

Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностьюГалевич А. С.¹, Мингалимова И. М.², Галеева З. М.¹, Балеева Л. В.¹**Цель.** Проведение сравнительной оценки лабораторных и инструментальных показателей пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при поступлении и при выписке из стационара для определения отдаленного риска летального исхода.**Материал и методы.** Изучены клинические исходы 117 пациентов с ХСН II-III стадий (64 мужчин и 53 женщины). Всем поступившим в стационар пациентам проводилось лабораторное и инструментальное обследование. Средний срок наблюдения за пациентами после выписки из стационара составил 3 года (от 12 до 44 мес.). Сравнивались отдаленные риски летального исхода пациентов с ХСН по данным обследования при их поступлении в стационар и при выписке из стационара.**Результаты.** Факторами отдаленного риска летального исхода при поступлении в стационар пациентов с ХСН являются уровни про-мозгового натрийуретического пептида (МНУП) (риск 1,08, $p=0,001$), Д-димера (риск 1,062, $p=0,018$), мочевины (риск 1,048, $p=0,016$), креатинина (риск 1,006, $p=0,016$), АлТ (риск 1,002, $p=0,009$). Факторами отдаленного риска летального исхода при выписке из стационара пациентов с ХСН являются уровни мочевины (риск 1,141, $p=0,001$), N-концевого про-МНУП (риск 1,101, $p=0,002$), число нейтрофилов (риск 1,064, $p=0,002$).**Заключение.** Факторы риска отдаленного летального исхода пациентов с ХСН при поступлении и при выписке из стационара различаются.**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, отдаленный риск.**Отношения и деятельность:** нет.¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГАОЗ Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань, Россия.

Галевич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Мингалимова И. М. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-7081-6211, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-00029580-3695, Балеева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): agalyavich@mail.ru

АлТ — аланиновая трансаминаза, АсТ — аспарагиновая трансаминаза, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 20.12.2019**Рецензия получена** 29.12.2019**Принята к публикации** 08.01.2020**Для цитирования:** Галевич А. С., Мингалимова И. М., Галеева З. М., Балеева Л. В. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3671
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3671**Long-term mortality risk in hospitalized patients with heart failure after myocardial infarction**Galyavich A. S.¹, Mingalimova I. M.², Galeeva Z. M.¹, Baleeva L. V.¹**Aim.** Comparative assessment of laboratory and instrumental parameters of patients with heart failure (HF) after myocardial infarction at admission and discharge from the hospital to determine the long-term mortality risk.**Material and methods.** The clinical outcomes of 117 patients with stage II-III (Strazhesko-Vasilenko Classification) heart failure (64 men and 53 women) were studied. All patients admitted to the hospital underwent laboratory and instrumental examination. The average follow-up for patients after discharge from the hospital was 3 years (12 to 44 months). The long-term mortality risks of HF patients were compared according to the examination data upon admission and discharge from the hospital.**Results.** The long-term mortality risk factors of HF patients at admission are the levels of pro-brain natriuretic peptide (proBNP) (risk 1,08, $p=0,001$), D-dimer (risk 1,062, $p=0,018$), urea (risk 1,048, $p=0,016$), creatinine (risk 1,006, $p=0,016$), alanine transaminase (risk 1,002, $p=0,009$). The long-term mortality risk factors of HF patients at discharge are urea (risk 1,141, $p=0,001$), N-terminal proBNP (risk 1,101, $p=0,002$), and the number of neutrophils (risk 1,064, $p=0,002$).**Conclusion.** There is a difference in risk factors for long-term mortality risk of HF patients at admission and discharge from the hospital.**Key words:** heart failure, long-term risk.**Relationships and Activities:** not.¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Mingalimova I. M. ORCID: 0000-0002-7081-6211, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-00029580-3695, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894.

Received: 20.12.2019 **Revision Received:** 29.12.2019 **Accepted:** 08.01.2020**For citation:** Galyavich A. S., Mingalimova I. M., Galeeva Z. M., Baleeva L. V. Long-term mortality risk in hospitalized patients with heart failure after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3671
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3671

За предыдущие три десятилетия были достигнуты существенные успехи в медикаментозном лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) за счет применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Тем не менее ХСН характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. Имеются многочисленные исследования по оценке риска неблагоприятных событий у пациентов с ХСН, предложены различные прогностические шкалы [2-4]. Однако предлагаемые шкалы не всегда удобны в практическом отношении.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка лабораторных и инструментальных показателей пациентов с декомпенсацией ХСН при поступлении и при выписке из стационара для определения возможного риска отдаленного летального исхода.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критериями включения в исследование было наличие клинических и лабораторных признаков ХСН у пациентов через 1 год и более после инфаркта миокарда. Критериями исключения из исследования были: злокачественные новообразования, заболевания крови, обструктивные заболевания легких, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Были изучены клинические исходы 117 пациентов с ХСН II-III стадий (64 мужчин и 53 женщины). Средний срок наблюдения за пациентами после выписки из стационара составил 3 года (от 12 до 44 мес.). Критерием включения пациентов в исследова-

ние было наличие ХСН у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Критериями исключения пациентов из исследования были фибрилляция предсердий, тяжелые заболевания печени, заболевания крови, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали лекарственное лечение в соответствии с рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности [5].

