

На правах рукописи

ЛАЗАРЕВ Павел Валерьевич

**ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ АНИЗОЦИТОЗА В СРАВНЕНИИ С
КЛАССИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И МАРКЕРАМИ
ВОСПАЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Моисеев Валентин Сергеевич

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии №1 лечебного факультета
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии факультета
фундаментальной медицины, заместитель
директора по терапии медицинского
научно-образовательного центра МГУ
имени М.В. Ломоносова

Павликова Елена Петровна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.203.18:
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Важность изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяется ее высокой распространенностью в мире: так, в России около 7% населения страдают данным заболеванием, причем по мере общего старения популяции данная патология становится все более преобладающей [Агеев Ф.Т., 2004]. В группе людей старше 70 лет не менее 10% имеют признаки ХСН [Mosterd A., 2007; Mozaffarian D., 2016], а в экономически развитых странах лица, достигшие 40-летнего возраста, имеют 20%-ный риск развития этой болезни [Djoussé L., 2009]. Среди лиц старше 65 лет декомпенсация ХСН является ведущим поводом для госпитализации среди всех терапевтических и иных заболеваний [Cleland J.G., 2003; Braunwald E., 2015].

Пациенты с ХСН имеют достоверно более высокую смертность по сравнению с общей популяцией, достигающую в клинически выраженных случаях 12% в год и сопоставимую с онкологическими больными [Даниелян М.О., 2007; Ziaean B., 2016]. Трудности создания общих подходов к лечению больных ХСН заключаются в гетерогенности недостаточности кровообращения как синдрома [Сукоян Г.В., 2012]. Учитывая высокие затраты, связанные с лечением пациентов с ХСН [Go A.S., 2013; Heidenreich P.A., 2013], с целью эффективного оказания помощи и экономии ресурсов здравоохранения проводится постоянный поиск прогностических факторов, предсказывающих развитие неблагоприятных клинических исходов и осложнений недостаточности кровообращения [McMurray J.J., 2012]. Необходимость поиска новых и оптимизации использования уже имеющихся предикторов риска подчеркнута в последних рекомендациях по лечению сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов (2012 г.).

К т.н. «традиционным» предикторам неблагоприятного прогноза при декомпенсации ХСН относятся многие анамнестические, демографические, физические данные, в т.ч. приверженность больных к лечению, и рутинно измеряемые параметры общего (гемоглобин) и биохимического (показатели функции печени и почек, электролитные нарушения) анализов крови. С указанной целью также используются некоторые электрокардиографические и эхокардиографические маркеры риска. Были разработаны прогностические шкалы, к наиболее известным из которых относятся Seattle Heart Failure Model [Levy W.C., 2006], предсказывающая риск смерти у амбулаторных больных с ХСН, и ADHERE CART Model, применимая в отношении стационарных пациентов [Fonarow G.C., 2005].

Помимо вышеуказанных параметров и шкал, в настоящее время в качестве предикторов риска изучаются т.н. «биомаркеры», представляющие собой молекулы, предположительно принимающие непосредственное участие в одном из звеньев патогенеза ХСН [Gaggin H.K., 2013].

Коэффициент анизотропии эритроцитов (ширина распределения эритроцитов по объему, red cell distribution width, RDW), отражающий степень анизоцитоза и определяемый в подавляющем большинстве лечебно-профилактических учреждений в составе общего анализа крови на современных гемоанализаторах, отмечен в качестве одного из наиболее перспективных и выгодных биомаркеров [McMurray J.J., 2012].

Первые данные о прогностическом значении RDW у пациентов с ХСН были получены на симптомных пациентах, участвовавших в исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), с

последующей репликацией данных на больных из базы данных Duke Databank. Среди всех изучавшихся в CHARМ лабораторных показателей увеличение RDW являлось независимым предиктором общей смертности [Felker G.M., 2007].

В мета-анализе, включившем 17 исследований с периодом наблюдения не менее одного года, были подтверждены ассоциации высоких цифр RDW с неблагоприятным прогнозом у больных ХСН [Huang, Y.L., 2014]. Анализовались взаимосвязи RDW с неблагоприятным прогнозом у пациентов с другими кардиологическими и некардиологическими заболеваниями, а также у здоровых лиц [Lippi G., 2014].

Несмотря на кажущееся подтверждение прогностического значения RDW, невыясненным остается патогенез увеличения RDW и его связь с механизмами развития ХСН и ее осложнений [Montagnana M., 2011]. Исследования, посвященные изучению данного показателя в динамике, показали положительное влияние снижения RDW на клинические исходы, однако, количество таких работ относительно невелико [Cauthen C.A., 2012; Aung G., 2013]. Кроме того, мало изучено влияние применения лекарственных средств на данный показатель [Van Craenenbroeck E.M., 2013].

Большинство работ, посвященных роли RDW, изучали общую смертность в качестве конечной точки, а другим клиническим исходам уделялось меньшее внимание. Исследований, посвященных прогностической роли RDW при ХСН, в Российской Федерации не проводилось.

Цель исследования: Оценить прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов в сравнении с маркерами воспаления и другими предикторами неблагоприятных клинических исходов у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования:

1. У больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, изучить предикторы внутрибольничной смертности из числа рутинно регистрируемых анамнестических сведений, а также результатов стандартных лабораторно-инструментальных исследований.

2. У пациентов с декомпенсацией ХСН проанализировать влияние увеличения RDW на общую смертность и повторные госпитализации в течение одного года после выписки из стационара в сравнении с классическими предикторами риска; при получении статистически значимой взаимосвязи с неблагоприятными исходами вычислить наиболее оптимальное пороговое значение для оценки вероятности их наступления.

3. Изучить взаимосвязь RDW с одногодичными клиническими исходами в субпопуляциях больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия анемии, снижения фракции выброса левого желудочка и сравнить прогностическую способность данного параметра с другими показателями красной крови.

4. У пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, оценить значение RDW в отношении прогнозирования вероятности наступления комбинированной конечной точки (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, инфаркт миокарда (ИМ), инфаркт мозга, экстренные оперативные сердечно-сосудистые вмешательства), ее компонентов и вторичных конечных точек (сердечно-сосудистая смертность, субъективное усиление симптомов сердечной недостаточности, госпитализация в стационары любого профиля) в течение трех месяцев с момента госпитализации. В этой же популяции исследовать корреляцию RDW с другими

гематологическими параметрами, маркерами воспаления [С-реактивный белок (С-РБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)], уровнем NT-proBNP, показателями нарушения систолической и диастолической функций левого желудочка, суммарным клиническим показателем опросника KCCQ и его компонентами.

5. Изучить динамику RDW у больных с ХСН, проходящих стационарное лечение, и влияние изменения данного показателя на смертность в течение одного года; выявить имеющиеся взаимосвязи снижения или увеличения анизоцитоза с изменением других лабораторных параметров и назначением основных групп кардиологических лекарственных средств в ходе лечения.

Научная новизна

У пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, выявлены факторы риска внутрибольничной смертности: нестабильная гемодинамика и нарушения функции почек, эхокардиографические маркеры лево- и правожелудочковой недостаточности, рубцовые изменения на электрокардиограмме и отсутствие приверженности к амбулаторному лечению.

Установлено независимое прогностическое влияние увеличенного коэффициента анизотропии эритроцитов на одногодичную летальность у больных ХСН после выписки из стационара при отсутствии ассоциации с риском повторных госпитализаций. Определено пороговое значение данного показателя, позволяющее разделить пациентов на группы с высоким и низким риском смерти.

Показана роль RDW в оценке прогноза у пациентов с ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка [фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) > 50%]. Также обнаружены независимость изучаемого параметра от других классических предикторов неблагоприятного исхода и его превосходство в риск-стратификации больных по отношению к другим показателям красной крови.

Выявлена положительная корреляция RDW с маркерами воспаления, уровнем NT-proBNP, показателями нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ и оценкой самочувствия с помощью опросника KCCQ. Тем не менее, доказано наличие независимой ассоциации высоких цифр анизоцитоза с возникновением осложнений заболевания и общей смертностью больных ХСН в течение трех месяцев с момента поступления в стационар, не дублирующей, а дополняющей эти методы оценки прогноза.

