

Фазулина Кристина Сергеевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ВОДНО-СОЛЕВОГО
ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО
ПОВОДУ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХСН**

14.01.05 — Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель: **Фомин Виктор Викторович**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты

Оганов Рафаэль Гегамович доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный научный сотрудник

Мацкеплишвили Симон Теймуразович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России

Защита диссертации состоится «12» ноября 2019 года в «12» часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан: _____

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент: **Брагина Анна Евгеньевна**

Общая характеристика работы

Актуальность темы

ХСН — это широко распространенная инвалидизирующая патология сердца (Filippatos T.D. et al. 2013), являющаяся итоговым проявлением целого ряда нозологий (Gheorghiade M. et al. 2013; Kemp W.L. et al. USA : McGraw-Hill, 2008. P. 109–132). В силу схожести патофизиологической и клинической картин этот симптомокомплекс был вынесен в отдельную рубрику по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (Овчаров В.К., Максимова М.В. М. : Медицина, 2003. 1т (1ч)), поскольку считается одним из наиболее неблагоприятных.

Патогенетически снижение сердечного выброса при ХСН способствует вторичной активации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Косицина И.В. и др. 2014; Gronda E. et al. 2017), приводя к тому, что в итоге клинический портрет пациента с декомпенсацией ХСН складывается из гиперволемии (Щекочихин Д.Ю. и др., 2014) в сочетании с вазоконстрикцией (Арутюнов А.Г., 2014). Транзиторное снижение почечной функции и непосредственно почечное повреждение способствуют повышению уровня калия, нивелируемое до поры до времени принимаемыми петлевыми и/или тиазидными диуретиками (Salah, K. et al., 2015). При этом проводимая терапия при ХСН — это сочетание нейрогормональных модуляторов с мочегонными препаратами (Мареев В.Ю. и др., 2013).

Среди клинических симптомов декомпенсации ХСН выделяют следующие: наличие отеков, гепатоспленомегалии, одышки, ортопноэ (Kemp W.L. et al. USA : McGraw-Hill, 2008. P. 109–132), влажные хрипы в бронхах, застой в малом круге кровообращения по данным рентгенографии, сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным эхокардиографии (Мареев, В.Ю. и др., 2013), гемосидеринсодержащие макрофаги (сидерофаги) в легких и другие (Kemp W.L. et al. USA : McGraw-Hill, 2008. P. 109–132).

Клинический портрет пациентов с ХСН часто осложняется электролитным дисбалансом (Grodin J.L. et al. 2015; Urso C. et al. 2015). Нарушения водно-

солевого гомеостаза могут быть доступным маркером перенапряжения нейрогуморальных систем (Soliman, E.Z. et al. 2017). Крупные иностранные регистры (Baldasseroni S. et al. 2011; Deubner, N. et al. 2012; Grodin J.L. et al. 2016; Hoss S. et al. 2016; Thomsen R.W. et al. 2018; Tromp J. et al. 2017) также сообщают о влиянии нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия на ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с ХСН со сниженной, равно как и с сохранной ФВЛЖ.

Данные о том, что нарушение гомеостаза натрия в виде гипонатриемии при поступлении пациентов в стационар является предиктором неблагоприятного исхода госпитализации при декомпенсации ХСН, были подтверждены и в российском пилотном исследовании (Щекочихин Д.Ю. и др., 2014).

Таким образом, на сегодняшний день сформировались условия для пересмотра роли электролитных сдвигов у пациентов с декомпенсацией ХСН с целью использования их в качестве маркеров-предикторов неблагоприятного прогноза. Такой подход способствует своевременному выявлению приоритетных групп больных, возможно, требующих более агрессивного подхода к проводимой терапии, ради сокращения числа повторных госпитализаций пациентов и опосредованного снижения экономического бремени.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (New York Heart Association (NYHA)) и отдаленным годичным прогнозом.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и влияние на отдаленный прогноз нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия при поступлении в стационар, пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

2. Изучить взаимосвязь между амбулаторно получаемой терапией и частотой встречаемости нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.
3. Оценить патогенетическую роль нарушений гомеостаза натрия и калия как предиктора неблагоприятного отдаленного прогноза при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.
4. Оценить влияние на отдаленный годичный прогноз нарушений сывороточного уровня натрия при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.
5. Оценить влияние на отдаленный годичный прогноз нарушений сывороточного уровня калия при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.
6. Провести многофакторный регрессионный анализ предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза с учетом нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Научная новизна

На средней выборке российских пациентов-участников исследования в работе впервые изучена распространенность нарушений водно-солевого гомеостаза, а также частота встречаемости гипо- и гиперкалиемии при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Впервые изучена триггерная роль амбулаторно принимаемой терапии в генезе развития нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Впервые проведена комплексная оценка частоты встречаемости коморбидной патологии и факторов риска развития и/или прогрессирования ХСН

как особого патофизиологического профиля пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами, исходно имевшими нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови.

Был впервые оценен отдаленный годичный прогноз с учетом патофизиологического профиля пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA и с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами, исходно имевшими нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови.