Всем поступившим в стационар пациентам проводилось обследование, включавшее общий анализ крови, определение уровня N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (МНУП), печеночные пробы (аспарагиновая трансаминаза (АсТ), аланиновая трансаминаза (АлТ), билирубин, щелочная фосфатаза), общий белок, альбумин, показатели функции почек (мочевина крови, креатинин плазмы крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD), показатели углеводного обмена (глюкоза плазмы крови, гликированный гемоглобин), показатели гемокоагуляции (протромбиновое время, фибриноген, Д-димер), высокочувствительный С-реактивный белок, показатели повреждения миокарда (миоглобин, тропонин I), электролиты плазмы крови (калий, натрий, кальций, магний), электрокардиограмма, эхокардиография с измерением размеров полостей и расчетом фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону. У каждого пациента за время пребывания в стационаре был проанализирован 71 показатель.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics

Таблица 1

Значимые факторы риска отдаленного летального исхода по сравнению с базовым у пациентов с ХСН при поступлении в стационар

Фактор риска	Изменения риска при наличии фактора		p
	$h_i(t)/h_0(t)$	95% ДИ	
Аланиновая трансаминаза, МЕ/л	1,002	1,001-1,004	0,009
Мочевина, ммоль/л	1,048	1,009-1,088	0,016
Креатинин, мкмоль/л	1,006	1,001-1,011	0,016
Гематокрит, %	0,928	0,866-0,994	0,034
Гемоглобин, гл ⁻¹	0,98	0,961-0,999	0,044
Цветовой показатель	0,011	0,0-0,971	0,049
Д-димер, нг/мл	1,062	1,01-1,117	0,018
N-концевой про-МНУП, нг/мл	1,08	1,039-1,123	<0,001
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	0,965	0,936-0,995	0,022

Сокращения: $h_i(t)$ — прогнозируемый риск летального исхода для i-того пациента (в %), $h_0(t)$ — базовый риск летального исхода за определенный временной период t (в %), ДИ — доверительный интервал, МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

**Значимые факторы риска отдаленного летального исхода
по сравнению с базовым у пациентов с ХСН при выписке из стационара**

Фактор риска	Изменения риска при наличии фактора		p
	$h_i(t)/h_0(t)$	95% ДИ	
Срок лечения, дней	1,086	1,002-1,177	0,048
Мочевина, ммоль/л	1,141	1,08-1,206	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	0,968	0,943-0,994	0,015
Гемоглобин, г/л	0,975	0,961-0,99	0,001
Цветовой показатель	0,007	0,0-0,542	0,025
Нейтрофилы, %	1,064	1,024-1,105	0,002
Лимфоциты, г/л	0,427	0,221-0,826	0,012
Лимфоциты, %	0,93	0,89-0,971	0,001
Протромбиновое время	1,056	1,001-1,113	0,045
Протромбин по Квику	0,981	0,963-0,999	0,038
N-концевой про-МНУП, нг/мл	1,101	1,036-1,171	0,002
Натрий плазмы крови	0,913	0,847-0,985	0,019
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	0,965	0,936-0,995	0,022

Сокращения: $h_i(t)$ — прогнозируемый риск летального исхода для i-того пациента (в %), $h_0(t)$ — базовый риск летального исхода за определенный временной период t (в %), ДИ — доверительный интервал, МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

v.23. Зависимость выживаемости пациентов от изучаемых факторов была проанализирована с помощью метода регрессии Кокса. Сравнивались изучаемые показатели при поступлении пациентов в стационар, после выписки из стационара и выживаемость на амбулаторном этапе в среднем через 44 мес.

Результаты

Общая внебольничная летальность пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью за период наблюдения составила 22,2% (26 случаев из 117).

Из проанализированных лабораторных и эхокардиографических параметров при поступлении пациентов с ХСН в стационар значимыми оказались следующие факторы: уровни аланиновой трансаминазы, мочевины, креатинина, гематокрита, гемоглобина, цветового показателя, Д-димера, N-концевого про-МНУП и ФВ ЛЖ по Симпсону. Данные параметры у пациентов с ХСН при поступлении в стационар представлены в таблице 1.

