and determining practical significance of work.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. – 2001. – №5. – С.100-105.
2. Маколкин В.И., Голикова Е.П., Чурганова Л.Ю. Доплер-эхокардиографические показатели диастолической функции левого желудочка при прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Сердеч. недостаточность. – 2004. – Т.3, № 4. – С.176-179.
3. Ferrero E., Malavasi F. Human CD38, a leukocyte receptor and ectoenzyme, is a member of a novel eukaryotic gene family of nicotinamide adenine dinucleotide-converting enzymes:

extensive structural homology with the genes for murine bone marrow stromal cell antigen 1 and aplysian ADP-ribosyl cyclase // J Immunol.—1997.—Vol.159,N8. — P.3858-3865.