

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Фазулина Кристина Сергеевна

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

14.01.05 — Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Фомин Виктор Викторович

Москва — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность проблемы.....	5
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	9
Теоретическая и практическая значимость работы.....	10
Основные положения, выносимые на защиту.....	11
Личный вклад автора.....	12
Апробация работы.....	13
Внедрение результатов работы.....	14
Соответствие паспорту специальности.....	14
Публикации.....	14
Структура и объем работы.....	15
Благодарность.....	15
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности.....	16
1.2. Коморбидная патология при хронической сердечной недостаточности.....	19
1.3. Летальность при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. .	21
1.4. Патогенез декомпенсации хронической сердечной недостаточности.....	22
1.5. Водно-солевой гомеостаз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	25
1.6. Гомеостаз натрия.....	26
1.7. Гомеостаз калия.....	28
1.8. Гомеостаз магния.....	31
1.9. Данные регистров, посвященные вопросу о влиянии сывороточного уровня натрия на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	32

1.10. Данные регистров, посвященные вопросу о влиянии сывороточного уровня калия на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Этапы проведения исследования.....	40
2.3. Критерии включения — не включения (исключения).....	41
2.4. Методы обследования больных.....	42
2.5. Критерии постановки диагноза.....	43
2.6. Расчетные показатели.....	44
2.7. Лабораторное оборудование и расходные материалы.....	45
2.8. Параметры эхокардиографии.....	45
2.9. Статистический анализ данных.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов.....	48
3.2. Особенности декомпенсации гемодинамики.....	55
3.3. Нарушения ритма и проводимости.....	57
3.4. Результаты инструментального обследования пациентов.....	60
3.5. Результаты лабораторного обследования пациентов.....	64
3.6. Выделительная функция почек.....	69
3.7. Годичная летальность при декомпенсации хронической сердечной недостаточности.....	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	73
4.1. Текущее состояние проблемы декомпенсации хронической сердечной недостаточности.....	73
4.2. Клиническая картина пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.....	74
4.3. Нарушения водно-солевого гомеостаза при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.....	76

4.4. Структура факторов риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учетом нарушений водно-солевого гомеостаза.....	81
4.5. Патофизиологический профиль пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.....	85
4.6. Предикторное влияние нарушений водно-солевого гомеостаза выявляемых при поступлении пациентов в стационар.....	87
4.7. Триггерное влияние амбулаторно принимаемой терапии в патогенезе развития нарушений водно-солевого гомеостаза.....	91
4.8. Анализ предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности	95
4.9. Летальность у пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
Выводы.....	102
Практические рекомендации.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Предметом исследования является изучение влияния нарушений водно-солевого гомеостаза на отдаленный годичный прогноз у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (New York Heart Association (NYHA)).

ХСН — это широко распространенная инвалидизирующая патология сердца [54; 72], являющаяся итоговым проявлением целого ряда нозологий [59; 72]. В силу схожести патофизиологической и клинической картин этот симптомокомплекс был вынесен в отдельную рубрику по Международной классификации болезней 10-го пересмотра [17] как один из наиболее неблагоприятных в силу прогрессирующей по частоте встречаемости сердечно-сосудистой патологии.

Распространенность ХСН в мире превышает 26 млн человек [83]. Затраты, связанные с ХСН, составляют 2–3% от общих расходов на здравоохранение в мире, причем в течение следующих 20 лет ожидается удвоение заболеваемости пожилых пациентов и увеличение связанных с этим расходов [38]. С учетом старения населения ожидается дополнительный прирост уровня распространенности ХСН [56] с ожидаемым увеличением уровня затрат в Соединенных Штатах Америки (США) до 69,7 млрд долл. к 2030 году [28]. И это несмотря на то, что за последние 20 лет достигнут значительный успех в лечении ХСН [2; 59], в результате чего прогноз амбулаторных больных с ХСН значительно улучшился [59].

Мировые затраты, связанные с лечением декомпенсации ХСН, составляют более 108 млрд долл. в год [83]. В возрастной группе старше 65 лет ХСН остается

наиболее частой причиной госпитализации пациентов [51; 59]. Стоит отметить, что в последние годы наметилась тенденция к росту числа госпитализаций пациентов по поводу ХСН [83], при этом уровень регоспитализаций достигает 50% в первом полугодии после выписки пациентов из стационара [35; 51; 110].

Уровень госпитализации по поводу ХСН среди российских пациентов превосходит аналогичные показатели для европейских стран и США. Помимо высокой позиции декомпенсации ХСН, среди сердечно-сосудистой патологии для российских пациентов характерна еще и высокая частота повторных госпитализаций [3]. Кроме того, нельзя не обратить внимание на большую исходную тяжесть и выраженную коморбидность российских пациентов [3] с более длительными сроками пребывания в стационаре и склонностью к развитию иммобилизационных осложнений, таких как тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии [11] и внебольничная пневмония [3] по сравнению с участниками зарубежных исследований.

Из исследований ЭПОХА-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) и ЭПОХА-О-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости)) известно, что в Российской Федерации 7,9 млн пациентов имеют признаки ХСН, из которых у 2,4 млн имеется клиническая картина, соответствующая III–IV ФК по NYHA. При этом частота встречаемости ХСН прогрессивно увеличивается в среднем на 1,2‰ (промилле) в год [15].

Патогенетически снижение сердечного выброса при ХСН способствует вторичной активации симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [12; 66], приводя к тому, что в итоге клинический портрет пациента с декомпенсацией ХСН складывается из гиперволемии [21] в сочетании с вазоконстрикцией [2]. При этом проводимая терапия при ХСН — это сочетание нейрогормональных модуляторов с мочегонными препаратами. В итоге создаются условия для «рикошетной» активации СНС и РААС, а достигаемое в процессе лечения равновесие идет за счет чрезмерного перенапряжения нейрогормональных систем, создавая условия

для периодического чередования периодов компенсации и декомпенсации гемодинамики [15].

Стоит подчеркнуть, что декомпенсация ХСН является особым клиническим синдромом [12], требующим госпитализации из-за прогрессирования симптомов ХСН на фоне гиперволемии [61; 112; 118].

Среди клинических симптомов декомпенсации ХСН выделяют следующие: наличие отеков, гепатоспленомегалии, одышки, ортопноэ [72], влажные хрипы в бронхах, застой в малом круге кровообращения по данным рентгенографии [15], гемосидерин-содержащие макрофаги (сидерофаги) в легких [72], наличие пониженного систолического артериального давления, повышенного уровня сывороточных ферментов и креатинина, сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по данным эхокардиографии и другие [15].

Доступными маркерами перенапряжения нейрогуморальных систем могут быть нарушения водно-солевого гомеостаза или же зафиксированные при помощи электрокардиографии (ЭКГ) нарушения [109]. Клинический портрет пациентов с ХСН часто осложняется электролитным дисбалансом [65; 116]. Вопрос о взаимосвязи между прогнозом и острым либо хроническим нарушением водно-солевого гомеостаза у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, изучался в нескольких крупных зарубежных исследованиях [34; 64; 65; 68; 73; 102; 113; 114]. Крупные иностранные регистры [34; 46; 64; 68; 113, 114] 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 [21]. Однако данные об изучении влияния водно-солевого гомеостаза на отдаленный прогноз у пациентов с декомпенсацией ХСН в отечественной литературе не представлены.

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.

Сложившаяся картина свидетельствует об актуальности настоящего пилотного исследования для изучения влияния нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия на отдаленный годичный прогноз у российских пациентов.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, и отдаленным годичным прогнозом.

Задачи исследования

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

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

Был впервые оценен отдаленный годичный прогноз с учетом патофизиологического профиля пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, 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 пациентов в стационар, 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 пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, III–IV ФК по NYHA.

Впервые проведен многофакторный регрессионный анализ предикторного влияния нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

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.

Такой подход позволяет оптимизировать тактику ведения больных, госпитализированных по поводу декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA, **абсолютно без увеличения затрат**, предлагая еще один инструмент для своевременного выявления «корректируемых» и потенциально летальных маркеров неблагоприятного прогноза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза 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 по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный 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 сывороточный 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 сыворотки крови 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 сыворотки крови при поступлении в стационар.
 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 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Автор принимала непосредственное участие в определении целеполагания и разработке дизайна исследования, 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 пациентов 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 кафедр в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета; кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета; кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в присутствии сотрудников выше перечисленных кафедр. 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 ФGAOY BO Первый MГМУ 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 научные 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 клиническая статья входит в индексируемую базу данных Scopus.