Впервые дана сравнительная оценка взаимосвязи между лабораторно-инструментальными маркерами неблагоприятного прогноза и патогенетическим влиянием на отдаленный прогноз суммарного влияния нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Впервые дана сравнительная оценка взаимосвязи между лабораторно-инструментальными маркерами неблагоприятного прогноза и патогенетическим влиянием на отдаленный прогноз непосредственно гипонатриемии, гипокалиемии и гиперкалиемии при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, III–IV ФК по NYHA.

Впервые проведен многофакторный регрессионный анализ предикторного влияния нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA и с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами, исходно имевшими нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведенной работы впервые предложено использовать рутинно определяемые нарушения водно-солевого гомеостаза натрия и калия в качестве предиктора неблагоприятного отдаленного прогноза при поступлении пациентов в стационар.

Для стратификации риска был проведен многофакторный регрессионный анализ, при котором относительный риск годичной летальности сопоставлялся с другими лабораторно-инструментальными маркерами неблагоприятного прогноза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, отмечается возрастание отношения рисков годичной летальности в 1,43 раза к концу года наблюдения по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия.
2. Амбулаторно принимаемая терапия **не является** триггерным фактором для формирования нарушений водно-солевого гомеостаза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.
3. У пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, отмечается особо специфический коморбидный профиль по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.
4. В подгруппе пациентов с гипонатриемией при поступлении в стационар отмечалось статистически значимое увеличение отношения рисков годичной летальности в 1,4 раза по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.
5. В подгруппе пациентов с нарушениями гомеостаза калия при поступлении в стационар отмечалось статистически значимое увеличение отношения рисков годичной летальности в 1,4 и 2,3 раза для гипо- и гиперкалиемии соответственно по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении.

6. По данным многофакторного регрессионного анализа годичной летальности пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA (с поправкой на пол, возраст, ФК, уровень гемоглобина, уровень лейкоцитов и статус водно-солевого гомеостаза), была выявлена статистически значимая корреляция с ФК, статусом водно-солевого гомеостаза и уровнями гемоглобина и лейкоцитов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в работу превышает 90%. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на кафедре факультетской терапии №1 лечебного факультета Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)). Автор принимала непосредственное участие в определении целеполагания и разработке дизайна исследования, а также в сборе, статистической обработке данных и наконец в анализе и интерпретации результатов исследования.

В работе над задачами исследования лично автором были собраны и проанализированы данные анамнеза, результаты физикального и лабораторно-инструментального обследования больных с целью верификации диагноза, выявления этиологических причин ХСН и факторов, способствовавших декомпенсации. Проанализированы и интерпретированы данные о годичной летальности пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, с целью стратификации рисков, с учетом влияния водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар на отдаленный годичный прогноз. Исследовано влияние сывороточных концентраций натрия и калия на отдаленный годичный прогноз у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Выводы исследования научно обоснованы, достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная

документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на совместном заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета в присутствии сотрудников кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета и кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Заседание состоялось 15 июня 2018 года (протокол №15).

Внедрение результатов работы

Результаты работы были внедрены в повседневную клиническую практику кардиологического и терапевтического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы» (ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ) и Клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле научной специальности 14.01.05 — Кардиология. Результаты проведенной работы соответствуют «области исследований» специальности, а именно — пунктам паспорта кардиологии 4, 14, 15.

Публикации

По теме диссертации опубликованы четыре статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, где публикуются основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. В двух

печатных работах были изложены результаты диссертационной работы. Одна статья входит в индексируемую базу Scopus.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 128 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами (19 оригинальных, из них 17 содержат результаты данного исследования) и 10 оригинальными рисунками автора. Диссертация состоит из Введения, основного текста, разделенного на главы «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение полученных данных» и Заключения. Список литературы включает 124 источника, из них 21 на русском языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор участников исследования проводился в кардиологическом и терапевтическом отделениях ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ с января 2015 года по февраль 2016-го включительно. Все пациенты-участники исследования имели диагноз ХСН в анамнезе и были госпитализированы в связи с нарастанием симптомов ХСН и признаками задержки жидкости в организме. Исследование было «принято к сведению» локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Перед включением в исследование участники подписывали «Добровольное информированное согласие пациента».

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное исследование состоит из двух этапов: госпитального и последующего годичного наблюдения. Распределение пациентов по группам проводилось в первые дни госпитализации по уровню натрия и калия сыворотки крови. Пациенты-участники с референтными значениями сывороточного уровня натрия и калия включались в группу контроля (1.0), с выходящими значениями в основную группу (2.0). Основная группа делилась на подгруппы: гипонатриемическую (2.1), гипокалиемическую (2.2) и гиперкалиемическую (2.3). Референтным считался диапазон значений 135–148 ммоль/л для натрия и 3,5–5,3 ммоль/л для калия.

Критерии включения: пациенты, достигшие 18-летнего возраста, подписавшие «Добровольное информированное согласие пациента», с

верифицированным диагнозом ХСН любой этиологии, госпитализированные по поводу декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA.