Отмечена слабая взаимосвязь между изменением RDW в процессе стационарного лечения и клиническими исходами заболевания. Выявлена стабилизация (относительное снижение) уровня анизоцитоза в динамике при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и его увеличение на фоне применения препаратов железа.

Практическая значимость

На основании анализа анамнестических, клинико-демографических, лабораторно-инструментальных данных больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, показана целесообразность оценки наличия гипотонии, нарушения функции почек, рубцовых изменений при электрокардиографии, приверженности к приему аспирина и бета-адреноблокаторов, а также увеличения давления в легочной артерии и расширения полости левого желудочка при ультразвуковом исследовании сердца для определения прогноза в отношении внутрибольничной смертности.

Продемонстрирована важность измерения RDW с целью прогнозирования вероятности смерти от любых причин в течение одного года после окончания госпитализации. Отмечено увеличение риска неблагоприятного исхода с возрастанием данного показателя, в том числе при значениях, соответствующих референсному диапазону. Найдено наиболее чувствительное и специфичное пороговое значение, позволяющее выделить группу наибольшего риска, является 14,43%.

Показана целесообразность учета цифр анизоцитоза как у пациентов с наличием анемии, так и без нее, а также у больных с сохранной и сниженной фракцией выброса, вне зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации. Установлено превосходство RDW в качестве предиктора исходов заболевания над значениями гемоглобина, наличием анемии, микроцитоза и гипохромии.

Обоснована индивидуальная прогностическая ценность и необходимость измерения RDW для прогнозирования наступления неблагоприятных клинических исходов (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, ИМ, инфаркт мозга, оперативные сердечно-сосудистые вмешательства) в течение трех месяцев с момента госпитализации с учетом уровня С-реактивного белка, ИЛ-6, натрийуретического пептида, нарушения диастолической функции левого желудочка, показателей тяжести заболевания и нарушения качества жизни, а также других факторов.

Несмотря на выявленное влияние назначения определенных лекарственных средств на изменение RDW в большую сторону в процессе госпитализации, слабая ассоциация снижения RDW в процессе стационарного лечения с наступлением клинических исходов не позволяет на текущий момент времени использовать данный показатель в качестве терапевтической мишени.

Положения, выносимые на защиту

1. Предикторами внутрибольничной смерти у больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, не зависящими от выраженности симптомов являются: низкое систолическое артериальное давление (САД) при поступлении, увеличение мочевины, креатинина и калия в исходном биохимическом анализе крови, наличие рубцовых изменений на ЭКГ, увеличение размеров ЛЖ и наличие легочной гипертензии (ЛГ) при эхокардиографическом исследовании, а также отсутствие предшествующей терапии ацетилсалициловой кислотой и β -адреноблокаторами.

2. Высокие цифры RDW у пациентов с ХСН независимо от других параметров ассоциированы с риском смерти от любых причин в течение одного года после выписки из стационара [отношение шансов (ОШ) = 24,46 для верхнего квартиля по сравнению с нижним, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,58-232,3, $p=0,001$], но не связаны при этом с повторными госпитализациями ($p>0,05$). Повышение RDW свыше 14,43% позволяет предсказать одногодичную летальность с чувствительностью 72,9% и специфичностью 64,9% ($p<0,001$).

3. RDW превосходит по прогностической способности другие параметры красной крови, включая наличие анемии. Больные с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ также имеют повышенный риск смерти при повышении значений RDW: ОШ=8,51, 95% ДИ 2,18-33,13, $p=0,002$. Анизоцитоз предсказывает наступление неблагоприятного исхода у больных с разной степенью нарушения фильтрационной способности почек.

4. Значения RDW положительно коррелируют с уровнем ИЛ-6, уровнем NT-proBNP, общей суммой баллов опросника KCCQ, и отрицательно – с максимальной скоростью движения миокарда в раннюю диастолу ($e_{\text{септ.}}$) и ФВ ЛЖ при

эхокардиографическом исследовании. Увеличение изучаемого показателя имеет независимое от каждого из вышеуказанных параметров прогностическое значение в отношении оценки вероятности наступления комбинированной конечной точки (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, ИМ, инфаркт мозга, оперативные сердечно-сосудистые вмешательства) в течение трех месяцев после начала стационарного лечения.

5. В ходе госпитализации отмечено разнонаправленное изменение RDW: у 23,1% больных – повышение, у 26,1% - снижение, у 52,7% - стабилизация, при этом нарастание анизоцитоза в динамике частично связано с клиническими исходами в долгосрочном периоде. В процессе стационарного лечения отмечается увеличение анизоцитоза при отсутствии в терапии иАПФ и на фоне приема препаратов железа.

Внедрение в практику.

Результаты диссертационной работы используются в практической работе при стратификации риска и разработке профилактических и терапевтических стратегий ведения больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в кардиологических и терапевтическом отделениях городской клинической больницы №64 г. Москвы.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры факультетской терапии и кафедры пропедевтики внутренних болезней и медицинского факультета ФГАОУ ВПО Российского университета дружбы народов и сотрудников ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ г. Москвы 04 февраля 2016 г. Материалы диссертации доложены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Афины, 2014), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Афины, 2014) и Конгрессе Российского научного медицинского общества терапевтов (Москва, 2014).

Публикации: По результатам диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; 3 – на английском языке.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 184 страницах и состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 18 отечественных и 300 зарубежных источников. В работе имеются 21 таблица и 27 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. С целью решения поставленных задач были сформированы три группы наблюдения: две ретроспективные (n=100 и n=351, соответственно) и одна проспективная (n=49).

В первую группу были включены 100 человек, 50 из которых представляли собой пациентов, поступавших последовательно в кардиологические отделения городской клинической больницы №64 (г. Москва) в связи с декомпенсацией ХСН III-IV ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), чья госпитализация завершилась летальным исходом и у которых при аутопсии были выявлены признаки застойной ХСН. Контрольную выборку (n=50) образовали больные, выписанные из стационара, с наличием в диагнозе указания на ХСН II-IV ФК, а в первичном осмотре – записей о наличии декомпенсации недостаточности кровообращения. Клинико-демографическая характеристика пациентов первой ретроспективной группы представлена в таблице 1. Пациенты в основной и контрольной подвыборках были сопоставимы по полу (p=0,833) и возрасту (p=0,092). Умершие больные имели значительно более выраженную ХСН по сравнению со второй подгруппой: число

пациентов с недостаточностью кровообращения II, III и IV функционального класса составило 0 (0%), 43 (86%), 7 (14%) в первой подгруппе и 31 (62%), 17 (34%) и 2 (4%) у выживших больных, соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 2.

Общая характеристика пациентов первой ретроспективной группы (n=100)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	34 (34)
Возраст, годы, M±SD	73,1 ± 10,3
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	90 (90)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	52 (52)
ХСН 2 ФК, n (%)	31 (31)
ХСН 3 ФК, n (%)	60 (60)
ХСН 4 ФК, n (%)	9 (9)
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (94)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	22 (22)
Инфаркт мозга в анамнезе, n (%)	15 (15)
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	38 (38)
Наличие тяжелой сопутствующей патологии, n (%)	62 (62)

Вторая ретроспективная группа являлась последовательной выборкой 351 ретроспективно включенных пациентов, госпитализированных с ХСН не менее II ФК по NYHA, при наличии как минимум одного измерения RDW. Анамнестические данные, а также сведения о поле и возрасте пациентов второй ретроспективной группы отражены в таблице 2. У 144 (41%) больных значения RDW выходили за верхнюю границу референсного диапазона. Пациенты с сохранной систолической функцией ЛЖ составили более половины [139 (65%), n=215] от всех больных, которым была выполнена эхокардиография.

Таблица 2.