Структура и объем работы

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

Благодарность

Выражаю благодарность официальному оппоненту академику РАН Оганову Р.Г., своему рецензенту д.м.н., доценту Мельник М.В. за конструктивную критику, бесценные советы и ценные замечания по диссертационной работе.

Особая признательность в адрес администрации ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ и коллектива врачей кардиологического и смежных с ним отделений за важные советы и творческий подход, так пригодившиеся мне в процессе подготовки моей рукописи.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Застойная ХСН является проявлением различных форм кардиальной [59; 72] и коморбидной внесердечной патологии [59], проявляется как неспособность миокарда перекачивать достаточное количество крови для обеспечения потребности организма в кислороде [72]. Иначе говоря, ХСН — это клиническое состояние задержки жидкости одновременно во внеклеточном и внутриклеточном пространстве [94].

Застойная ХСН является широко распространенным [54; 72], инвалидизирующим и растущим по числу встречаемости заболеванием [54] не только для России, но и для стран Европы и США [102]. В США распространенность ХСН, по разным данным, составляет от 5,0 [110] до 5,8 [59] млн человек, а затраты на их лечение превышают 16 млрд долл. в год [99]. В России более 7 млн человек имеют ХСН, что соответствует затратам в 118 млрд руб. в год [15].

Острую декомпенсацию ХСН (ОДХСН) принято считать клиническим синдромом, возникающим вследствие прогрессирования длительно текущей сердечно-сосудистой патологии [12]. В механизм декомпенсации патогенетически вовлечено много факторов [112]. Клиническая картина проявляет себя жизнеугрожающим состоянием с постепенным [61] или резким началом, с нарастанием симптомов и проявлений ХСН [61; 112] таких как одышка, ортопноэ, отеки [14], никтурия, кашель [72], слабость и чувство тревоги [14], часто требующих незамедлительной медицинской помощи [61; 112; 118].

Распространенность декомпенсации ХСН среди населения европейских стран варьируется от 0,4 до 2% [12], причем декомпенсация ХСН является ведущей причиной госпитализации для пациентов старшей возрастной группы (от 65 лет) [112; 121]. Для США приводятся данные о числе госпитализаций

свыше миллиона пациентов по поводу острой сердечной недостаточности ежегодно [47] и более 25% всех сердечно-сосудистых госпитализаций [45]. По данным регистра EHFS II (EuroHeart Failure Survey II), число госпитализаций по поводу ОДХСН составляет 65% случаев [92].

Однако для российских пациентов эти данные скорее ориентировочные, так как интерполирование данных иностранных исследований считается недопустимым ввиду бóльшей тяжести российских пациентов [2]. В России уровень госпитализаций по поводу ОДХСН составляет 4,9% от общего числа госпитализаций [2], достигая 20% среди пациентов старшей возрастной группы (от 65 лет) [12]. Если говорить о профильных стационарах, имеющих в своем составе кардиологические отделения, то госпитализация по причине ОДХСН имела место в половине случаев [12].

По данным исследований, входящих в многоцентровое эпидемиологическое исследование ОРАКУЛ-РФ (Первое ОткРытое исследование синдромА острой деКомпенсации сердечной недостаточности и сопУтствующих забоЛеваний в Российской Федерации), число регоспитализаций по поводу ОДХСН составляет 63% к концу года наблюдения [3].

Этиологически ОДХСН может быть обусловлена как кардиальным, так и экстракардиальным (например почечным) повреждением, возникающим вследствие повышенного венозного давления, и чаще всего проявляется постепенным прогрессированием застойных явлений с увеличением давления заполнения левого желудочка, а не со снижением сердечного выброса. В свою очередь увеличенное давление заполнения левого желудочка способствует прогрессированию ХСН за счет субэндокардиальной ишемии и/или повреждения клеток миокарда [59].

Кардиальные причины регоспитализации пациентов с ХСН отмечались в 49,8% случаев — по результатам многонационального анализа когорт пациентов из исследования Healthcare Cost и одной из крупнейших в США базы данных Utilization Project's National Readmission Database (NRD), при поддержке Agency for Healthcare Research and Quality (американского Агентства исследований и

оценки качества медицинского обслуживания — ведомство Министерства здравоохранения и социальных услуг США, занимающееся исследованием качества медицинских услуг, их стоимости, безопасности для пациентов и др.) [29]. Кроме того, развитие фибрилляции предсердий (ФП) зачастую приводит к ухудшению состояния больных с ХСН, что также может стать причиной ее декомпенсации [15; 39].

Однако в ряду факторов, провоцирующих декомпенсацию ХСН, превалируют экстракардиальные причины [2]. В России в каждом четвертом случае ОДХСН развивалась на фоне острой респираторной инфекции [13] (в том числе и внебольничной пневмонии [2]), что немаловажно с учетом климатогеографических особенностей России с её умеренно-холодным климатом [13]. По данным исследования ОРАКУЛ-РФ, отмечалось прогрессирование числа встречаемости хронической болезни почек (ХБП), цирроза печени, анемии и других коморбидных заболеваний среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН [2].

По результатам многоцентрового исследования РЭТРО-СН (Регистр Эноксапарина по профилактике венозных ТРОмбоэмболических осложнений при Сердечной Недостаточности) было установлено, что распространенность сопутствующих коморбидных заболеваний среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, распределяется следующим образом:

а) на первом месте по частоте встречаемости — артериальная гипертензия (АГ) у 91% пациентов [11];

б) на втором месте — ФП у 50% пациентов (другие нарушения ритма сердца у 30% пациентов) [11];

с) на третьем месте — инфаркт миокарда у 49% пациентов и периферический атеросклероз у 37% пациентов (последнее не удивительно, если учесть, что гиперхолестеринемия встречалась у 69% таких больных) [11];

д) среди более редких коморбидных заболеваний в РЭТРО-СН отмечались сахарный диабет 2-го типа в 27% случаев и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в 25% случаев; за ними идут пороки сердца у 16% пациентов,

вторичные тромбоэмболические осложнения у 14% пациентов и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе у 13% пациентов [11].

1.2. Коморбидная патология при хронической сердечной недостаточности

У пациентов с ХБП, не получающих программный гемодиализ, отмечалась U-образная зависимость между уровнем натрия сыворотки крови и прогнозом. По данным американского когортного исследования пациентов с ХБП, низкий и высокий уровни натрия сыворотки крови ассоциируются с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от наличия или отсутствия ХСН (число включенных пациентов, не получающих программный гемодиализ, с медианой наблюдения 5,5 лет — 655 493; из них 15% (95 951 человек) имели застойную ХСН) [78].

Снижение функции почек и гиперурикемия ассоциируются с ростом числа госпитализаций по поводу ОДХСН [13], а колебания уровня сывороточного креатинина могут повлиять на выбор диуретического препарата либо ингибиторов РААС [55].

Острое почечное повреждение обуславливает каждую третью госпитализацию пациентов с ОДХСН, ассоциируясь при этом с большими сроками пребывания в стационаре и уровнем финансовых затрат [55]. Распространенность коморбидной ХБП у пациентов с ХСН варьируется, по разным данным, от 25 до 60%; при наличии почечной недостаточности на фоне сниженной систолической функции левого желудочка риск смерти возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции — в 2,9 раза [16].

Имеются также данные о том, что низкий диуретический ответ у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, является сильным и независимым предиктором более выраженной одышки, 60-дневной регоспитализации после поступления в стационар и сердечно-сосудистой летальности [118].

Сахарный диабет. В целом ряде исследований была показана U-образная зависимость между уровнем смертности и концентрацией гликированного гемоглобина у пациентов с ХСН при коморбидном сахарном диабете [18]. Пациенты с застойной ХСН и коморбидным сахарным диабетом имеют тенденцию к гиперкалиемии уже на ранних стадиях почечной недостаточности вследствие развития вторичного гипоальдостеронизма из-за угнетения РААС [108].