Критерии не включения: острая (*de novo*) сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии, пациенты с активным миокардитом и/или эндокардитом, а также пациенты, пациенты после операций на сердце и/или крупных сосудах (в том числе после эндоваскулярного вмешательства) в течение последнего месяца. Кроме того, в исследование не включались пациенты с циррозом печени, регулярно получающие программный гемодиализ, а также ведущие асоциальный образ жизни, не понимающие целей и задач исследования ввиду когнитивных нарушений. Были учтены и исключены такие вторичные причины электролитных сдвигов, как рвота, диарея и диабетический кетоацидоз.

Критерии исключения: при нежелании продолжения участия в исследовании, появлении данных за активно протекающий онкологический процесс, с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), требующей присоединения программного гемодиализа.

Оборудование и расходные материалы: все данные лабораторно-инструментального обследования были получены при их рутинном выполнении с использованием ферментативного уреазно-глутамат-дегидрогеназного метода. Уровень креатинина определялся с использованием кинетического метода Джоффея, уровень электролитов сыворотки крови определялся ион-селективным методом.

Статистический анализ: для сопоставления качественных данных использовался тест χ^2 Пирсона или точный тест Фишера. Количественные данные представлены с учетом вида распределения, определенного математически по критерию Шапиро—Уилка. При нормальном виде распределения рассчитывалась *t*-статистика; для всех отличных от нормального видов распределения данных выполнялся тест Манна—Уитни или Уилкоксона для сопоставления независимых и связанных групп соответственно.

Анализ амбулаторно принимаемой терапии выполнен с расчетом корреляционного коэффициента Кендела. Анализ годичной летальности был рассчитан как отношение рисков (RR) и отношение шансов (OR) годичной летальности, представленных с доверительным интервалом 95% (с поправкой максимального правдоподобия) и значением «р» по тесту Фишера или Пирсона (с поправкой Йейтса). Для выявления ассоциации между признаками использовались моно- и многофакторная регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса.

Статистический анализ выполнялся при помощи пакетов языка и среды статистического программирования «R» (R: A language and environment for statistical computing (version 2.14.1). R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Все значения «р» рассчитывались машинно и в двух направлениях, считаясь при этом статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлены данные 111 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA. Количественное соотношение мужчин и женщин — 5 к 6 (49 мужчин и 62 женщины). Большинство, а именно 63,96% (71 пациент), госпитализировалось экстренно с IV ФК по NYHA. Средний возраст пациентов — 71 ± 12 лет (95% CI: 69–73 года), число больных от 65 лет и старше — 69,37%. Среднее значение индекса массы тела — 30 ± 6 кг/м² (95% CI: 29–31 кг/м²), ожирением страдало 47,75% пациентов.

Нарушения водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар были выявлены в 33,33% случаев (основная группа — 37 пациентов). Подгруппы представлены гипонатриемией в 17,12% случаев (19 пациентов), гипокалиемией — в 12,61% случаев (14 пациентов) и гиперкалиемией — в 9,01% случаев (10 пациентов). Пациенты с гипернатриемией были исключены из исследования ввиду появления новых данных за наличие у них активного онкологического процесса.

Данные анамнеза и клинического обследования свидетельствуют о преобладании встречаемости артериальной гипертензии (АГ) в 90,09% случаев. За

ней в порядке убывания по частоте встречаемости следовали ХБП — в 85,59% случаев и ишемической болезни сердца (ИБС) — в 75,68% случаев (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе с частотой встречаемости 64,86% и с аневризмой стенки левого желудочка в 9,91% случаев). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар

Факторы риска/ коморбидные заболевания	Группа 0.0 (N=111) все пациенты	Группа 1.0 (N=74) группа водно- солевого баланса	Группа 2.0 (N=37) группа водно- солевого дисбаланса	OR с 95% CI встречаемость (1.0 vs 2.0)	P 2.0 тест Фишера (1.0 vs 2.0)
Мужской пол	49; 44,14%	31; 42%	18; 49%	1,31 [0,55–3,13]	0,5466
Возраст 65 ⁺ лет	77; 69,37%	52; 70%	25; 68%	0,88 [0,35–2,29]	0,8285
АГ	100; 90,09%	70; 95%	30; 81%	0,25 [0,05–1,06]	0,0399
ИБС	84; 75,68%	61; 82%	23; 61%	0,35 [0,13–0,95]	0,0331
ОИМ в анамнезе	72; 64,86%	52; 70%	20; 54%	0,50 [0,20–1,22]	0,0978
КМП	08; 07,21%	03; 04%	05; 14%	3,65 [0,66–24,94]	0,1142
ФП или ТП	78; 70,27%	48; 65%	30; 81%	2,30 [0,84–7,09]	0,0842
Анемия	53; 47,75%	33; 45%	20; 54%	1,46 [0,61–3,49]	0,4213
ХБП	95; 85,59%	66; 89%	29; 78%	2,26 [0,67–7,67]	0,1550
Ожирение	53; 47,75%	39; 53%	14; 38%	0,55 [0,22–1,31]	0,1617
Предиабет	07; 06,31%	04; 05%	03; 08%	1,54 [0,21–9,65]	0,6841
СД 2, в том числе:	41; 36,94%	28; 38%	13; 35%	0,89 [0,36–2,17]	0,8369
Инсулин	22; 19,82%	16; 22%	06; 16%	0,70 [0,20–2,24]	0,6171
непотребный	19; 17,12%	12; 16%	07; 19%	1,20 [0,36–3,73]	0,7912
Инсулино- потребный	16; 14,41%	10; 14%	06; 16%	1,24 [0,34–4,17]	0,7766
Пневмония	21; 18,92%	13; 18%	08; 22%	1,29 [0,42–3,81]	0,6153
Хр.бронхит/ХОБЛ	05; 04,51%	05; 07%	abs	0 [0,00–2,16]	0,1672
Астма					