Характеристика пациентов второй ретроспективной группы (n=351)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	161 (46)
Возраст, годы, M±SD	72,3 ± 11,3
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	316 (90)
ИМ в анамнезе, n (%)	139 (40)
ХСН 2 ФК, n (%)	118 (34)
ХСН 3 ФК, n (%)	115 (50)
ХСН 4 ФК, n (%)	58 (16)
Артериальная гипертензия, n (%)	316 (90)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	98 (28)
ФП/трепетание предсердий в анамнезе, n (%)	183 (52)
Наличие анемии, n (%)	83 (24)
Наличие ХБП не менее 3 стадии, n (%)	208 (59)
Фракция выброса ЛЖ, %, M±SD	53,3 ± 13,9
Гемоглобин, г/л, M±SD	127,3 ± 20,7

В группу проспективного наблюдения включались пациенты (n=50), последовательно поступившие в кардиологическое отделение, имевшие признаки

застойной сердечной недостаточности II-IV ФК. Обязательными критериями включения были: 1) возраст > 18 лет; 2) наличие кардиологических заболеваний в анамнезе; 3) субъективное нарастание одышки и/или отеков в течение ≤ 1 нед до госпитализации; 4) отсутствие изменений в лекарственной терапии в течение месяца; 5) наличие отечного синдрома и/или рентгенологических признаков застоя в МКК и/или незвучных хрипов в легких при аускультации; 6) выявление структурных изменений сердца при ЭХО-КГ; 7) концентрация NT-proBNP при поступлении > 300 пг/мл.

Характеристика участников проспективного наблюдения представлена в таблице 3. При поступлении медианные значения гемоглобина составили 128,05 (114,5-141,5) г/л, суммарного клинического показателя шкалы KCCQ – 26,56 (18,93-41,67) баллов. Медианные значения С-РБ и ИЛ-6 составили 16,25 (8,58-40,43) мг/л и 17,8 (7,2-29,2) пг/мл, соответственно.

При поступлении медианные значения анизоцитоза и NT-proBNP вышеуказанных показателей составляли 15,4% (14,7-17,1) и 3800 (1090-20685) пг/мл, а при выписке – 15,7% (14,3-19,2) и 3210 (700-14400) пг/мл, соответственно, и значимо в динамике не изменялись ($p > 0,05$).

Таблица 3.

Характеристика пациентов проспективной группы (n=49)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	25 (51)
Возраст, годы, M (IQR)	76 (68-80)
Верифицированная ИБС, n (%)	23 (47)
ИМ в анамнезе, n (%)	24 (49)
Стенокардия напряжения, n (%)	25 (51)
ХСН 3 ФК, n (%)	31 (63)
ХСН 4 ФК, n (%)	18 (37)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (88)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (31)
Дислипидемия (n=47), n (%)	28 (60)
Наличие ХБП не менее 3 стадии, n (%)	19 (39)
Наличие острого почечного повреждения (n=38), n (%)	10 (26)
Наличие инфаркта мозга в анамнезе, n (%)	15 (31)
Курение в анамнезе, n (%)	11 (23)
Злоупотребление алкоголем в анамнезе, n (%)	8 (16)
Снижение ФВ ЛЖ <54%, n (%)	29 (59)
Наличие отечного синдрома, n (%)	37 (76)
Наличие признаков застоя при рентгенографии грудной клетки, n (%)	40 (82)
Наличие незвучных хрипов в легких, n (%)	43 (88)

В ретроспективных группах проводилось изучение электронных и бумажных историй болезни, из которых были извлечены основные демографические, анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные. В проспективной группе систематически проводили сбор указанных сведений, физическое обследование при поступлении и выписке с оценкой наличия и степени выраженности признаков ХСН, динамики изменения физиологических показателей.

Качество жизни и степень ограничения нормальной жизнедеятельности, а также влияние на них симптомов сердечной недостаточности оценивались с помощью

русифицированной версии опросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

При наличии двух и более измерений RDW у ретроспективно включенных пациентов с интервалом между ними в два дня и более, учитывались измерения, ближайšie к моменту госпитализации и к выписке из стационара. В проспективной группе забор крови для определения RDW, сывороточной концентрации ИЛ-6, С-РБ и NT-proBNP был стандартизован: выполнялось два анализа крови натощак с минимальным интервалом между заборами в динамике, равным 72 часам, с условием проведения первого в течение первых 48 часов госпитализации. Определение RDW в виде коэффициента вариации (%) проводилось в локальной лаборатории на гемоанализаторе Philips Advia. Стандартное отклонение изучаемого показателя при повторных измерениях составляло от 0,07% до 0,25%, референтными считались значения от 11,5% до 14,5%. Образцы сыворотки крови для определения ИЛ-6 и С-РБ, а также ЭДТА-плазмы хранили до 3 месяцев при температуре не выше -70°C с последующим проведением одномоментного анализа иммуноферментным методом.

Электрокардиографические показатели регистрировались во всех группах. При проспективном наблюдении учитывали также данные рентгенографии органов грудной клетки. При ультразвуковом исследовании сердца в ретроспективных группах проводили вычисление ФВ ЛЖ по методу Тейхольца при отсутствии нарушений локальной сократимости, а в случае их наличия – по объемному методу Симпсона. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивалось стандартным способом на основе вычисления скорости регургитантного потока на трикуспидальном клапане. Гипертрофия левого желудочка регистрировалась при увеличении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанного по формуле Devereux, свыше 110 г/м^2 (в проспективной группе $> 95 \text{ г/м}^2$) для женщин и свыше 125 г/м^2 (в проспективной группе $> 110 \text{ г/м}^2$) для мужчин.

В проспективной группе размеры левого предсердия и ЛЖ измерялись с помощью объемных методов, индексированных к площади поверхности тела. Тканевая доплер-эхокардиография проводилась в апикальной четырехкамерной позиции в импульсном режиме. Контрольный объем, равный 12 мм, помещали на медиальную часть митрального фиброзного кольца и измеряли максимальную скорость движения миокарда в раннюю диастолу ($e'_{\text{септ.}}$). Диастолическая функция оценивалась с помощью пульсового и тканевого доплерометрических исследований с измерением скоростей трансмитрального потока и движения миокарда в раннюю диастолу, вычислением E/a и $E/e'_{\text{септ.}}$. При наличии нарушений сердечного ритма диастолическая функция оценивалась дихотомически с помощью измерения максимальной раннедиастолической скорости движения миокарда, усредненной за 5 сердечных циклов.

В первой группе срок наблюдения больных в силу дизайна работы ограничивался длительностью госпитализации. Период наблюдения во второй группе составил в среднем 1,1 (1,0-1,1) года после выписки из больницы, по истечении которого проводился телефонный опрос пациентов и/или их ближайших родственников. Первичной конечной точкой являлась общая смертность, вторичной – госпитализация в стационары любого профиля. Опросу были доступны 287 (81,8%) больных: смертность за указанный период составила 20,6%, а частота госпитализаций – 41,5%.

Участники проспективного наблюдения опрашивались указанным методом через 3 месяца [111 (109-113) дней] с момента госпитализации. Уточнялись причины смерти

(кардиологические или некардиологические), наличие повторных госпитализаций (по кардиологическим и иным причинам), новых ИМ, инфарктов мозга, оперативных сердечно-сосудистых вмешательств за указанный период, а также нарастание симптомов сердечной недостаточности. За период наблюдения 12 (25%) больных умерли (83% из них по сердечно-сосудистым причинам), по 1 (2%) пациенту перенесли ИМ, инфаркт мозга и стентирование коронарных артерий. Повторно госпитализировались по различным причинам 27 (55%) больных, из них 20 (74%) – в кардиологические отделения. Субъективное ухудшение симптомов ХСН испытали 27 (55%) пациентов.

Статистический анализ результатов исследования. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ SPSS Statistics 19.0. Все числовые значения для первых двух групп представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$), для третьей группы – в виде медианы и межквартильного размаха. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В первой части исследования сначала сравнивали числовые параметры основной и контрольной выборок с помощью t-критерия для независимых выборок, а категориальные параметры – при помощи критерия χ^2 . Затем для каждого параметра выполнялся однофакторный регрессионный анализ с определением ОШ наступления внутрибольничной смерти и последующей проверкой в многофакторном анализе с корректировкой с учетом ФК ХСН.