Среди патогенетических механизмов прогрессирования ХСН, отягощенной коморбидным сахарным диабетом 2-го типа, принято выделять диабетическую нефропатию, эндотелиальную дисфункцию, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, нарушения системы гемостаза, а также кардиоваскулярную автономную нейропатию, при которой отмечается характерная совокупность биохимических и морфофункциональных изменений в миокарде, ассоциирующихся с нарушением как диастолических процессов, так и со снижением сократимости миокарда [18].

После эпизода ОДХСН у пациентов, достигших целевого уровня в снижении гликированного гемоглобина, реже отмечалось прогрессирование ХСН, а именно в 32% случаев, а при недостижении целевого значения — в 57% случаев [18]. Однако ни уровень глюкозы, ни общего холестерина не ассоциировались с ростом числа госпитализаций по поводу ОДХСН [13].

Анемия. Частота выявления анемии увеличивается вместе с увеличением ФК по NYHA [10]. Стоит отметить, что широко распространенная коморбидная анемия у пациентов с ХСН является скорее маркером более старшего возраста и более тяжелого состояния, чем независимым предиктором неблагоприятного прогноза [115].

Так, сохраняющаяся во времени анемия ассоциировалась со статистически значимым возрастанием относительного риска общей смертности и/или регоспитализации в 1,6 раза — по результатам анализа данных 4 433 пациентов с ХСН из регистра ATTEND (Acute Decompensated Heart Failure Syndromes), среди которых 2 416 имели сниженную фракцию выброса [70].

Для российских пациентов в отношении анемии как предиктора регоспитализации по поводу ОДХСН имеются противоречивые данные. По одним данным, отмечалась корреляционная зависимость между анемией и возрастанием риска регоспитализации в 2,1 раза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН [7], а по другим, существование подобной зависимости не подтверждалось [13].

1.3. Летальность при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Госпитальная летальность пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, остается на сравнительно низком уровне — 3,8%, по данным многоцентровых регистров, таких как ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) [22] и OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) [23], достигая 6,7–7,7% по данным EHFS II [92] и ATTEND соответственно [105].

В России госпитальная и годовая летальность пациентов с ОДХСН, по данным исследования ОРАКУЛ-РФ, составляет 9 и 43% соответственно [3], что несколько превышает данные выше упомянутых регистров. Смерть зачастую наступает в течение первых суток с момента госпитализации (у 36% пациентов) [8]. Краткосрочный период, следующий за выпиской из стационара после госпитализации по поводу ХСН, был назван наиболее «уязвимым периодом» по числу летальных исходов [62]. В период первых 30 дней после выписки из стационара происходит до 18% декомпенсаций ХСН [3]. Частота достижения фиксированных конечных точек (смерть или повторная госпитализация по поводу ОДХСН) в течение первых шести месяцев после первого эпизода ОДХСН достигает 50% [12].

Если же говорить об отдаленном прогнозе, то пятилетняя выживаемость пациентов с застойной ХСН, по данным Фремингемского исследования, составляет лишь 25% для мужчин и 38% для женщин [67].

По данным исследований, входящих в многоцентровое эпидемиологическое исследование ОРАКУЛ-РФ, общая смертность для пациентов после выписки из стационара составляет 13% к концу месяца наблюдения, достигая 43% к концу года после выписки пациентов из стационара [3].

1.4. Патогенез декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Патогенетическая цепь при декомпенсации ХСН связывается из таких прочных звеньев, как несостоятельность миокарда и нейрогормональный дисбаланс [13]. Последний складывается из повышения активности СНС [12; 66] и РААС, прогрессирования системного воспаления и оксидантного стресса [12] (проявляющегося повышением активности цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли- α) [15]. Хроническая симпатическая активация β -рецепторов и накопление катехоламиновых метаболитов ведет к митохондриально-опосредованному повреждению и каскадам гибели клеток вследствие их повреждения активными формами кислорода, что справедливо как для пациентов с ХСН, так и в доклинических моделях заболевания, где в обоих случаях отмечается усиление продукции активных форм кислорода [38]. Этот процесс, идущий одновременно в миокарде, почках, печени и других органах, неизбежно ведет к повреждению и гибели клеток этих органов и в результате — к дальнейшему снижению их функций [12].

Исходно патофизиология ХСН движется по пути от первичной редукции сердечного выброса к последующему снижению артериального давления заполнения с активацией СНС. Процесс индуцирует периферическую и почечную вазоконстрикцию, обуславливающую снижение скорости клубочковой

фильтрации (СКФ), что вкупе с уже сниженным артериальным давлением заполнения ведет к вторичной активации РААС [54]. Активация РААС дает увеличение секреции альдостерона, обеспечивая тем самым должное перфузионное давление в тканях за счет усиленной реабсорбции натрия [54; 102] и воды [102] проксимальными трубочками нефрона.

Альдостерон продуцируется корковым веществом надпочечников в ответ на низкое давление заполнения либо на снижение объема циркулирующей крови [102]. Результатом гиперпродукции альдостерона оказывается сразу несколько вредоносных эффектов на сердечно-сосудистую систему, а именно гипертрофия [80], гибель кардиомиоцитов, фиброзирование миокарда [80; 102] и сердечная кахексия [102]. В дистальных трубочках нефронов альдостерон стимулирует замену сберегаемого натрия на калий, обеспечивая при этом выведение последнего [117]. Более высокий уровень альдостерона способствует снижению плазменного уровня калия [102], однако в исследовании EVEREST (Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan) это не было подтверждено, а значит, более высокому уровню альдостерона парадоксально соответствовал более высокий уровень калия [61; 73; 102]. Здесь стоит отметить, что, несмотря на то, что добавление (в терапию) калия стимулирует секрецию альдостерона, в дальнейшем, по мнению авторов K. Salah et al. (2015), это окажется оправданным за счет присоединения и развития механизма потери калия и стимуляции продукции альдостерона за время госпитализации по поводу ОДХСН [102].

Еще одним важным механизмом регуляции артериального давления при ХСН является секреция аргинин-вазопрессина (известного как антидиуретический гормон (АДГ)). Стимуляция высвобождения гормона из задней доли гипофиза идет в ответ на активацию барорецепторов, реагирующих на снижение артериального давления заполнения [21; 46; 54]. Для запуска этого механизма достаточным может оказаться снижение среднего артериального давления на 5–7% или же уменьшение эффективного объема артериального кровообращения на 8–10% [21]. Повышение уровня АДГ ведет к

миокардиальному фиброзу, гипертрофии и вазоконстрикции [94], а также к увеличению реабсорбции свободной воды в собирательных трубках нефронов [21], несмотря на уже имеющуюся перегрузку сердца объемом циркулирующей крови в виде растяжения ткани предсердий и низкой плазменной осмоляльности [54].

Клинические эффекты высвобождения АДГ — это жажда и увеличение потребления воды [21]. Ангиотензин II также вносит свою лепту, стимулируя мозговой «центр жажды» и способствуя высвобождению АДГ [54], что может также способствовать и разведению хлоридов в сыворотке крови [65].

Обратный процесс подавления активности РААС запускается под действием натрийуретических гормонов, выделяемых кардиомиоцитами при перегрузке объемом циркулирующей крови. В физиологических условиях одновременное повышение секреции предсердных пептидов и ренина исключается разнонаправленностью их действия. Однако при ХСН отмечается повышенная активность сразу обеих систем, а парадоксальный на первый взгляд феномен объясняется тем, что при снижении ФВЛЖ активируется одновременно и система натрийуретических пептидов и РААС, что приводит не только к развитию транзиторной дисфункции почек, но и к повреждению почечной паренхимы как таковой [1].

Между тем экспериментальные данные свидетельствуют о том, что механизмы, лежащие в основе регуляции АДГ, с одной стороны, и СНС и/или РААС — с другой, могут быть различными по своей сути у пациентов с ХСН [46]. Так, эндотелины (пептиды, синтезируемые эндотелием сердца и почек) оказывают дозозависимый эффект на почечную экскрецию натрия и свободной воды, обладая в больших дозах антидиуретическим и антинатрийуретическим эффектом за счет снижения СКФ и почечного кровотока из-за констрикции почечной артерии. В то же время низкие дозы эндотелина или эндогенно синтезированный эндотелин-1, напротив, снижают реабсорбцию натрия и воды [31].