Аббревиатуры: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — дилатационная кардиомиопатия или некомпактный миокард, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД 2 — сахарный диабет 2-го типа, ФП и/или ТП — фибрилляция и/или трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, Хр.бронхит/ХОБЛ — хронический бронхит или хроническая обструктивная болезнь легких, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.

Годичная летальность при сопоставлении по нозологиям имела статистически значимые отличия у пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, в сравнении с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.

Отмечается статистически значимое возрастание отношения шансов годичной летальности среди пациентов пожилого возраста (от 65 лет) в 5,77 раза по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия (OR 5,77; 95% CI: 1,70–21,32; $p < 0,01$).

При наличии нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA с коморбидной артериальной гипертензией (АГ) и/или ХБП либо ИБС, отмечалось статистически значимое возрастание отношения шансов годичной летальности (OR 3,81; 95% CI: 1,18–12,85; $p < 0,05$ для АГ; OR 5,01; 95% CI: 1,59–16,75; $p < 0,01$ для ХБП; OR 4,17; 95% CI: 1,19–15,10; $p < 0,05$ для ИБС соответственно). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Годичная летальность пациентов (по нозологиям) с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар

Факторы риска/ коморбидные заболевания	Умершие в группе 1.0 (N=74) водно-солевого баланса	Умершие в группе 2.0 (N=37) водно-солевого дисбаланса	OR с 95% CI годовая летальность (1.0 vs 2.0)	P 2.0 тест Фишера (1.0 vs 2.0)
Мужской пол	03; 04%	06; 16%	4,51 [0,80–32,56]	0,0583
Возраст 65 ⁺ лет	07; 09%	12; 32%	5,77 [1,70–21,32]	0,0018
АГ	08; 11%	10; 27%	3,81 [1,18–12,85]	0,0203
ИБС, в том числе: ОИМ в анамнезе	08; 11% 07; 09%	09; 24% 08; 22%	4,17 [1,19–15,10] 4,18 [1,09–16,78]	0,0138 0,0219
КМП	03; 04%	01; 03%	0,00 [0,00–1,88]	0,1429
ФП или ТП	05; 07%	10; 27%	4,41 [1,19–18,69]	0,0164
Анемия	05; 07%	10; 27%	5,39 [1,30–25,57]	0,0110
ХБП	08; 11%	12; 32%	5,01 [1,59–16,75]	0,0023
Ожирение	03; 04%	02; 05%	1,97 [0,15–19,46]	0,5987
Предиабет	abs	02; 05%	Inf [0,28–Inf]	0,1429
Сахарный диабет, тип 2, в том числе:	02; 03%	04; 11%	5,49 [0,66–70,63]	0,0685
Инсулин непотребный	01; 01%	03; 08%	12,57 [0,74–831,76]	0,0458
Инсулино- потребный	01; 01%	01; 03%	1,77 [0,02–156,56]	1.
Пневмонии	04; 05%	04; 11%	2,79 [0,25–45,76]	0,6084
Хр.бронхит/ХОБЛ	01; 01%	02; 05%	3,73 [0,16–254,71]	0,5308
Астма	01; 01%	abs	0,00 [0,00–Inf]	1.
Аббревиатуры: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — дилатационная кардиомиопатия или некомпактный миокард, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФП или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, Хр.бронхит/ХОБЛ — хронический бронхит или хроническая обструктивная болезнь легких, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.				

Годичная летальность составила 19,82%. У пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар было выявлено статистически значимое возрастание отношения рисков годичной летальности в 1,43 раза к концу года наблюдения по сравнению с пациентами, имевшими

исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия (RR 1,43; 95% CI: 1,10–1,87; $p < 0,01$). По данным монофакторного регрессионного анализа было выявлено статистически значимое возрастание относительного риска годичной летальности с уровнем моноцитов в 2,3 раза (HR 2,27; 95% CI: 1,07–2,37; $p = 0,023$) и с уровнем мочевины в 4,7 раза (HR 4,68; 95% CI: 1,10–1,25; $p < 0,01$).