Из проанализированных лабораторных и эхокардиографических параметров пациентов с ХСН при выписке из стационара значимыми оказались следующие факторы: продолжительность лечения, уровни мочевины, скорость клубочковой фильтрации, уровни гемоглобина, цветового показателя, число нейтрофилов, число лимфоцитов, протромбиновое время, протромбин по Квику, уровни N-концевого про-МНУП, натрия плазмы крови и ФВ ЛЖ по Симпсону. Данные параметры у пациентов с ХСН при выписке из стационара представлены в таблице 2.

Обсуждение

Из множества биомаркеров оценки состояния пациентов с ХСН не менее 50 были изучены в клинических исследованиях [6]. Есть мнение исследователей [7] о том, что полученные при поступлении пациентов с ХСН рутинные клинические данные являются недостаточными предикторами повторных госпитализаций, но могут быть неплохими предикторами смертности пациентов. При этом авторами подчеркивается, что ни измерение N-концевого про-МНУП, ни определение уровня сердечного тропонина при поступлении не улучшают предиктивности.

В течение ряда лет исследователями разрабатываются и предлагаются различные шкалы оценки риска неблагоприятного исхода для пациентов с ХСН. В метаанализе систематического обзора 64 прогностических моделей [8] и метарегионном анализе 117 прогностических моделей [9] была показана только умеренная точность этих моделей в предсказании смертей. Одна из прогностических шкал [2] посвящена оценке простых показателей застойной сердечной недостаточности (одышка, отеки, набухание яремных вен), подсчитанных в баллах. В исследование был включен 2061 пациент с декомпенсацией ХСН с ФВ ЛЖ <40% и двумя и более признаками задержки жидкости. Наблюдение продолжалось 9 мес. Ежедневно по 4-балльной шкале (от 0 до 3) оценивались одышка, ортопноэ, отеки ног, степень расширения яремных вен, хрипы в легких. На основании суммы баллов трех показателей (ортопноэ, расширенные яремные вены и отеки ног) была разработана комбинированная шкала застоя. Комбини-

рованными конечными точками были госпитализации по поводу ХСН, общая смертность и их сумма. С помощью мультивариантной регрессионной модели по Коксу при выписке из стационара были подсчитаны исходы. Сравнение показателей данной шкалы при поступлении и выписке из стационара продемонстрировало его снижение с $4,07 \pm 1,84$ до $1,11 \pm 1,42$. Уровни МНУП и N-концевого про-МНУП снизились с 734 пг/мл и 4857 пг/мл до 477 пг/мл и 2834 пг/мл при выписке, соответственно. Количество баллов по данной шкале при выписке из стационара было ассоциировано с увеличенным риском конечных точек к 30 дню наблюдения и окончанию всего периода исследования.

В одном из относительно новых анализов было проведено сравнение нескольких шкал: CHARM, GISSI-HF, MAGGIC и SHFM [3]. Последняя шкала показала высокую общую точность так же, как GISSI-HF, и лучше, чем CHARM и тем более SHFM. Исследователи пришли к мнению, что эти прогностические шкалы применяются ограниченно и врачи неохотно используют их в повседневной практике.

В предыдущее десятилетие исследователями были разработаны различные прогностические шкалы риска смерти и/или госпитализаций по поводу ухудшения течения ХСН [10] однако они не получили широкого клинического применения. Предложена мультипараметрическая прогностическая шкала у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [11], которая с точки зрения авторов более информативна, чем шкала SHFM.

Кроме того, исследователи [12] предлагают использовать пять наиболее строгих предикторов смертности пациентов с ХСН: пожилой возраст, высокие уровни азота мочевины крови и N-концевого про-МНУП, низкие уровни гемоглобина и неприменение бета-блокаторов.

Изучение исходного клинического, лабораторного и биохимического статусов, а также данных эхокардиографии, позволило нам выяснить очень важный с клинической точки зрения вопрос — какие факторы могут повлиять на прогноз пациентов с ХСН, если бы им не проводилось стационарное лечение. С этой целью мы проанализировали изучаемые клинические, лабораторные, биохимические и инструментальные параметры пациентов с ХСН при их поступлении в стационар.

Наибольший риск отдаленного летального исхода при поступлении в стационар пациентов с ХСН вносили уровни N-концевого про-МНУП (риск 1,08, $p=0,001$), Д-димера (риск 1,062, $p=0,018$), мочевины (риск 1,048, $p=0,016$), креатинина (риск 1,006, $p=0,016$), АлТ (риск 1,002, $p=0,009$).

Наибольший риск отдаленного летального исхода при выписке из стационара пациентов с ХСН вносили уровни мочевины (риск 1,141, $p=0,001$), N-кон-

цевого про-МНУП (риск 1,101, $p=0,002$), число нейтрофилов (риск 1,064, $p=0,002$).