1.5. Водно-солевой гомеостаз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Электролитный дисбаланс широко распространен среди пациентов с застойной ХСН [66; 116] и представляет собой потенциально фатальные лабораторно определяемые маркеры [86; 106].

При застойной ХСН нарушения водно-солевого гомеостаза не только отражают тяжесть состояния, но и обуславливают неблагоприятный прогноз, проявляясь при этом чаще всего в виде гипонатриемии, гипокалиемии и гипомагниемии [116]. Это может быть связано с патофизиологическими изменениями, наблюдаемыми при ХСН, что приводит к нейрогуморальной активации за счет стимуляции РААС как осложнение диуретической терапии либо терапии сердечными гликозидами или ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (АПФ) [106]. Здесь стоит упомянуть о ятрогении, так как есть данные об опосредованной петлевыми диуретиками гипонатриемии, гипокалиемии и гипомагниемии [102; 106].

В дополнение к сказанному активность ренина подавляется сывороточным уровнем хлоридов. Более низкий базовый уровень сывороточной концентрации хлоридов ассоциируется с более низким ответом на диуретическую терапию [63]. Петлевые диуретики ассоциируются с компенсаторным увеличением уровня альдостерона, который опосредует повышение экскреции калия и магния, что ведет сначала к появлению гипомагниемии и уже затем к гипокалиемии [102].

Патогенетически водно-электролитный гомеостаз находится главным образом под контролем почечной регуляции, являющейся наиболее уязвимым местом натрий-калиевого гомеостаза [102]. Причем наиболее важным звеном механизма оказывается натрий-калиевый насос — мембраноспецифичный фермент (натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза)), активно транспортирующая ионы калия внутрь клеток, а натрий — во внеклеточную жидкость, в зависимости от концентрации ионов натрия [102], в соотношении

натрий / калий как 3/2 (приводится для альвеолярно капиллярных клеток) [31]. Кроме того, активность фермента натрий-калиевой АТФ-азы находится под влиянием инсулина и адреналина [102]. У пациентов с ХСН также была отмечена отрицательная корреляция между сывороточным уровнем калия и плазменной активностью ренина, как и норадреналина плазмы крови [116].

1.6. Гомеостаз натрия

Непосредственно сывороточная концентрация натрия влияет на трехмерную конформацию белковых молекул, играя при этом важную роль в поддержании электрического потенциала клеточных мембран в момент мышечного сокращения [57]. Активный транспорт натрия через альвеолярно-капиллярную мембрану необходим для поддержания воздушности легочных альвеол в физиологических условиях и для обратного развития отека легких [31] у пациентов с декомпенсацией ХСН. Активация высвобождения АДГ в конечном итоге неизбежно приводит к появлению гипонатриемии [21].

Гипонатриемия диагностируется при снижении плазменной концентрации натрия ниже 135 ммоль/л [79]. Сообщается о 17-процентной частоте встречаемости гипо- и гипернатриемии у госпитализированных пациентов с ХСН [46] и о частоте встречаемости гипонатриемии на уровне 13–24% у пациентов с декомпенсацией ХСН [21; 58; 60]. Гипонатриемия проявляется как накопление в организме осмотически не связанной воды [21] вследствие нейрогормональной активации [21; 116], отражающей тяжесть течения самой ХСН [54; 86; 116] либо проводимой терапии [46; 91; 116]. Прямые затраты, связанные с гипонатриемией, составляют в США от 1,6 до 3,6 млрд долл. в год [91].

Острая симптомная гипонатриемия часто ассоциируется с неврологическими симптомами из-за отека головного мозга, который возникает вследствие появления жидкостных сдвигов от осмолярно гипотонической

межклеточной жидкости в сторону осмолярно гипертонического головного мозга [54].

У пациентов с ХСН и гипонатриемией отмечается более высокий уровень ренина плазмы, а также ангиотензина II, альдостерона, адреналина, норадреналина и дофамина по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия сыворотки крови [54]. Гипонатриемия ассоциируется с возрастанием частоты регоспитализаций [54], сроков пребывания в стационаре [54; 96; 116], потребности в госпитальных ресурсах и связанных с этим затрат, а также с числом осложнений [54] и увеличением смертности у пациентов с ХСН [96].

Однако значения «отсечек» для разграничения уровней тяжести гипонатриемии при ХСН еще обсуждаются, а их клиническая значимость вызывает дебаты [46]. Оценка и интерпретация гипонатриемии при ХСН осложняются необходимостью использования диуретиков и применения более агрессивных схем лечения [54]; тем не менее нормально высокий уровень натрия (140–145 ммоль/л) ассоциируется с наилучшим прогнозом [46; 54].

Среди основных заболеваний, провоцирующих развитие гипонатриемии, выделяют цирроз печени [79], почечную недостаточность и, как это ни банально, терапию диуретиками [46]. Петлевые диуретики увеличивают и клиренс не связанной с электролитами так называемой свободной воды [54], их применение, в отличие от тиазидных диуретиков, сопровождается компенсаторным повышением плазменного уровня альдостерона, запускающего экскрецию преимущественно калия [102; 117], а затем натрия и магния дистальными трубочками нефрона [102]. В результате петлевые диуретики и Спиронолактон ассоциируются с гипонатриемией, а тиазидные диуретики, непосредственно вовлечены в процесс ее развития, если так можно выразиться [21; 116] и считаются одной из основных причин возникновения гипонатриемии [21; 54], а именно так называемой препарат-индуцируемой мягкой гипонатриемии [54].

Поэтому применение принципиально нового класса диуретиков — антагонистов рецептора АДГ, эффективно повышающих клиренс свободной воды

и сывороточного уровня натрия у пациентов с ХСН [46], выглядит на первый взгляд весьма заманчиво для терапии пациентов с гипонатриемией [54; 116]. Без сомнения, этот класс препаратов уже занял свою нишу среди мочегонных препаратов благодаря малому влиянию на артериальное давление и осмоляльность плазмы [39]. Однако вопросы, связанные с влиянием антагонистов рецептора АДГ на отдаленный прогноз [59], смертность, сроки госпитализации и качество жизни, еще не были столь же тщательно изучены в двойных слепых и плацебо-контролируемых исследованиях, как их финансовая эффективность [54].

К тому же точная лабораторная диагностика повышенного уровня АДГ в настоящее время технически невозможна, поэтому при необходимости определяется его косвенное значение по концентрации копептина (С-концевой сегмент пептида-предшественника АДГ, секретируемого в эквиволярных количествах к АДГ) [54; 116].

1.7. Гомеостаз калия

Важным аспектом натрий-калиевого гомеостаза является преобладание внутриклеточной концентрации калия над внеклеточной (до 98%) [50; 98; 102; 108]. Калий — это второй по распространенности после натрия катион организма [41]. Это дефицитный нутриент, потребляемый обычно в качестве пищевых добавок; тем не менее фрукты и овощи, особенно картофель, являются прекрасным источником калия [119].

Даже незначительные колебания сывороточной концентрации калия в абсолютных величинах (в пределах 1 мЭкв/л [98], что соответствует 1 ммоль/л [82]) ведут к 25-процентному сдвигу соотношения интра- и экстрацеллюлярных концентраций [98]. Для поддержания внутриклеточной концентрации калия необходим магний, и, поскольку это тоже внутриклеточный ион, сывороточная (как и плазменная) концентрация магния имеет ограниченное значение для оценки его статуса в организме [106]. Повышение уровня инсулина

либо катехоламинов в результате эндогенных физиологических процессов или экзогенного фармакологического введения стимулирует β_2 -адренорецепторы, способствуя значительному перераспределению баланса калия в сторону внутриклеточного пространства [98; 108].

В физиологических условиях более 90% поступающего с пищей калия активно выводится дистальными трубочками нефронов [102; 103; 104], в то время как проксимальные трубочки его активно реабсорбируют. Тем не менее активация экскреции в дистальных трубочках под действием диуретиков добавляет лишь малую долю к его пассивной экскреции. Другие потери калия, судя по всему, приходится на выведение кишечником [102].