Во второй группе для оценки прогностического значения RDW в отношении конечных точек проводился однофакторный поквартильный регрессионный анализ с дальнейшим включением в него других прогностически значимых переменных. При помощи ROC-кривых выбирали пороговое значение RDW, в соответствии которым пациенты были разделены на две подгруппы. Затем с помощью таблиц сопряженности вычисляли отношение рисков (ОР) наступления конечных точек для подгруппы больных с высоким RDW; проводили повторный логистический регрессионный анализ для подтверждения независимой прогностической роли RDW, в т.ч. в сформированных подгруппах в зависимости от наличия анемии и сниженной ФВ ЛЖ.

Значимость изменения RDW в динамике оценивалась с помощью построения ROC-кривых. При отсутствии взаимосвязи в данном анализе, нарастание или снижение анизоцитоза считалось значимым при изменении его на $\geq 1\%$. Корреляционный анализ проводили с использованием методов Пирсона (r) и Спирмена (ρ).

Для третьей группы проводили анализ прогностической роли повышенного RDW с использованием порогового значения, также вычисленного с помощью построения ROC-кривых. Влияние на комбинированную конечную точку (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, ИМ, инфаркт мозга, оперативные вмешательства на сердечно-сосудистой системе) и ее компоненты, а также вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смертность, субъективное усиление симптомов сердечной недостаточности, госпитализация в стационары любого профиля) оценивалось с помощью кривых Каплана-Майера. Проводилось вычисление ОР с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. При возможности проводился многофакторный анализ с включением прогностически значимых переменных, в первую очередь: 1) маркеров воспаления; 2) NT-proBNP; 3) ФК ХСН; 4) показателей фильтрационной способности почек; 5) эхокардиографических параметров нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ.

В случае сравнения средних значений в подгруппах с учетом их малого размера использовался критерий Mann-Whitney. Взаимосвязь внутрибольничной динамики значений RDW с назначением различных групп лекарственных препаратов исследовалась с помощью линейного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Факторы риска внутрибольничной смертности у больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

Сравнительная характеристика ключевых и значимо отличающихся показателей исследуемых подгрупп приведена в таблице 4. В первой группе ретроспективного наблюдения пациенты с ХСН 3 [ОШ = 78,41; 95% ДИ 9,9-620,7, $p < 0,001$] и 4 (ОШ = 93,0, 95% ДИ 7,2-1196,7, $p = 0,001$) ФК имели гораздо более высокий риск внутрибольничной летальности по сравнению с больными ХСН 2 функционального класса. Низкие значения САД при поступлении имели прогностическое значение, как в первичном анализе, так и с учетом тяжести ХСН (ОШ = 1,03 при снижении на 1 мм рт.ст., 95% ДИ 1,01-1,05, $p = 0,009$).

Таблица 4.

Основные характеристики пациентов первой ретроспективной группы и предикторы внутрибольничной летальности

Показатель	Основная подгруппа (n=50)	Контрольная подгруппа (n=50)
Пол, n (%):		
- мужской	18 (36)	16 (32)
- женский	32 (64)	34 (68)
Возраст, годы, M±SD	74,8 ± 10,2	71,3 ± 10,5
ХСН, n (%):		
- 2 ФК	0 (0)	31 (62) *
- 3 ФК	43 (86)	17 (34) *
- 4 ФК	7 (14)	2 (4) *
Мочевина, ммоль/л, M±SD	15,67 ± 8,98	7,63 ± 2,81 ***
Калий, ммоль/л, M±SD	4,71 ± 0,90	4,27 ± 0,64 ***
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	155,7 ± 100,4	100,5 ± 28,8 ***
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м ² , M±SD	42,36 ± 19,34	56,14 ± 15,29 ***
Рубцовые изменения при ЭКГ ($p = 0,05$)	38 (76)	16 (33), n=49 **
ФВ ЛЖ, %, M±SD	42,8 ± 15,3, n=28	52,9 ± 9,7, n=32 **
Дилатация полости ЛЖ, n (%)	13 (46), n=28	3 (9), n=32 ***
Легочная гипертензия 2-3 степени, n (%)	16 (58), n=28	6 (19), n=32 ***
Амбулаторный прием аспирина, n (%)	8 (21)	18 (43) ***
Амбулаторный прием бета-адреноблокаторов, n(%)	8 (22)	21 (50) ***

Примечание: * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) по данным логистической регрессии; ** - после корректировки с учетом функционального класса ХСН

К числу лабораторных показателей, игравших роль в многофакторном анализе, относятся повышенное содержание мочевины (ОШ = 1,29 при увеличении на 1 ммоль/л, 95% ДИ 1,11-1,47, $p = 0,001$), калия (ОШ = 2,09 при увеличении на 1 ммоль/л, 95% ДИ 1,08-4,38, $p = 0,041$) и креатинина (ОШ = 1,01 при увеличении на 1 мкмоль/л, 95% ДИ 1,01-1,03, $p = 0,010$), а также снижение скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) (ОШ = 1,29 при снижении на 1 мл/мин/м², 95% ДИ 1,18-1,41, p=0,001). Среди учитывавшихся электрокардиографических параметров пограничную значимость после корректировки с учетом выраженности ХСН имело наличие рубцовых изменений (ОШ = 3,00, 95% ДИ 1,00-10,58, p=0,05).

Снижение ФВ ЛЖ являлось предиктором летальности (p=0,006) лишь без учета функционального класса сердечной недостаточности (p=0,149). В финальном анализе неблагоприятный исход предсказывали дилатация ЛЖ (ОШ = 9,53, 95% ДИ 1,44-38,17, p=0,043) и наличие ЛГ (p=0,007).

В группе умерших пациентов чаще отмечалась нерегулярность приема лекарственных средств (p=0,040). Отсутствие лечения бета-адреноблокаторами (ОШ = 6,45, 95% ДИ 1,76-23,66, p=0,005) и ацетилсалициловой кислотой (ОШ = 5,21, 95% ДИ 1,43-18,99, p=0,012) сохранило неблагоприятное прогностическое значение при корректировке с учетом функционального класса ХСН. Ассоциация неприверженности к терапии аспирином и внутрибольничной смертности оставалась значимой как при корректировке с учетом ИБС (ОШ = 8,29, 95% ДИ 1,96-35,05, p=0,004), так и наличия ИМ в анамнезе (ОШ = 6,51, 95% ДИ 1,62-26,22, p=0,008). Аналогичным образом отсутствие приема бета-блокаторов в анамнезе предсказывало смертность после учета анамнеза ИМ в многофакторном анализе (ОШ = 7,79, 95% ДИ 1,96-31,01, p=0,004).

Роль коэффициента анизотропии эритроцитов в прогнозировании одногодичной смертности и повторных госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

При анализе влияния цифр RDW на одногодичную летальность у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, был продемонстрирован достоверно более высокий риск смерти у больных со средними за время госпитализации значениями данного показателя в верхних квартилях по сравнению с пациентами со значениями RDW в нижнем квартиле (Таблица 5). Был также отмечен статистически значимый тренд возрастания риска смерти при увеличении значений RDW по всем квартилям (Рисунок 1, p<0,001).

Другими гематологическими параметрами, предсказывавшими наступление летального исхода, являлись: наличие анемии (p=0,007), снижение MCV < 80 фл (p=0,001) и увеличение MCH > 34 пг (p<0,001). Также в однофакторном анализе значимыми предикторами смерти были: 3 и 4 функциональный класс ХСН (p<0,001), гипонатриемия < 135 мкмоль/л (p=0,001), гипернатриемия > 145 мкмоль/л (p=0,050), снижение САД при поступлении < 128 мм рт.ст. (p=0,001), ФВ ЛЖ < 50% (p<0,001), наличие ЛГ по данным эхокардиографии (p=0,024), а также снижение расчетной СКФ < 30 мл/мин*м² (p=0,038).