Полученные факты могут свидетельствовать о нескольких важных обстоятельствах ведения пациентов с ХСН.

По нашим данным, на амбулаторном этапе прогноз пациентов с ХСН зависит от степени выраженности ХСН, что подтверждается значениями N-концевого про-МНУП; от состояния свертывающей системы крови (участие Д-димера); от функционального состояния почек (отражение этого — показатели мочевины и креатинина плазмы крови); от состояния печени (отражение данного фактора — АлТ).

Последние два фактора могут отражать наличие застоя во внутренних органах — печени и почках.

Данные обстоятельства должны подвести врача к мысли о том, чтобы пациент с ХСН принимал основные лекарственные средства для уменьшения выраженности сердечной недостаточности и в достаточной мере принимал диуретики, помня при этом о склонности пациентов к тромбообразованию.

По нашим данным, на этапе стационарного лечения при адекватно подобранной терапии происходит коррекция прогноза пациентов с ХСН в основном за счет уменьшения застойных явлений в почках и печени, поскольку при выписке пациента из стационара снижается в отдаленном прогнозе значение таких факторов, как креатинин, АлТ, и исчезает роль Д-димера (возможно за счет проведения антикоагулянтной терапии). Однако при этом сохраняется такой фактор риска, как уровень N-концевого про-МНУП в плазме крови, говорящий о том, что пациентам следует продолжать начатую терапию базисными средствами (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов).

В оценке отдаленного неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН неожиданным для нас явилось участие нейтрофилов. Известно, что нейтрофилы являются ключевыми медиаторами в ремоделировании сердца, вызывая воспалительный ответ для удаления некротической ткани [13]. В эксперименте было продемонстрировано участие нейтрофилов в механизмах дисфункции сердца, выражающееся в увеличении коллагена I типа, способствовавшего прогрессивному ухудшению ремоделирования и развитию сердечной недостаточности [14]. Наши данные говорят о том, что нейтрофилы периферической крови в определенной степени вносят вклад в прогноз пациентов с ХСН. Это факт необходимо учитывать при оценке пациентов при выписке из стационара и при дальнейшем его наблюдении в амбулаторных условиях.

Сравнение факторов, участвующих в отдаленном неблагоприятном прогнозе пациентов с ХСН при поступлении в стационар и при выписке из него,

приводит нас к еще одному важному выводу — при адекватно подобранном лекарственном лечении можно существенно изменить отдаленный прогноз пациентов, уменьшив как число факторов, так и степень их значимости.

Ограничения исследования: малое число включенных пациентов.

Заключение

Факторами отдаленного риска летального исхода при поступлении в стационар пациентов с ХСН являются уровни про-МНУП (риск 1,08, $p=0,001$),

Д-димера (риск 1,062, $p=0,018$), мочевины (риск 1,048, $p=0,016$), креатинина (риск 1,006, $p=0,016$), АлТ (риск 1,002, $p=0,009$).

Факторами риска отдаленного летального исхода при выписке из стационара пациентов с ХСН являются уровни мочевины (риск 1,141, $p=0,001$), N-концевого про-МНУП (риск 1,101, $p=0,002$), число нейтрофилов (риск 1,064, $p=0,002$).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
2. Ambrosy A, Fonarow G, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
3. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, et al. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6:452-62. doi:10.1016/j.jchf.2018.02.001.
4. O'Connor C, Fiuzat M, Mulder H, et al. Clinical factors related to morbidity and mortality in high-risk heart failure patients: the GUIDE-IT predictive model and risk score. *Eur J Heart Fail*. 2019;6:770-8. doi:10.1002/ehfj.1450.
5. Mareev V, Fomin I, Ageev F, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др., Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
6. De Buyzere M. Multi-biomarker risk stratification in heart failure: a story of diminished marginal returns after Herculean efforts? *European Journal of Heart Failure*. 2018;20:278-80. doi:10.1002/ehfj.1035.
7. Cleland J, Teerlink J, Davison B, et al. Measurement of troponin and natriuretic peptides shortly after admission in patients with heart failure — does it add useful prognostic information? An analysis of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Studies (VERITAS). *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:739-47. doi:10.1002/ehfj.786.
8. Rahimi K, Bennett N, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:440-6. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.008.
9. Ouwerkerk W, Voors A, Zwinderman A. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:429-36. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.006.
10. Pocock S, Ariti C, McMurray J, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34:1404-13. doi:10.1093/eurheartj/ehs337.
11. Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20:700-10. doi:10.1002/ehfj.989.
12. Voors A, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19:627-34. doi:10.1002/ehfj.785.
13. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. 2019;115:1266-85. doi:10.1093/cvr/cvz084.
14. Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J*. 2017;38:187-97. doi:10.1093/eurheartj/ehw002.