Многофакторная регрессионная модель выявила статистически значимую и независимую ассоциацию годичной летальности с возрастанием относительного риска в 2 раза для ФК по NYHA (HR 2,34; 95% CI: 1,34–27,15; $p < 0,05$) при наличии нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар (HR 2,33; 95% CI: 1,19–7,70; $p < 0,05$) с уровнем лейкоцитов (HR 1,99; 95% CI: 1,002–1,21; $p < 0,05$) и более низким уровнем гемоглобина (HR (–2,16); 95% CI: 0,94–0,998; $p < 0,05$). Данные приводятся в таблице 3.

Таблица 3 — Многофакторный регрессионный анализ годичной летальности

Параметр	coef	exp(coef)	se(coef)	z	95% CI:	p
Группа ВСГ	1,1072	3,0259	0,4763	2,33	1,19–7,70	0,0201
IV NYHA	1,79697	6,0313	0,7676	2,34	1,34–27,15	0,0192
Гемоглобин	–0,0271	0,9733	0,0125	–2,16	0,95–0,998	0,0307
Лейкоциты	0,0946	1,0992	0,0474	1,99	1,002–1,21	0,0461
СКФ	–0,0181	0,9821	0,0129	–1,40	0,96–1,01	0,1606
Пол М	0,3986	1,4898	0,5237	0,76	0,53–4,16	0,4466
Возраст	0,0173	1,01748	0,0253	0,69	0,97–1,07	0,4930

Аббревиатуры и обозначения: Группа ВСГ — основная либо контрольная группа водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, Пол М — мужской пол, СКФ — скорость клубочковой фильтрации CI — доверительный интервал, IV NYHA — экстренность поступления в стационар, z — значение критерия в функции $h(t|z) = h_0(t) e^{\beta z}$.

Анализ годичной летальности в подгруппах (гипонатриемической, гипокалиемической, гиперкалиемической) у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, выявил статистически значимое увеличение отношения рисков годичной летальности в 1,4 раза в

гипонатриемической подгруппе по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови (RR 1,41; 95% CI: 0,99–2,01; $p < 0,05$).

В подгруппах гипо-/гиперкалиемии отмечалось статистически значимое увеличение отношения рисков годичной летальности в 1,4 и 2,2 раза соответственно по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия (RR 1,39; 95% CI: 0,93–2,07; $p < 0,05$; RR 2,23; и 95% CI: 1,04–4,78; $p < 0,01$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Электролитный дисбаланс известен как распространенное и потенциально летальное осложнение для пациентов с ХСН (Dursun J., Sahin M. 2006; Schwinger R.H., Erdmann E. 1992). Крупные иностранные регистры (Baldasseroni S. et al. 2011; Grodin J.L. et al. 2015; Grodin J.L. et al. 2016; Hoss S. et al. 2016; Khan S.S. et al. 2015; Salah K. et al. 2015; Thomsen R.W. et al. 2018; Tromp J. et al. 2017), посвященные вопросу изучения электролитных сдвигов при декомпенсации ХСН, сообщают, что нарушения водно-солевого гомеостаза являются распространенным и корригируемым предиктором неблагоприятного прогноза.

По данным мета-анализа 22 исследований (проведенный Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure), с число пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ 11 029, продемонстрировал, что гипонатриемия является сильным и независимым предиктором летальности в течение трех лет после выписки пациентов из стационара вне зависимости от ФВЛЖ. Так, при проведении многофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст пациентов было выявлено увеличение относительного риска летальности у пациентов с гипонатриемией (HR 1,69; 95% CI: 1,50–1,91), с линейным возрастанием уровня общей летальности при сывороточной концентрации натрия < 140 ммоль/л по сравнению с пациентами, имевшими уровень сывороточного натрия ≥ 140 ммоль/л (Rusinaru D. et al., 2012).

Для российских пациентов с гипонатриемией при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, рефрактерность к диуретикам имела место в 47% случаев, достигая статистически значимого возрастания риска в 4,8 раза по сравнению с пациентами, имевшими нормальные значения натрия сыворотки крови (Щекочихин Д.Ю. и др., 2014). К сожалению, эти результаты были полностью абстрагированы от учета проводимой терапии и не дают представления о возможных ятрогенных влияниях, оставляя вопрос открытым для дальнейшего изучения.

Частота встречаемости нарушений водно-солевого гомеостаза в этой работе составляла 33,33% случаев, для гипонатриемии — 17,12%, для гипокалиемии — 12,61% и 9,01% — для гиперкалиемии. Корреляционный анализ между амбулаторно принимаемой терапией и развитием нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар не выявил сильной взаимосвязи у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA. Полученные данные о наибольшей распространенности гипонатриемии еще раз подтверждают имеющиеся литературные данные (Щекочихин Д.Ю. и др., 2014; Filippatos T.D., Elisaf M.S. 2013; Mohan S. et al., 2013; Kusaka H. et al., 2016), что это наиболее часто встречающееся нарушение водно-солевого гомеостаза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Абсолютное число моноцитов значительно повышалось у пациентов с острой сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами со стабильным течением ХСН. Моноциты могут мигрировать к интимальному слою коронарных артерий и трансформироваться при этом в макрофаги, что уже приводит к воспалению и как следствие — повреждению миокарда. Отсюда неудивительно, что уровень моноцитов положительно коррелируют с сывороточным уровнем ферментов лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-МВ фракции (Zhu L. et al., 2015). Острая гипоксия может вызывать повреждение мембран кардиомиоцитов, что ведет к снижению текучести и увеличению проницаемости кардиолемы и как следствие — к высвобождению изоферментов КФК-МВ и ЛДГ₁ с дальнейшим прогрессированием повреждения миокарда

(Zhou Q. et al., 2012). Уровень моноцитов и ФВЛЖ в подгруппах в зависимости от водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар представлен на рисунке 1.