В отношении влияния цифр RDW на последующие госпитализации отмечено лишь увеличение риска для третьего квартиля при отсутствии значимого тренда на всем диапазоне значений RDW (p=0,240, Таблица 6). Среди остальных изучавшихся параметров предикторами наступления данной конечной точки являлись возраст старше 72 лет (p=0,005) и скорость клубочковой фильтрации от 30 до 59 мл/мин х м² (p=0,004).

В отношении смертности увеличенные цифры RDW оставались единственными предикторами наступления данного исхода после корректировки с учетом гематологических параметров и сохраняли свое значение после поправки с учетом остальных клинических, инструментальных и лабораторных показателей (Таблица 5).

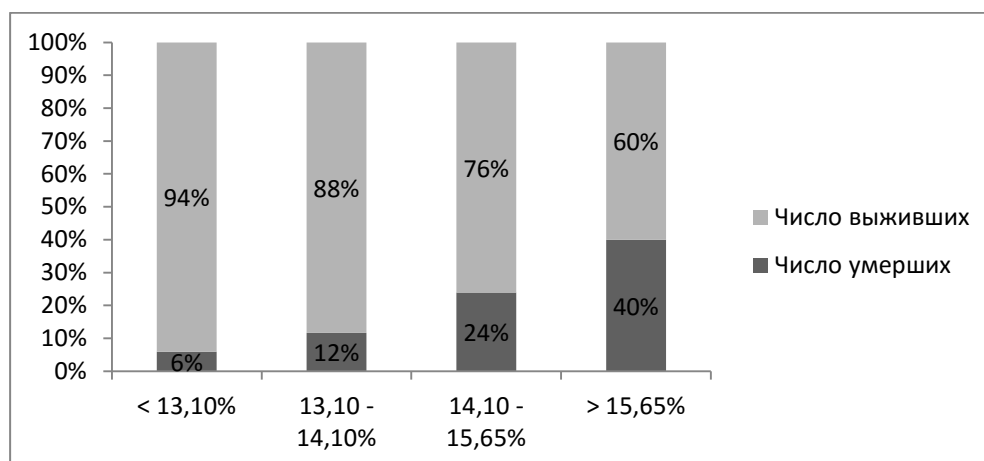


Рисунок 1. Одногодичная общая смертность в зависимости от значений RDW (p-trend < 0,001).

Таблица 5.

Влияние средних за госпитализацию значений RDW на общую смертность у больных ХСН

Квартиль	Значения	ОШ (95% ДИ) ¹	ОШ (95% ДИ) ²	ОШ (95% ДИ) ³
1	<13,10%	1,00 (Reference)		
2	13,10 – 14,10%	2,12 (0,62-7,22)	2,01 (0,58-7,00)	4,38 (0,41-46,78)
3	14,10 – 15,65%	5,02 (1,58-15,95)*	4,48 (1,36-4,77)*	12,04 (1,17-123,5)*
4	>15,65%	10,67 (3,51-32,39)*	9,30 (2,67-20,22)*	24,46 (2,58-232,3)*

Примечание: * - имеется связь по данным логистической регрессии, $p < 0,05$; ¹ – однофакторный анализ; ² – анализ с корректировкой по наличию анемии, МСН, МСV; ³ – анализ с корректировкой по ФК ХСН, уровню натрия, САД при поступлении, ФВ ЛЖ, ЛГ, СКФ

Что касается повторных госпитализаций, то при корректировке с учетом возраста и значений СКФ RDW окончательно терял ($p=0,120$) свое прогностическое значение (Таблица 6).

Таблица 6.

Влияние средних значений RDW на повторные госпитализации у больных ХСН

Квартиль	Значения	ОШ (95% ДИ) ¹	ОШ (95% ДИ) ²
1	<13,10%	1,00 (Reference)	
2	13,10-14,10%	1,90 (0,95-3,78)	1,80 (0,88-3,68)
3	14,10-15,65%	2,07 (1,02-4,20)*	1,65 (0,78-3,47)
4	>15,65%	2,00 (1,00-3,98)	1,78 (0,86-3,70)

Примечание: * - имеется связь по данным логистической регрессии, $p < 0,05$; ¹ – однофакторный анализ; ² – анализ с корректировкой по возрасту, СКФ

Пороговое значение среднего RDW, составило 14,43% и обладало чувствительностью в 72,9% и специфичностью в 64,9% при прогнозировании одногодичной летальности (AUC 0,691; 95% ДИ 0,597-0,785, $p=0,001$, рисунок 2). ОР смерти у пациентов с увеличенным RDW составил 3,58 (95% ДИ 2,12-6,07, $p < 0,001$).

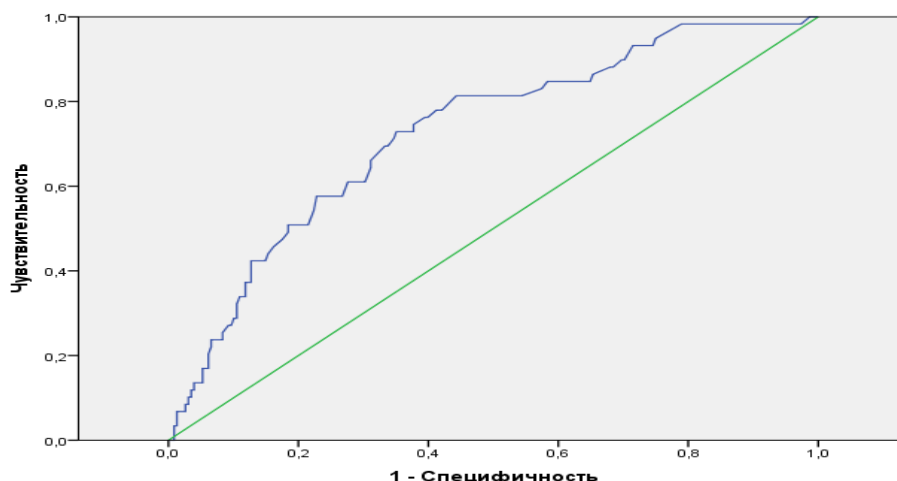


Рисунок 2. Анализ ROC-кривой (связь среднего значения RDW за время госпитализации и одногодичной летальности)

В многофакторном анализе с корректировкой по гематологическим параметрам ОШ смерти составило 4,18 (95% ДИ 2,02-8,67, $p < 0,001$), а при поправке по остальным показателям – 6,10 (95% ДИ 2,00-18,53, $p = 0,001$).

Значение коэффициента анизотропии эритроцитов в прогнозировании краткосрочных неблагоприятных исходов после поступления в стационар.

При анализе проспективной группы выявлен тренд к увеличению шансов наступления комбинированной конечной точки на всем диапазоне значений RDW (ОР = 1,41 при увеличении данного параметра на 1%; 95% ДИ 1,21-1,63, $p\text{-trend} < 0,001$). Увеличение изучаемого параметра свыше 15,35% (специфичность 95%, чувствительность 82,8%, AUC 0,884, 95% ДИ 0,781-0,988, $p < 0,001$) предсказывало наступление комбинированной конечной точки с высокой точностью (ОР = 10,49, 95% ДИ 3,86-28,56, $p < 0,001$, Рисунок 3).

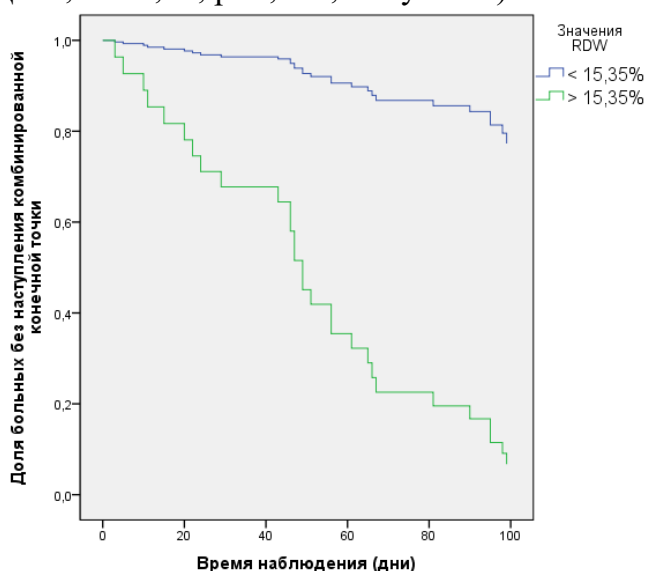


Рисунок 3. Влияние RDW на наступление комбинированной конечной точки.