Гипокалиемия известна как предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с ХСН [68; 75], даже несмотря на использование ингибиторов РААС [117]. Она диагностируется при уровне калия ниже 3,5 или 4,0 ммоль/л [116] и имеет распространенность 4–11% среди пациентов с ХСН [68; 93].

Патофизиологически гипокалиемия является результатом повышения уровня натрия в собирательных трубочках нефронов с последующей его реабсорбцией и увеличением экскреции калия для поддержания электронейтральности [26].

Клинически гипокалиемия коррелирует с более высоким риском ФП, увеличением длительности интервала QT, желудочковой аритмией типа *torsade des pointes*, фибрилляцией желудочков [43] и внезапной сердечной смертью [43; 68]. С другой стороны, вазоконстрикция [116], желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть [68] у пациентов с ХСН могут быть опосредованы низкой сывороточной концентрацией калия, возникающей как следствие нейрогормональной активации [36; 117], тем более что такие пациенты склонны к истощению запасов калия вследствие приема диуретической терапии [68; 117].

У пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, было отмечено увеличение смертности при уровне калия ниже 4,0 ммоль/л, по данным DIG trial (Digitalis Investigation Group) [117]. Поэтому рекомендуется по возможности использовать наименьшие дозы диуретиков для обеспечения эуволемии, стараясь при этом поддерживать концентрацию калия плазмы крови выше 4,0 ммоль/л [36].

Гиперкалиемия диагностируется при уровне выше 5,0 мЭкв/л [80], что соответствует 5,0 ммоль/л [82]. Распространенность гиперкалиемии среди пациентов с ХСН соответствует 4–6% [68; 93]. Риск развития гиперкалиемии у госпитализированных пациентов с ОДХСН ассоциируется с такими клиническими характеристиками, как сахарный диабет и более низкая СКФ [117].

Патофизиология гиперкалиемии обычно многофакторна и у пациентов с застойной ХСН складывается из дисбаланса двух контролирующих процессов: изменений в трансцеллюлярном распределении калия и аномалий внешнего баланса (как в случае резкого снижения почечного клиренса) [108].

Клинически гиперкалиемия ассоциируется с появлением остроконечного зубца Т на ЭКГ, широких QRS комплексов, брадикардии, асистолии и как следствие — с внезапной сердечной смертью [43]. Симптомы гиперкалиемии, такие как слабость в нижних конечностях, могут маскировать декомпенсацию у пациентов с застойной ХСН. Причем аномалии проводящей системы сердца, возникающие при гиперкалиемии, часто клинически неотличимы от тех, что возникают у пациентов с застойной ХСН при нормальном сывороточном уровне калия [108].

Ретроспективный анализ группы плацебо ($n = 1\,907$) пациентов с декомпенсацией ХСН и медианой наблюдения 9,9 месяцев (IQR 5,3–16,1 месяц) рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого американского исследования EVEREST показал, что, несмотря на наличие статистически значимой тенденции к увеличению уровня калия за время госпитализации пациентов с декомпенсацией ХСН, **подобные колебания не оказывают влияния на отдаленный прогноз** и, по мнению авторов S.S. Khan et al. (2015) [73], скорее отражают ятрогенный эффект от назначения минералокортикоидных диуретиков (имели место колебания уровня калия на $0,21 \pm 0,66$ мЭкв/л, $p < 0,0001$ [73], что соответствует увеличению на $0,21 \pm 0,66$ ммоль/л [82]).

1.8. Гомеостаз магния

Магний — это скорее физиологический регулятор деполяризации нервных и мышечных клеток с дозозависимым кардиопротекторным эффектом [19], а также вазодилатирующими, противовоспалительными, антиишемическими и антиаритмическими свойствами [28]. Повышение уровня магния на каждые 0,2 ммоль/л соответствует снижению риска сердечно-сосудистой патологии на 25% [19].

Патофизиологически проницаемость клеточной мембраны для ионов калия опосредованно зависит от концентрации ионов магния [116]. При этом магний играет существенную роль во многих ферментных реакциях, таких как захват и распределение кальция, являясь важным компонентом митохондриальной структуры и функции [116] за счет стабилизации в них энергетических молекул аденозинтрифосфата путем нейтрализации избыточного отрицательного фосфатного заряда [19].

Гипомагниемия диагностируется при концентрации магния ниже 1,5 мг/дл [116] (это соответствует 0,62 ммоль/л с учетом конверсионного коэффициента 0,4114 [82]). Частота встречаемости для пациентов с застойной ХСН составляет от 7 достигая 52% у пациентов, получающих агрессивную мочегонную терапию [116].

Патогенетически гипомагниемия возникает, с одной стороны, как следствие вторичной активации СНС и РААС и ятрогенного влияния диуретической терапии, а с другой, по причине застоя в желудочно-кишечном тракте, препятствующего нормальной абсорбции магния [5]. При застойной ХСН гипомагниемия связана со снижением антиоксидантной защиты [5], а также со снижением (насосной) функции сердца и с развитием аритмий [19]. В эксперименте на животных была доказана причинно-следственная связь между длительным магниевым голоданием и отрицательным инотропным эффектом без изменений частоты пульса [19].

Клинически гипомагниемия проявляет себя нарастанием инсулинорезистентности, дис- и гиперлипидемии, способствуя прогрессированию атеросклероза. Более того, ассоциируясь с повышением уровня внутриклеточного кальция, гипомагниемия опосредует повышение агрегации тромбоцитов, что приводит к возрастанию числа тромбозов и тромбоэмболий и ведет в конечном итоге к двукратному увеличению смертности от ХСН [5].

У пациентов с ХСН и коморбидным сахарным диабетом 2-го типа была выявлена обратная корреляция между плазменными концентрациями магния и эндотелина в противовес прямой зависимости между концентрациями магния и нитратов (плазмы) крови [5]. Риск смерти от острого инфаркта миокарда был ниже в группе с высоким уровнем магния в плазме крови ($> 0,83$ ммоль/л) по сравнению с группой, имевшей уровень магния ($< 0,75$ ммоль/л) [19].

1.9. Данные регистров, посвященные вопросу о влиянии сывороточного уровня натрия на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

➤ При ретроспективном анализе данных 51 710 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН (включенных в Premier Hospital Database, среди которых 25 855 пациентов имели гипонатриемию), было показано, что гипонатриемия ассоциировалась с увеличением затрат на лечение и уровнем 30-дневной регоспитализации пациентов и представляет собой потенциальную мишень терапевтического вмешательства для сокращения расходов на здравоохранение [27].

➤ По данным ретроспективного анализа OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), с 949 рандомизированными пациентами, госпитализированными по поводу декомпенсации ХСН, линейное моделирование (многофакторного регрессионного анализа) показало, что уровень натрия остается сильным независимым

предиктором 60-дневной летальности для более низкого значения уровня натрия при поступлении пациентов в стационар с возрастанием относительного риска в 1,18 раза (HR 1,18; 95% CI: 1,03–1,36; $p = 0,018$ при снижении на каждые 3 мЭкв/л начиная от 144 мЭкв/л [76], что соответствует снижению на каждые 3 ммоль/л начиная от 144 ммоль/л [82]).

➤ Мета-анализ 22 исследований (проведенный Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) [101], включавший в себя в общей сложности 14 766 пациентов с ХСН, из которых 11 029 пациентов имели сниженную ФВЛЖ, продемонстрировал, что гипонатриемия является сильным и независимым предиктором летальности в течение трех лет после выписки пациентов с ХСН 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 ХСН и гипонатриемией (HR 1,69; 95% CI: 1,50–1,91 при сниженной ФВЛЖ, HR 1,40; 95% CI: 1,10–1,79 при сохранной ФВЛЖ), с линейным возрастанием уровня общей летальности при сывороточной концентрации натрия < 140 ммоль/л по сравнению с пациентами, имевшими уровень сывороточного натрия ≥ 140 ммоль/л.

➤ При анализе 4 670 пациентов, включенных в Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database), авторами S. Baldasseroni et al. (2011) [34] было показано, что гипонатриемия является независимым предиктором годичной летальности. Причем более низкие значения уровня натрия при поступлении пациентов в стационар (ниже 143 мЭкв/л, что соответствует 143 ммоль/л [82]) ассоциируются с возрастанием относительного риска летальности вне зависимости от принимаемой терапии — β -блокаторы или ингибиторы АПФ.