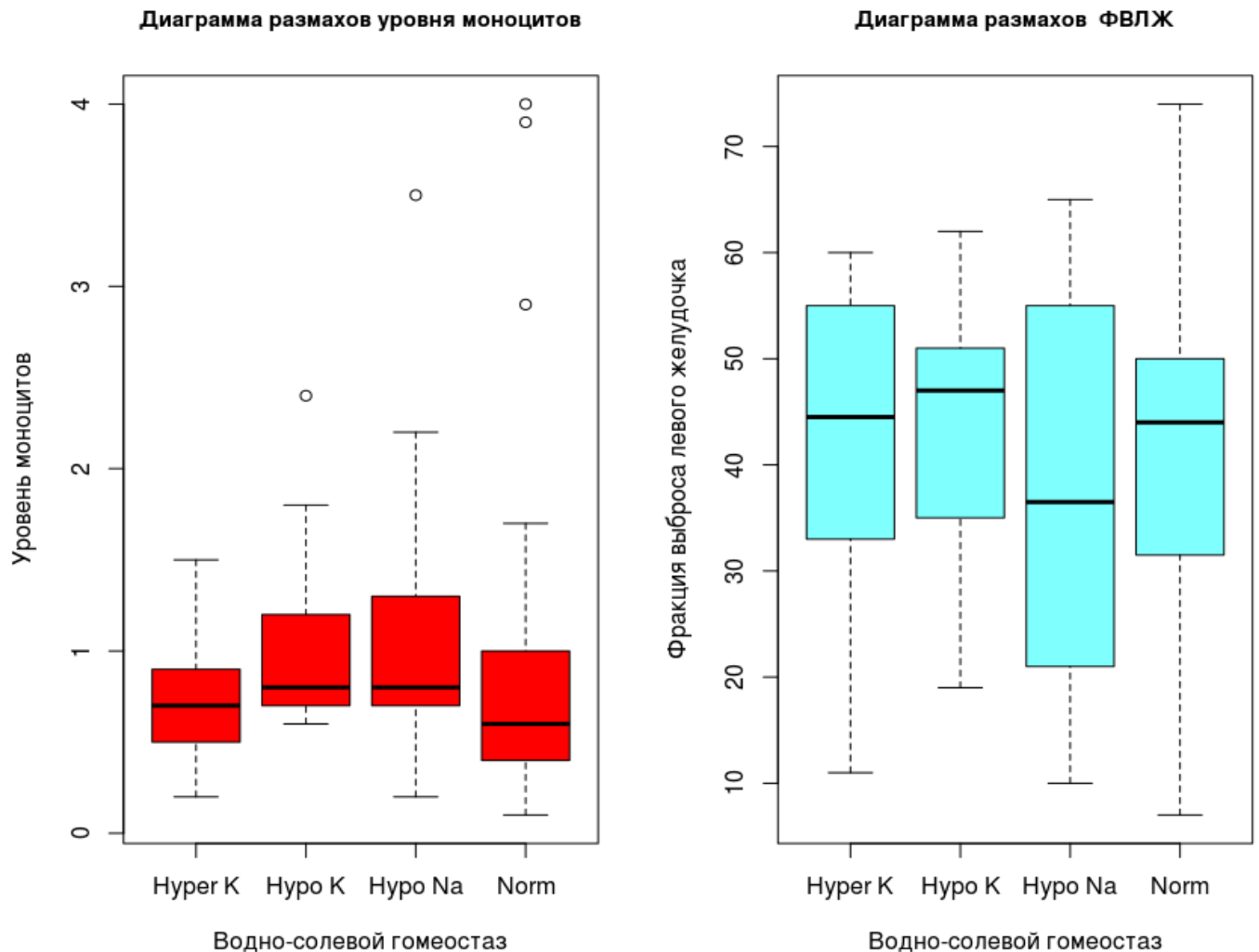


Рисунок 1 — Диаграмма размахов распределения уровня мочевины и ЛДГ у подгрупп пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН

Обозначения: Hyper K — гиперкалиемическая подгруппа, Hypo K — гипокалиемическая подгруппа, Hypo Na — гипонатриемическая подгруппа, Norm — группа водно-солевого баланса при поступлении в стационар

По данным литературы, гипокалиемия чаще встречается на ранних стадиях застойной ХСН, когда почечная функция еще сохранна (Sica D.A. et al., 2003), тогда как со временем при параллельном снижении почечной и сердечной функции риск гиперкалиемии значительно возрастает (Collins A.J. et al., 2017;

Lainscak M., 2017; Sica D.A. et al., 2003). Гипокалиемия, равно как и гиперкалиемия ассоциируются с увеличением летальности у пациентов с ХСН (Aldahl M. et al., 2017), способствуя развитию сердечных аритмий и увеличению риска внезапной сердечной смерти (Aldahl M. et al., 2017; Collins A.J. et al., 2017; Sica D.A. et al., 2003).