Отмечено влияние увеличения RDW на частоту общей (ОР = 13,18, 95% ДИ 1,70-102,23, $p = 0,014$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР = 10,43, 95% ДИ 1,32-82,46, $p = 0,026$), а также – в меньшей степени – повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОР = 6,79, 95% ДИ 2,39-19,30, $p < 0,001$). Высокие цифры RDW

в проспективном наблюдении были взаимосвязаны также как с повторными госпитализациями по любым причинам (OR = 3,56, 95% ДИ 1,59-8,00, $p=0,002$), так и с субъективным ухудшением симптомов ХСН (OR = 10,38, 95% ДИ 4,06-26,54, $p<0,001$).

Корреляционный анализ и выявление взаимосвязей RDW с другими прогностическими параметрами

Пациенты с ХСН 4 функционального класса при поступлении имели большую вероятность достижения комбинированной конечной точки, чем больные с менее выраженными симптомами (OR = 5,16, 95% ДИ 2,42-11,01, $p<0,001$). Отмечалась прямая взаимосвязь между показателями RDW и выраженностью ХСН ($p<0,001$). Тем не менее, высокие цифры RDW сохранили свое прогностическое значение при корректировке с учетом ФК ХСН при поступлении (OR = 7,38, 95% ДИ 2,43-22,46, $p<0,001$) и выписке (OR = 7,72, 95% ДИ 2,67-22,37, $p<0,001$).

Из числа доменов опросника KCCQ в отношении определения прогноза наиболее важным оказался суммарный клинический показатель (OR = 4,89, 95% ДИ 2,25-10,66, $p<0,001$), имевший умеренную отрицательную корреляцию с изучаемым параметром ($\rho=-0,459$, $p=0,001$). При включении RDW в многофакторную модель выраженность анизоцитоза продолжала быть взаимосвязанной с неблагоприятными исходами (OR = 7,98, 95% ДИ 2,79-22,83, $p<0,001$). Выявлена умеренная отрицательная корреляция между изучаемым параметром и уровнем сывороточного железа ($r=-0,365$, $p<0,001$), который индивидуально не являлся предиктором неблагоприятного исхода ($p=0,664$).

Высокие значения NT-proBNP при поступлении (> 4075 пг/мл; OR = 7,18, 95% ДИ 2,99-17,24, $p<0,001$, Рисунок 4) и выписке (> 2105 пг/мл; OR = 9,94, 95% ДИ 2,87-34,37, $p<0,001$) предсказывали наступление комбинированной конечной точки. После включения в анализ цифр RDW увеличение данного маркера при поступлении и выписке сохранило свою прогностическую значимость (OR = 3,38, 95% ДИ 1,29-8,87, $p=0,013$ и OR = 4,67, 95% ДИ 1,23-17,74, $p=0,023$ соответственно). Высокий анизоцитоз также продолжал ассоциироваться с неблагоприятными исходами в двухфакторных анализах (OR = 6,18, 95% ДИ 2,06-18,48, $p=0,001$ и OR = 6,48, 95% ДИ 1,68-25,09, $p=0,007$, соответственно). При этом наблюдалась выраженная положительная корреляция вышеуказанных маркеров между собой ($\rho=0,665$, $p<0,001$).

В проспективной группе самым мощным гематологическим предиктором неблагоприятного исхода являлось снижение гемоглобина (OR = 3,59, 95% ДИ 1,23-10,53, $p=0,020$), однако, при корректировке с учетом уровня RDW эта взаимосвязь теряла значимость ($p=0,360$), а высокие цифры RDW оставались ассоциированными с наступлением комбинированной конечной точки (OR = 8,32, 95% ДИ 2,70-25,68, $p<0,001$). Отмечалась умеренная отрицательная корреляция между показаниями RDW и гемоглобина ($\rho=-0,558$; $p<0,001$). Среди пациентов с анемией (гемоглобин < 120 г/л, $n=15$, 31%) значения RDW были более высокими по сравнению с остальными пациентами [17,30 (16,10-20,00) и 15,05 (14,58-16,13), соответственно, $p=0,001$].

Во второй ретроспективной группе средние значения RDW в подвыборке больных с наличием анемии составили 16,2% (14,0-18,4), а у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина 14,1% (12,1-15,8), $p < 0,001$. При отдельном анализе подвыборки пациентов с анемией [$n=82$ (23%)] увеличение RDW сохраняло прогностическое значение в отношении смертности: за время наблюдения умерли 23 (41%) пациента со значениями RDW выше 14,43%, в то время как все больные с низкими цифрами остались живыми ($p=0,002$).

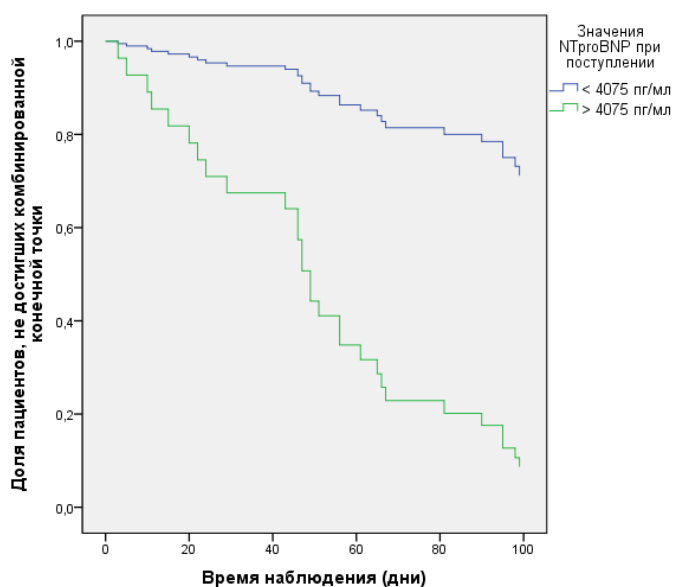


Рисунок 4. Влияние значений NT-proBNP при поступлении на наступление комбинированной конечной точки.

Значения ИЛ-6 при поступлении ($>19,3$ пг/мл, ОР = 2,73, 95% ДИ 1,31-5,72, $p=0,008$), но не при выписке ($p=0,233$) были взаимосвязаны с наступлением первичной конечной точки. При включении в анализ значений RDW данный цитокин терял свою прогностическую ценность ($p=0,359$), а высокий анизоцитоз продолжал стойко ассоциироваться с исходами (ОР = 9,33, 95% ДИ 3,31-26,24, $p<0,001$).

Цифры СОЭ не предсказывали наступление неблагоприятного исхода ($p=0,680$) в проспективной группе. Отмечалась взаимосвязь между наступлением конечной точки и высокими значениями С-РБ при поступлении ($> 10,105$ мг/л; ОР = 10,24, 95% ДИ 2,42-43,36, $p<0,001$, Рисунок 5) и выписке ($> 10,58$ мг/л; ОР = 7,80, 95% ДИ 1,80-33,75, $p=0,006$), которая становилась незначимой при добавлении в статистическую модель цифр RDW ($p=0,123$ и $p=0,379$, соответственно), значение которого оставалось прежним (ОР = 5,97, 95% ДИ 1,97-18,10, $p=0,002$ и ОР = 8,64, 95% ДИ 2,00-37,31, $p=0,004$). Выявлена прочная прямо пропорциональная ассоциация RDW с уровнем ИЛ-6 ($\rho=0,454$ $p=0,001$) и С-РБ ($\rho=0,651$; $p<0,001$).