➤ Немецкие авторы N. Deubner et al. (2012) [46] опубликовали результаты проспективного исследования с общим числом включенных пациентов 1 054 с ХСН (анализу была доступна 1 000 пациентов), включенных в немецкую базу данных INH Registry (Würzburg Interdisciplinary Network for Heart Failure). Исследование показало, что распространенная в 17% случаев гипо- и

гипернатриемия ассоциируется с двукратным, независимым от возраста пациентов возрастанием относительного риска общей летальности по истечении пяти лет по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия сыворотки крови (HR 2,10; 95% CI: 1,60–2,77, $p < 0,001$, с частотой встречаемости 7,2% и HR 1,91; 95% CI: 1,49–2,45; $p < 0,001$, с частотой встречаемости 9,8% — для гипо- и гипернатриемии соответственно). Среди плюсов данного исследования хочется отметить, что острая сердечная недостаточность *de novo* была единственным критерием исключения.

Кроме того, по результатам многофакторного регрессионного анализа гипонатриемия независимо ассоциировалась с большим ФК по NYHA, большим уровнем мочевины и с возрастанием потребности в тиазидных и петлевых диуретиках, при этом отмечались меньшие цифры систолического артериального давления и уровня гематокрита. К тому же гипернатриемия независимо ассоциировалась с приемом петлевых диуретиков, большим уровнем мочевой кислоты и экстренностью поступления пациентов в стационар.

➤ Японские авторы Н. Kusaka et al. (2016) [79] сообщают, что в их 70-месячном исследовании приняло участие 405 пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA (в период компенсации гемодинамики и с сохранной ФВЛЖ). По данным многофакторного регрессионного анализа, у пациентов с гипонатриемией отмечалась статистически значимая корреляция с большим числом ассоциированных с ХСН событий, таких как сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН (HR 2,41; 95% CI: 1,05–5,51; $p = 0,04$). В то же время при уровне натрия < 140 ммоль/л отмечалось статистически значимое возрастание числа ассоциированных с ХСН событий по сравнению с пациентами, имевшими уровень натрия ≥ 140 ммоль/л (HR 1,77; 95% CI: 1,09–2,88; $p = 0,02$).

➤ Однако, по данным американских авторов А. DeWolfe et al. (2010) [48], в проспективном 40-месячном наблюдательном исследовании с большой долей включенных в него афроамериканцев (40,5% от общего числа 364 пациентов с ХСН и ФВЛЖ ниже 40%) многофакторный регрессионный анализ показал, что

встречавшаяся в 13% случаев гипонатриемия **не является** независимым предиктором общей летальности (HR 1,41; 95% CI: 0,65–3,07; $p = 0,37$).

1.10. Данные регистров, посвященные вопросу о влиянии сывороточного уровня калия на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

➤ По результатам датского популяционного исследования когорты пациентов ($n = 31\,649$) с ХСН, гиперкалиемия ($> 5,0$ ммоль/л) ассоциировалась с бóльшим возрастом и ХБП, с частотой распространенности 39% (в течение среднего периода наблюдения 2,2 лет, что соответствует 125 пациентам на 1000 человеко-лет) [113]. У пациентов с застойной ХСН была по крайней мере одна экстренная госпитализация в 53% случаев за шесть месяцев до эпизода гиперкалиемии, причем после эпизода гиперкалиемии в течение шести месяцев экстренная госпитализация наблюдалась уже у 74% пациентов (RR 1,41; 95% CI: 1,38–1,44). 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.

➤ Однако американские авторы M.I. Ahmed et al. (2010) [24] были другого мнения о референтном диапазоне при анализе данных 5 656 пациентов из исследования DIG trial с ХСН, в том числе 567 пациентов с «мягкой гиперкалиемией»: 5,0–5,5 мЭкв/л (это соответствует 5,0–5,5 ммоль/л [82]). По их данным, гиперкалиемия ассоциируется с возрастанием относительного риска летальности на 33 и 16% при проведении моно- и многофакторного регрессионного анализа соответственно с медианой периода наблюдения 38 месяцев (соответственно HR 1,33; 95% CI: 1,15–1,52; $p < 0,0001$ и HR 1,16; 95% CI: 1,01–1,34; $p = 0,04$).

➤ По данным Датского национального реестра [25], с числом включенных пациентов с ХСН 19 549 и периодом наблюдения 90 дней **гипокалиемия** сопровождалась возрастанием относительного риска общей летальности в 3,16 раза (HR 3,16; CI: 2,43–4,11; $p < 0,01$); **гиперкалиемия** — в 1,60 раза (HR 1,60; CI: 1,29–1,97; $p < 0,01$, для калия в диапазоне 5,1–5,5 ммоль/л) и в 3,31 раза (HR 3,31; CI: 2,61–4,20; $p < 0,01$, для калия в диапазоне 5,6–7,4 ммоль/л) по сравнению с пациентами, референтный диапазон калия которых составлял 4,2–4,4 ммоль/л.

➤ Коллектив авторов M. Legrand et al. (2018) [84] проанализировали данные 15 954 пациентов из исследования GREAT (Global Research on Acute Conditions Team), госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, и показали, что относительный риск 90-дневной летальности возрастал на 22 и 46% для гипо- и гиперкалиемии соответственно (HR 1,22; CI: 1,06–1,40 и HR 1,46; CI: 1,34–1,58) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем калия сыворотки крови (3,5–4,5 ммоль/л). При этом многофакторная регрессионная модель показала увеличение относительного риска 90-дневной летальности на 3% при повышении уровня калия выше на каждые 0,1 ммоль/л выше 4,5 ммоль/л (HR 1,03; CI: 1,02–1,04).

➤ Израильские авторы S. Hoss et al. (2016) [68] на большой когорте 6 073 пациентов с ХСН со средней продолжительностью наблюдения 576 дней показали, что гипокалиемия ассоциируется с наихудшей выживаемостью пациентов (HR 2,62; 95% CI: 1,84–3,75; $p < 0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа, в том числе с уровнем сывороточного натрия (HR 0,96; 95% CI: 0,94–0,97; $p = 0,001$), наиболее благоприятным был нормально высокий уровень сывороточного калия (5,0–5,5 ммоль/л) со статистически значимым снижением летальности (HR 0,79; 95% CI: 0,65–0,96; $p = 0,02$) по сравнению с пациентами с референтным уровнем сывороточного калия (3,5–5,5 ммоль/л).

➤ Израильские авторы A. Younis et al. (2017) [122] при анализе 4 031 пациента, включенного в Heart Failure Survey in Israel (EFSIS), сообщают о

6–11% частоты встречаемости гиперкалиемии (при уровне калия соответственно $> 5,5$ мЭкв/л и в диапазоне от 5,0 до 5,5 мЭкв/л включительно, что соответствует $> 5,5$ ммоль/л и от 5,0 до 5,5 ммоль/л включительно [82]). Годичная и десятилетняя летальность в зависимости от уровня калия составляла соответственно 40 и 92% случаев для пациентов с уровнем калия выше 5,5 мЭкв/л; для пациентов с уровнем калия находящимся одновременно в диапазоне значений от 5,0 до 5,5 мЭкв/л включительно — годичная и десятилетняя летальность составляла 34 и 88% соответственно.

Многофакторный регрессионный анализ показал независимое увеличение риска годичной и десятилетней летальности в 1,51 и 1,31 раза соответственно (HR 1,51; 95% CI: 1,04–2,20 и HR 1,31; 95% CI: 1,04–1,66) для пациентов с уровнем калия выше 5,5 мЭкв/л в отличие от пациентов с уровнем калия, находящимся одновременно в диапазоне значений от 5,0 до 5,5 мЭкв/л включительно, имевших риск годичной и десятилетней летальности сопоставимый с пациентами, имевшими уровень калия ниже 5,0 мЭкв/л (считался референтным).