По результатам датского популяционного исследования когорты пациентов ($n = 31\,649$) с ХСН, гиперкалиемия ($> 5,0$ ммоль/л) ассоциировалась с большим возрастом и ХБП, с частотой распространенности 39% (в течение среднего периода наблюдения 2,2 лет, что соответствует 125 пациентам на 1000 человеко-лет). По данным многофакторного регрессионного анализа, гиперкалиемия ассоциировалась с увеличением относительного риска экстренной госпитализации и летальности в три раза (HR 2,75; CI: 2,65–2,85; HR 3,39; CI: 3,19–3,61) по сравнению с пациентами ХСН без эпизода гиперкалиемии (Thomsen R.W. et al. 2018).

У российских пациентов, умерших после эпизода острой декомпенсации ХСН, превалировала распространенность коморбидной патологии: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на 33,9% случаев, пневмонии на 31,2% случаев и анемии на 33,1% случаев по сравнению с пациентами без ХОБЛ, пневмонии и анемии (Борисова М.В., 2012).

В настоящей работе статистически значимо ассоциировались с возрастанием отношения шансов годичной летальности следующие факторы риска и коморбидные патологии: возраст от 65 лет и старше в 5,77 раза (OR 5,77; 95% CI: 1,70–21,32; $p = 0,0018$), АГ в 3,81 раза (OR 3,81; 95% CI: 1,18–12,85; $p = 0,0203$), ХБП в 5,01 раза (OR 5,01; 95% CI: 1,59–16,75; $p = 0,0023$), ИБС в 4,12 раза (OR 4,12; 95% CI: 1,19–15,10; $p = 0,0138$), фибрилляция или трепетание предсердий в 4,21 раза (OR 4,21; 95% CI: 1,13–17,89; $p = 0,0182$) и анемия в 5,39 раза (OR 5,39; 95% CI: 1,30–25,57; $p = 0,0110$), рисунок 2.