В проспективной выборке цифры RDW коррелировали положительно со значениями СДЛА ($\rho=0,618$; $p<0,001$) и отрицательно – с ФВ ЛЖ ($\rho=-0,332$; $p=0,020$) и e' септ. ($\rho=-0,396$; $p=0,005$). Соответственно, значения RDW были выше в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ($<54\%$) по сравнению с остальными больными [16,40 (15,10-18,70) и 14,90 (13,83-15,33), соответственно, $p=0,001$], однако, в двухфакторном анализе анизоцитоз оставался предиктором наступления конечной точки (ОР = 8,90, 95% ДИ 3,19-24,86, $p<0,001$). Также в двухфакторных моделях отмечалось независимое прогностическое значение высоких цифр RDW от e' септ. (ОР = 8,10, 95% ДИ 2,84-23,08, $p<0,001$) и наличия ЛГ (ОР = 5,35, 95% ДИ 2,84-23,08, $p=0,006$).

Во второй ретроспективной группе также отмечалось увеличение анизоцитоза в группе пациентов со снижением ФВ ЛЖ $<50\%$ по сравнению с лицами, у которых она была сохранной [14,3 (12,4-16,2) и 15,2 (13,0-17,4), соответственно, $p=0,001$]. Тем не менее, высокие значения RDW являлись предиктором одногодичной летальности как у

лиц со наличием снижения сократительной функции ЛЖ (ОШ = 6,35, 95% ДИ 1,82-22,15, $p=0,004$, $n=74$), так и без него (ОШ = 8,51, 95% ДИ 2,18-33,13, $p=0,002$, $n=139$).

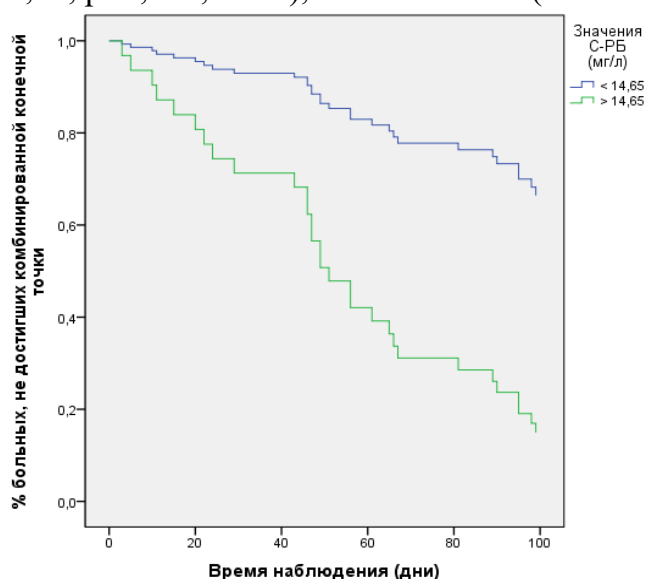


Рисунок 5. Влияние увеличения С-РБ при поступлении на наступление комбинированной конечной точки.

Изменение коэффициента анизоцитоза эритроцитов в динамике и его влияние на прогноз у изучаемых групп пациентов

При анализе части второй ретроспективной группы ($n=188$) ассоциации внутрибольничной динамики анизоцитоза с общей смертностью обнаружено не было (AUC=0,450, 95% ДИ 0,331-0,569, $p=0,364$). У 26,1% участников исследования наблюдалась отрицательная динамика RDW, у 21,3% - положительная, а у большей части пациентов (52,7%) изменение RDW было незначительным (в пределах 1%).

Положительная динамика значимо увеличивала риск смерти по сравнению с незначительным колебанием значений RDW ($p=0,046$), но не влияла на повторные госпитализации ($p=0,528$). Отрицательная динамика также предсказывала летальные исходы ($p=0,044$) и не была связана с госпитализациями ($p=0,414$, Таблица 7). После учета других предикторов и отрицательная ($p=0,127$), и положительная динамика ($p=0,097$) перестали играть значимую роль в прогнозировании смертности.

Корреляции внутрибольничной динамики RDW с динамикой гемоглобина ($\rho = 0,093$; $p = 0,206$) и MCH ($\rho = -0,029$, $p = 0,692$) не обнаружено. Изменения MCV и RDW были однонаправленными ($\rho = 0,177$, $p = 0,015$).

В проспективной группе при изучении динамики RDW в качестве количественной переменной значимого влияния на наступление комбинированной конечной точки отмечено не было ($p=0,529$), однако, у пациентов с нарастанием изучаемого параметра ($>1\%$) за время госпитализации было выявлено увеличение риска наступления неблагоприятного исхода (OR = 3,24; 95% ДИ 1,03-10,25; $p=0,045$), которое, переставало быть значимым при корректировке с учетом ФК XCH ($p=0,154$). В корреляционном анализе не обнаружены взаимосвязи между изменениями RDW и динамикой гемоглобина ($\rho = -0,162$, $p = 0,367$), креатинина ($\rho = -0,289$, $p = 0,143$), окружности талии ($\rho = 0,014$, $p = 0,941$), веса ($\rho = 0,034$, $p = 0,857$), ИЛ-6 ($\rho = 0,099$, $p = 0,647$), NT-proBNP ($\rho = -0,058$, $p = 0,789$) и С-РБ ($\rho = -0,111$, $p = 0,605$).

Таблица 7.

Влияние динамики RDW во второй ретроспективной группе на конечные точки в однофакторном анализе

Наличие динамики	ОР (95% ДИ) общей смертности	ОР (95% ДИ) госпитализации
Несущественная динамика	1,00	1,00
Положительная динамика (>1%)	2,07 (1,02-4,18) ¹	1,15 (0,75-1,77)
Отрицательная динамика (<-1%)	1,05 (1,01-3,77) ^{1,2}	0,83 (0,52-1,31)

Примечание: ¹ - имеется связь по данным критерия «хи-квадрат», $p < 0,05$; ² - имеется связь в многофакторном анализе с учетом гематологических параметров по данным логистической регрессии, $p < 0,05$.

Было отмечено увеличение RDW при назначении препаратов железа в стационаре ($B = 3,75$; 95% ДИ 1,78-5,72; $p = 0,001$); относительное снижение изучаемого показателя в динамике отмечено при назначении иАПФ ($B = -5,60$; 95% ДИ -8,32-(-2,87); $p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Предикторами внутрибольничной летальности у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, не зависящими от функционального класса, являются: гипотония (ОШ = 1,03 при снижении САД на 1 мм рт.ст., 95% ДИ 1,01-1,05, $p = 0,009$), повышенная концентрация мочевины (ОШ = 1,29 при увеличении на 1 ммоль/л, 95% ДИ 1,11-1,47, $p = 0,001$), креатинина (ОШ = 1,01 при увеличении на 1 мкмоль/л, 95% ДИ 1,01-1,03, $p = 0,010$) и калия (ОШ = 2,09 при увеличении на 1 ммоль/л, 95% ДИ 1,08-4,38, $p = 0,041$), рубцовые изменения на ЭКГ (ОШ = 3,00, 95% ДИ 1,00-10,58, $p = 0,05$), увеличение КДР ЛЖ > 5,6 см (ОШ=9,53, 95% ДИ 1,44-38,17, $p = 0,043$) и ЛГ ($p = 0,007$) по данным эхокардиографии при поступлении; а также отсутствие в анамнезе терапии ацетилсалициловой кислотой (ОШ=5,21, 95% ДИ 1,43-18,99, $p = 0,012$) и β -адреноблокаторами (ОШ=6,45, 95% ДИ 1,76-23,66, $p = 0,005$).

2. Высокие цифры RDW у госпитализированных пациентов с ХСН вне зависимости от других предикторов неблагоприятного исхода увеличивают риск смерти от всех причин в течение одного года после выписки (ОШ=24,46 для верхнего квартиля по сравнению с нижним, 95% ДИ 2,58-232,3, $p = 0,001$), но не влияют на вероятность повторных госпитализаций ($p > 0,05$). Повышение RDW свыше 14,43% позволяет предсказать одногодичную летальность с чувствительностью 72,9% и специфичностью 64,9% (AUC 0,691; 95% ДИ 0,597-0,785, $p = 0,001$).