➤ Коллектив авторов J. Tromp et al. (2017) [114] проанализировал данные 2 890 пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, среди которых 1 867 пациентов из субкогорты исследования PROTECT (Patients Hospitalized with acute heart failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal FuncTion) было верифицировано по валидационной когорте из 1 023 пациентов исследования COACH (Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling Failure), где гипо- и гиперкалиемия были выявлены в 6 и 9% случаев соответственно. Причем уровень сывороточного калия при поступлении пациентов в стационар ассоциировался с возрастанием относительного риска 180-дневной летальности в 2,36 раза, по данным исследования PROTECT (HR 2,36; 95% CI: 1,07–5,23; $p = 0,034$), и трехлетней летальности в 3,57 раза, по данным исследования COACH (HR 3,57; 95% CI: 1,84–6,93; $p < 0,001$). По данным многофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, статистическая значимость сохранялась и для 180-дневной летальности в

исследовании PROTECT (HR 2,54; 95% CI: 1,13–5,70; $p = 0,023$), и для трехлетней летальности в исследовании COACH (HR 2,99; 95% CI: 1,52–5,86; $p = 0,002$).

➤ В проспективном исследовании авторов K. Salah et al. (2015) [102] был проведен анализ данных 754 пациентов. Процентное снижение сывороточной концентрации калия более чем на 15% от исходных значений (либо его снижение более чем на 0,7 ммоль/л) являлось предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, с увеличением относительного риска смерти в течение 180 дней в 2,9 раза (HR 2,89; 95% CI: 1,87–4,48, $p < 0,001$ и HR 2,85; 95% CI: 1,82–4,48, $p < 0,001$ соответственно) вне зависимости от исходного уровня калия и от его уровня при выписке пациентов из стационара. При этом наиболее выраженное снижение плазменной концентрации калия отмечалось у пациентов с более выраженной ХСН, которые получали большие дозы диуретиков (имеется в виду большой уровень предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP)).

Многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст от 75 лет, сахарный диабет в анамнезе, периферические отеки, систолическое артериальное давление < 115 мм рт. ст. и ФВЛЖ $< 25\%$ при поступлении пациентов в стационар, а также с уровнем NT-proBNP, III–IV ФК по NYHA и рекомендованной терапией при выписке пациентов из стационара) показал, что снижение сывороточной концентрации калия более чем на 15% от исходных значений было статистически значимым и независимым предиктором 180-дневной летальности (HR 2,06; 95% CI: 1,14–3,73; $p = 0,016$). Стоит отметить, что из данного исследования были исключены пациенты с уровнем калия ниже 3 ммоль/л, а пациенты с гипокалиемией при поступлении в стационар (при сывороточном уровне калия $< 3,5$ ммоль/л) получали агрессивную парентеральную калиевую поддержку.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о влиянии нарушений водно-солевого гомеостаза на ближайший и на отдаленный прогноз у пациентов с ХСН противоречивы, а данные пилотных исследований, позволяющие интерполировать рекомендации зарубежных регистров на заведомо более тяжелых российских пациентов, в русскоязычной литературе не представлены.

ГЛАВА 2. 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. Представлены данные 111 пациентов-участников исследования (49 мужчин и 62 женщины, средний возраст 71 год), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA (из них 71 пациент был госпитализирован экстренно с IV ФК по NYHA).

Исследование было «принято к сведению» локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Работа была выполнена в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации согласно ГОСТ «Надлежащая клиническая практика» [9]. У всех пациентов-участников исследования перед включением в исследование было получено письменное «Добровольное информированное согласие пациента», в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), принятой на 18-ой Генеральной ассамблее ВМА; Хельсинки, Финляндия, 1964, с дальнейшими принятыми изменениями.

2.1. Дизайн исследования

Проспективное наблюдательное исследование состоит из двух этапов: госпитального и последующего годичного наблюдения. Распределение пациентов по группам проводилось на первом этапе в первые дни госпитализации по уровню натрия и калия в сыворотке крови. В соответствии со стандартами, рекомендованными клинической лабораторией ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ

в 2015–2016 годах, референтным считался диапазон значений 135–148 ммоль/л для натрия и 3,5–5,3 ммоль/л для калия.

В основную группу (группа 2.0) включались пациенты с уровнем натрия и калия, выходящими за референтные значения, а пациенты-участники с референтными значениями включались в группу контроля (группа 1.0).

Основная группа делилась на подгруппы: гипонатриемическую — 2.1, гипокалиемическую — 2.2 и гиперкалиемическую — 2.3. Стоит отметить, что пятеро пациентов с гипернатриемией при поступлении в стационар первоначально были включены в проводимое исследование, но в дальнейшем были из него исключены в связи с присоединением данных за активно протекающий онкологический процесс.

2.2. Этапы проведения исследования

1. На госпитальном этапе собирались данные о частоте встречаемости нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA. Изучались ассоциации между нарушениями водно-солевого гомеостаза и демографическими, антропометрическими предикторами неблагоприятного прогноза, амбулаторно принимаемой терапией, коморбидной патологией и лабораторно-инструментальными маркерами.

2. По итогам годичного наблюдения оценивалось влияние на отдаленный годичный прогноз нарушений водно-солевого гомеостаза, а также взаимосвязь между нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении пациентов в стационар и демографическими, антропометрическими предикторами неблагоприятного прогноза, коморбидной патологией и лабораторно-инструментальными маркерами у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

2.3. Критерии включения — не включения (исключения)

Критерии включения: пациенты, достигшие 18-летнего возраста, подписавшие «Добровольное информированное согласие пациента», имевшие верифицированный диагноз ХСН любой этиологии, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по НУНА в ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ в диапазоне с января 2015 года по февраль 2016-го.

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, подвергавшиеся эндоваскулярному вмешательству на сердце и/или крупных сосудах в течение последнего месяца, пациенты после операций на сердце и/или крупных сосудах в течение последнего месяца.

Кроме того, в исследование не включались пациенты с циррозом печени, регулярно получающие программный гемодиализ и/или другие виды почечно-заместительной терапии, а также злоупотребляющие алкоголем, 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 ХБП, требующей присоединения программного гемодиализа и/или других видов почечно-заместительной терапии.

2.4. Методы обследования больных

На госпитальном этапе исследования у пациентов-участников изучались анамнез жизни и история заболевания, проводился сбор антропометрических данных (пол, возраст, рост, вес). Собирались данные о коморбидной патологии (верифицированной документально либо по данным лабораторно-инструментального обследования).

Подробный список используемого в процессе работы оборудования представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Список использованного в работе медицинского оборудования

Получаемые данные	Название оборудования, компания производитель, модель	Страна, год выпуска
Биохимия крови	Система клинической химии компании Instrumental laboratory S.p.A. — Viale Monza 338-20128, модель Ilab 650	Италия, 2005
Коагулологические исследования	Коагулометр компании Instrumental laboratory S.p.A. — Viale Monza 338-20128, модель ACL TOP 300 CTS версия 5.0.1	Италия, 2011
Общий анализ крови	Автоматический гематологический анализатор компании Nihon Kohden, модель MEK-6410K	Япония, 2012
Общий анализ мочи	Мочевой анализатор компании Standard Diagnostics модель UroMeter 720	Корея, 2007
Рентген	Система цифровой рентгенографии с дистанционным управлением компании Toshiba Medical Systems Corporation, модель Raffine DREX-RF 50	Япония, 2012
Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру	Система холтеровского мониторирования ЭКГ компании Schiller, модель — 3-канальный Microvit MT-101/200, версия программного обеспечения 2.54	Швейцария, 2007
ЭКГ	Электрокардиограф 3-канальный компании Schiller, модель Cardiovit тип AT-101.	Швейцария, 2012
Эхокардиография	Эхокардиограф компании General Electric, модель VIVID 7 Pro/Expert	США, 2008

2.5. Критерии постановки диагноза

1. **Анемия** диагностировалась при уровне гемоглобина ниже 120 г/л для женщин и ниже 130 г/л для мужчин, в соответствии со стандартом локальной клинической лаборатории ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ в январе 2015 — феврале 2016 года.
2. **Гиперкалиемия** диагностировалась при значениях сывороточного калия выше 5,3 ммоль/л.
3. **Гипернатриемия** диагностировалась при значениях уровня натрия выше 148 ммоль/л, в соответствии со стандартом локальной клинической лаборатории ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ в январе 2015 — феврале 2016 года.
4. **Гипокалиемия** диагностировалась при значениях сывороточного калия ниже 3,5 ммоль/л.
5. **Гипонатриемия** диагностировалась при значениях уровня натрия ниже 135 ммоль/л.
6. **Ожирение** диагностировалось при значениях ИМТ выше 30.
7. **Структурная патологии клапанов левого сердца** — стеноз и/или недостаточность аортального и/или митрального клапана умеренной или тяжелой степени тяжести.
8. **ХБП** диагностировалась при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м², острое почечное повреждение определялось как повышение сывороточного уровня креатинина на 26,5 ммоль/л за 48 часов, в соответствии с международными рекомендациями KDIGO 2012 (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [85]).
9. **ХСН** (верификация диагноза) в соответствии с национальными рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и

лечению ХСН (четвертый пересмотр) [15] при снижении ФВЛЖ < 50% и совокупности клинических признаков.