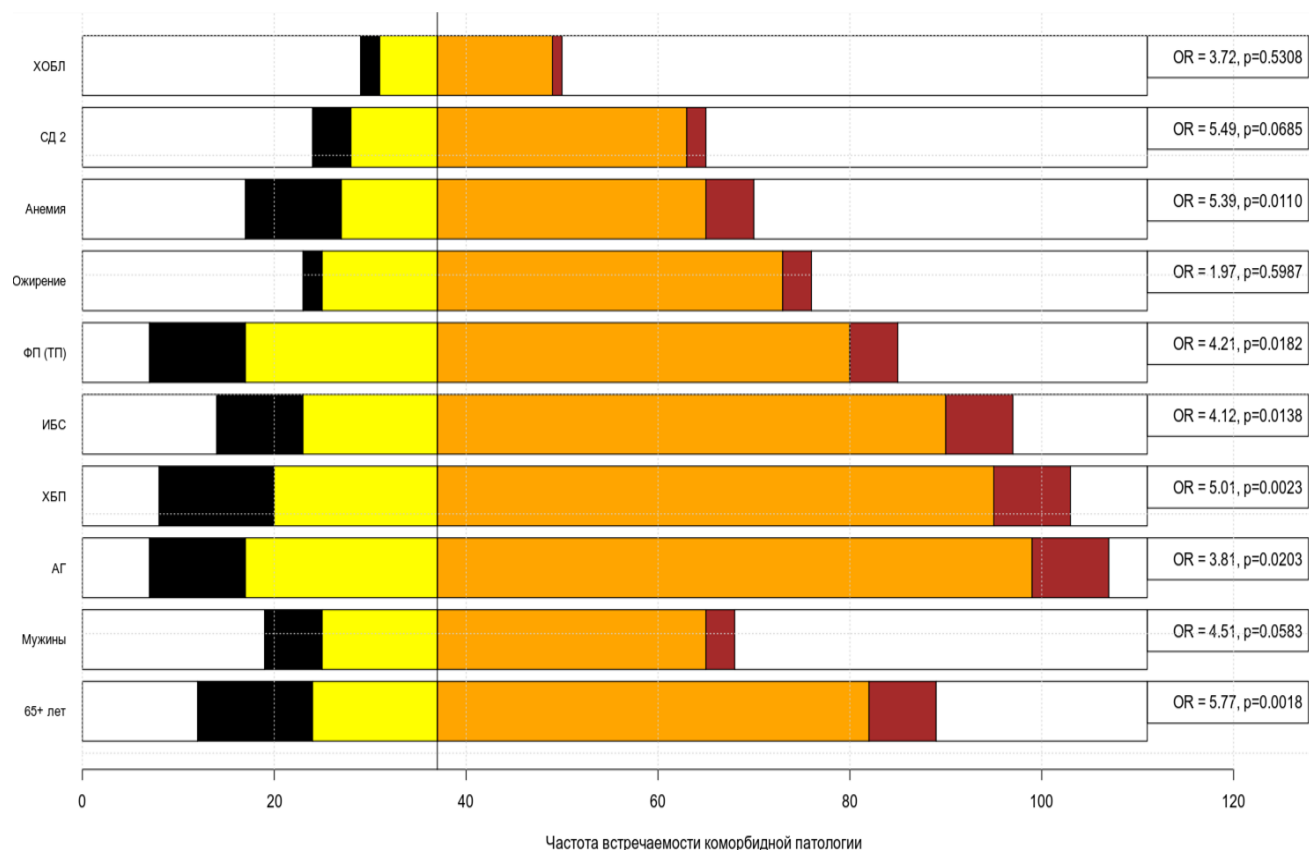


Рисунок 2 — График годичной летальности у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом данных водно-солевого гомеостаза при поступлении

Обозначения слева направо: пациенты группы 2.0 (водно-солевого дисбаланса) без предиктора, умершие в течение года с предиктором и живые в течение года с предиктором неблагоприятного прогноза; пациенты группы 1.0 (водно-солевого баланса) живые в течение года с предиктором, умершие в течение года с предиктором и пациенты без предиктора неблагоприятного прогноза

Аббревиатуры: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП (ТП) — фибрилляция или трепетание предсердий, СД 2 — сахарный диабет 2-го типа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы противоречивы. В настоящей работе рассмотрено влияние рутинно определяемых нарушений водно-солевого гомеостаза на отдаленный годичный прогноз у российских пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Выводы

1. У пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза натрия и/или калия при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, отмечается возрастание отношения рисков годичной летальности в 1,43 раза к концу года наблюдения (RR 1,43, 95% CI: 1,10–1,87, $p < 0,01$) — по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.
2. Амбулаторно принимаемая терапия не является триггерным фактором для появления нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.
3. У пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, отмечался особо специфический коморбидный профиль — по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.
4. В подгруппе пациентов с гипонатриемией при поступлении в стационар отмечалось статистически значимое увеличение отношения рисков годичной летальности в 1,4 раза (RR 1,41; 95% CI: 0,99–2,01; $p < 0,05$) — по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.
5. У пациентов с гипо- и гиперкалиемией при поступлении в стационар отмечалось статистически значимое увеличение отношения рисков годичной летальности в 1,4 и 2,2 раза соответственно (RR 1,39; 95% CI: 0,93–2,07; $p < 0,05$; и RR 2,23; 95% CI: 1,04–4,78; $p < 0,01$) — по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.
6. По данным многофакторного регрессионного анализа годичной летальности пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с поправкой на пол, возраст, ФК, уровень гемоглобина, лейкоцитов

и групповой статус водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар были выявлены статистически значимая корреляция с ФК, групповым статусом водно-солевого гомеостаза, уровнем лейкоцитов и обратная корреляция с уровнем гемоглобина.\

Практические рекомендации

Ввиду того что нарушения водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар являются предиктором неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, рекомендуется уделять особое внимание определению и мониторингованию уровня электролитов сыворотки крови пациентов при поступлении в стационар, корректируя их уровень в динамике.

Для предотвращения неблагоприятных исходов и оптимизации тактики ведения больных следует подбирать диуретическую терапию с «опорой» на результаты биохимического определения сывороточных концентраций натрия и калия пациентов, избегая полипрагмазии в вопросе назначении диуретиков.

Публикации по теме диссертации

1. **Фазулина, К.С.** Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: от патогенеза к прогнозу / **К.С. Фазулина** // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. — 2016. — Т. 15(6). — С. 78–82. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-78-82. (Мнение по проблеме)
2. **Фазулина, К.С.** Электролитный дисбаланс, как предиктор неблагоприятного прогноза в патогенезе декомпенсации хронической сердечной недостаточности / **К.С. Фазулина** // **Журнал сердечная недостаточность**. — 2016. — Т. 17(6). — С. 405–412. doi:10.18087/rhfj.2016.6.2290. (Обзор литературы)
3. **Фазулина, К.С.** Прогностическое значение нарушений водно-солевого гомеостаза при декомпенсации ХСН / **К.С. Фазулина, В.В. Фомин, В.В. Мешалкина** // **Кардиология**. — 2018 г. — Т. 58(S4). — С. 10–21. doi:10.18087/cardio.2366.

4. **Фазулина, К.С.** Нарушения водно-солевого гомеостаза, как предиктор неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН / **К.С. Фазулина**, В.В. Фомин, В.В. Мешалкина // **Терапия**. — 2018. — №. 3(21). — С. 113–124.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия
ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ	— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы»
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КФК	— креатинфосфокиназа
ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)	— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
ФК	— функциональный класс
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
CI	— confidence interval (доверительный интервал)
HR	— Hazard ratio (относительный риск)
NYHA	— New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов)
OR	— odds ratio (отношение шансов)
RR	— risk ratio (отношение рисков)