3. RDW обладает лучшей прогностической способностью в отношении оценки риска долгосрочных и краткосрочных исходов по сравнению с другими гематологическими параметрами, включая наличие анемии ($p = 0,002$ и $p < 0,001$, соответственно, при разделении пациентов на группы в зависимости от присутствия анемии), несмотря на отрицательную корреляцию с уровнем гемоглобина ($\rho = -0,558$; $p < 0,001$). Пациенты с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ также имеют повышенный риск смерти при повышении значений RDW: ОШ=8,51, 95% ДИ 2,18-33,13, $p = 0,002$.

4. Значения RDW положительно ассоциируются с уровнем ИЛ-6 ($\rho = 0,454$; $p = 0,001$), С-РБ ($\rho = 0,651$; $p < 0,001$), уровнем NT-proBNP ($\rho = 0,665$, $p < 0,001$), суммарным клиническим показателем опросника КССQ ($\rho = -0,459$, $p = 0,001$), и отрицательно – с максимальной раннедиастолической скоростью движения миокарда

(есепт.) ($\rho = -0,396$; $p = 0,005$) и ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии ($\rho = -0,332$; $p = 0,020$). Увеличение изучаемого показателя свыше 15,35% имеет независимое от каждого из вышеуказанных предикторов прогностическое значение в отношении оценки риска наступления комбинированной конечной точки (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, ИМ, инфаркт мозга, оперативные сердечно-сосудистые вмешательства) в течение трех месяцев после поступления в стационар (ОР = 8,85, 95% ДИ 3,64-21,52, $p < 0,001$).

5. В ходе госпитализации отмечено нарастание RDW ($>1\%$) у 23,1% больных, снижение ($>1\%$) – у 26,1%, незначительные колебания (менее 1%) - у 52,7% пациентов. Увеличение значений RDW в динамике (ОШ = 3,24; 95% ДИ 1,03-10,25; $p = 0,045$) и значительные колебания данного показателя (ОШ = 2,50; 95% ДИ 2,28-5,11; $p = 0,008$) ассоциировалось с одногодичной летальностью, но потеряло свое значение в многофакторном анализе ($p > 0,05$). Увеличение анизоцитоза наблюдается при отсутствии в терапии иАПФ ($B = -5,60$; 95% ДИ -8,32-(-2,87); $p < 0,001$), а также на фоне приема препаратов железа ($B = 3,75$; 95% ДИ 1,78-5,72; $p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ХСН, проходящих стационарное лечение в кардиологическом отделении, для стратификации риска одногодичной смертности целесообразно измерять RDW, средние значения которого свыше 14,43% предсказывают вероятность данного исхода с высокой чувствительностью и специфичностью, в т.ч. в различных группах пациентов: с наличием анемии и без нее, со сниженной и сохранной ФВ ЛЖ, с разной степенью нарушения функции почек. Тем не менее, следует помнить, что увеличение степени риска отмечается по мере пропорционального увеличения цифр RDW на всем диапазоне значений.

2. Пациентам, госпитализированным с декомпенсацией ХСН, необходима оценка выраженности анизоцитоза для определения вероятности наступления неблагоприятных клинических исходов (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, ИМ, инфаркт мозга, оперативные сердечно-сосудистые вмешательства) в течение трех месяцев после поступления в стационар. С аналогичной целью рекомендуется определение NT-proBNP, суммарного клинического показателя опросника KCCQ ввиду наличия у них независимого прогностического значения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лазарев, П.В. Прогноз больничной летальности у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / П.В. Лазарев, Л.Г. Александрия, А.А. Шаваров // Кардиология. – 2013. - № 2. – С. 19-25.

2. Лазарев, П.В. Коэффициент анизотропии эритроцитов у больных хронической сердечной недостаточностью / П.В. Лазарев, А.А. Шаваров, Л.Г. Александрия // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. - № 4. – С. 31-35.

3. Lazarev, P. Association of elevated red cell distribution width values with clinical outcomes in patients with chronic heart failure / P. Lazarev, A. Shavarov, G. Kiyakbaev, V. Moiseev // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16 – Suppl.2 . – Abs. 340 (P1705).

4. Lazarev, P. Cut-off red cell distribution width value in mortality risk assessment in patients with chronic heart failure / P. Lazarev, A. Shavarov, G. Kiyakbaev, V. Moiseev // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16 – Suppl.2 . – Abs. 338 (P1699).

5. Lazarev, P. Association of elevated red cell distribution width values with clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction patients // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32 – e-Suppl.2 . – Abs. 536 (PP 32.27).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИЛ-6 – интерлейкин-6

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ (MDRD) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

С-РБ – С-реактивный белок

AUC – area under curve (площадь под кривой)

$e'_{\text{септ.}}$ – максимальная раннедиастолическая скорость движения миокарда

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin)

MCV – средний объем эритроцита (mean corpuscular volume)

NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA – New York Heart Association

RDW – red cell distribution width, коэффициент анизотропии эритроцитов, ширина распределения эритроцитов по объему

Лазарев Павел Валерьевич (Российская Федерация)

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: роль анизоцитоза в сравнении с классическими факторами риска и маркерами воспаления в оценке прогноза заболевания

Исследование включало в себя две ретроспективных (n=100 и n=351) и одну проспективную (n=49) группы пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Выявлены следующие факторы риска внутрибольничной смертности: низкое САД, нарушение функции почек, наличие ЛГ и дилатации ЛЖ при эхокардиографии, рубцовые изменения на ЭКГ и отсутствие приверженности к амбулаторному лечению. Установлено независимое прогностическое влияние увеличения RDW на одногодичную летальность после выписки из стационара. Определено пороговое значение данного показателя (14,43%), позволяющее выделить группу пациентов с высоким риском смерти. Показана роль RDW в оценке прогноза вне зависимости от наличия сниженной ФВ ЛЖ и анемии. Выявлена положительная корреляция RDW с маркерами воспаления, уровнем NT-proBNP, показателями нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ и оценкой самочувствия с помощью опросника KCCQ. Доказано наличие независимой ассоциации высоких цифр анизоцитоза с возникновением осложнений заболевания (общая смертность, повторные госпитализации в кардиологический стационар, ИМ, инфаркт мозга, оперативные сердечно-сосудистые вмешательства) в течение трех месяцев с момента поступления в стационар. Выявлено относительное снижение уровня анизоцитоза в динамике при назначении иАПФ и его увеличение на фоне применения препаратов железа.

Lazarev Pavel Valerievich (Russian Federation)

Decompensation of chronic heart failure: the role of anisocytosis in comparison with classic risk factors and inflammation markers in assessment of disease prognosis

The study included two retrospective (n=100 and n=351) and one prospective (n=49) group of patients, hospitalized due to decompensation of chronic heart failure. The following risk factors for in-hospital mortality were identified: low systolic blood pressure, impairment of renal function, pulmonary hypertension and left ventricular (LV) dilation on echocardiography, scar-related changes on electrocardiography and non-adherence to previous ambulatory treatment. We established the independent prognostic value of increased red cell distribution width (RDW) in relation to 1-year all-cause mortality after hospital discharge and determined the cut-off value (14.43%) that allows us to separate the group of patients with a high risk of death. We showed the role of RDW in assessment of prognosis regardless of the presence of decreased LV ejection fraction and anemia. We found the positive correlation between RDW and inflammation markers, NT-proBNP levels, echocardiographic parameters of systolic and diastolic LV dysfunction and KCCQ scores. We demonstrated the presence of an independent association of high anisocytosis values and the incidence of disease complications (total mortality, cardiovascular rehospitalisations, myocardial infarction, stroke and revascularisation) during 3 months after hospital admission. A relative decrease in anisocytosis was noted on treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors, while RDW values increased with iron supplementation.