2.6. Расчетные показатели

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как соотношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат [100], считаясь повышенным при значениях выше 25.

СКФ была рассчитана и оценена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO 2012 согласно представленному в них уравнению *2009 CKD-EPI creatinine equation* (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [85]. Для перевода значения креатинина из единиц системы СИ в традиционно используемые значения (то есть из ммоль/л в мг/дл) применялось деление (умножение при переводе обратно) на рекомендованный конверсионный коэффициент 88,4 [82]. Уравнение *2009 CKD-EPI creatinine equation* приводится в таблице 2.

Таблица 2 — Используемая формула для расчета СКФ

$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^a \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}}$	
[x 1,018 для женщин] [x 1,159 для афроамериканцев]	
• где $\min \text{SCr}$ — минимальный уровень сывороточного креатинина или 1 (либо его единственное значение), выраженное в мг/дл • $\max \text{SCr}$ — максимальный уровень креатинина либо его единственное значение, выраженное в мг/дл • коэффициент $a = (-0,329)$ для женщин и $(-0,411)$ для мужчин • коэффициент $k = 0,7$ для женщин и $0,9$ для мужчин	

2.7. Лабораторное оборудование и расходные материалы

Все данные лабораторного обследования больных были получены при их рутинном выполнении с использованием ферментативного уреазного-глутамат-дегидрогеназного метода.

Уровень креатинина определялся с использованием кинетического метода Джоффея.

Уровень электролитов сыворотки крови определялся ион-селективным методом.

2.8. Параметры эхокардиографии

Давление в легочной артерии оценивалось по градиенту на трикуспидальном клапане [81] и считалось повышенным при значениях выше 30 мм рт. ст.

ФВЛЖ рассчитывалась машинно по модифицированному методу Симпсона, в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации 2015 года [81], считаясь при этом сниженной при значениях от 49% и ниже.

2.9. Статистический анализ данных

Обработка статистических данных проводилась при помощи International Business Machines (IBM) совместимых компьютеров на платформе i686-pc-linux-gnu (32-bit) и программы OpenOffice Calc компании Apache Software Foundation. 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 [97]).

Качественные данные представлены в виде абсолютной частоты встречаемости либо в процентах. Для их сопоставления использовался тест χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса на непрерывность, если ожидаемое хотя бы одной из ячеек четырехпольной таблицы принимало значение от 5 до 10) или точный тест Фишера (если ожидаемое хотя бы одной из ячеек четырехпольной таблицы принимало значение меньше 5).

Количественные данные представлены в зависимости от вида распределения, причем вид распределения количественных данных был определен математически по критерию Шапиро—Уилка, с точностью $p=0,05$. При нормальном виде распределения данные представлены как среднее $\pm$ SD (standard deviation — стандартное отклонение) с расчетом t-статистики для сопоставления; все отличные от нормального виды распределения данных представлены как медиана и IQR (interquartile range — интерквартильный интервал) с расчетом теста Манна—Уитни для сопоставления независимых групп либо теста Уилкоксона для связанных групп.

Анализ амбулаторно принимаемой терапии выполнен с расчетом корреляционного коэффициента Кендалла. Анализ годичной летальности был выполнен с использованием расчета RR (risk ratio — отношение рисков) и/или OR (odds ratio — отношение шансов) годичной летальности, представленных с 95% CI (confidence interval — доверительный интервал) с применением поправки максимального правдоподобия и значением «р», рассчитанным при помощи теста Фишера или теста Пирсона (с поправкой Йейтса) в зависимости от величины ожидаемого четырехпольной таблицы. Для выявления ассоциации между признаками использовались моно- и многофакторная регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса.

Все значения «р» рассчитывались машинно и в двух направлениях, считаясь при этом статистически значимыми при значениях «р» ниже 0,05. Используемое в

статистическом анализе оборудование и программное обеспечение подробно представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Используемое компьютерное и программное обеспечение

Обработка данных	Оборудование и программное обеспечение	Страна, год
Используемая машина	IBM совместимый персональный компьютер, компании Asus, модель K70A	Китай, 2010
Операционная система	Windows 7, компании Microsoft Corporation	США, 2007
	Linux версии 12.04 LTS “Precise Pangolin”, компании Canonical	Великобритания, 2012
Программное обеспечение	Office Excel 2007, компании Microsoft Corporation	США, 2016
	LibreOfficeCalc 3.5.2, компании The Document Foundation	Германия, 2012
	R: A language and environment for statistical computing (version 2.14.1), компании R Foundation for Statistical Computing. Platform: i686-pc-linux-gnu (32-bit)	Австрия, 2011

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

В настоящей работе представлены данные 111 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA. Демографические и антропометрические показатели распределялись следующим образом.

- 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 ИМТ — 30 ± 6 кг/м² (95% CI: 29–31 кг/м²), причем 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.

Клинико-анамнестические данные обследования основной группы пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, характеризовались специфическими различиями патофизиологического профиля по сравнению с клинико-анамнестическими данными пациентов, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.

Данные анамнеза и клинического обследования пациентов с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA свидетельствуют в пользу преобладания встречаемости АГ среди коморбидных заболеваний в 90,09% случаев. За ней в тройке лидеров в порядке убывания по частоте встречаемости следовали ХБП — в 85,59% случаев и 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).

Обращает внимание статистически значимое снижение отношения шансов частоты встречаемости АГ в 4 раза и ИБС в 3 раза среди пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар (соответственно: OR 0,25; 95% CI: 0,05–1,06; $p < 0,05$ и OR 0,35; 95% CI: 0,13–0,95; $p < 0,05$). Причем доверительный интервал для АГ с поправкой максимального правдоподобия включает единицу, что означает возможность завышения достоверности при интерполировании полученных результатов на популяцию российских пациентов. Данные приводятся в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнительная клинико-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: (1.0 vs 2.0) встречаемость	P 2.0 (1.0 vs 2.0) тест Фишера
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 непотребный	22; 19,82%	16; 22%	06; 16%	0,70 [0,20–2,24]	0,6171
Инсулино- потребный	19; 17,12%	12; 16%	07; 19%	1,20 [0,36–3,73]	0,7912
Пневмония	16; 14,41%	10; 14%	06; 16%	1,24 [0,34–4,17]	0,7766
Хр.бронхит или ХОБЛ	21; 18,92%	13; 18%	08; 22%	1,29 [0,42–3,81]	0,6153
Астмы	05; 04,51%	05; 07%	abs	0 [0,00–2,16]	0,1672

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 или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, Хр.бронхит или 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), госпитализированных с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, а именно 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 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).

В отношении инсулин независимого сахарного диабета 2-го типа можно отметить, что, несмотря на то, что значение $p < 0,05$, оно носит вероятностный характер в силу того, что доверительный интервал довольно велик и включает единицу. Данные приводятся в таблице 5.

Таблица 5 — 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 (1.0 vs 2.0) годовая летальность	P 2.0 (1.0 vs 2.0) тест Фишера
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	08; 11%	09; 24%	4,17 [1,19–15,10]	0,0138
ОИМ в анамнезе	07; 09%	08; 22%	4,18 [1,09–16,78]	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
СД 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
Инсулинопотребный	01; 01%	01; 03%	1,77 [0,02–156,56]	1.
Пневмония	04; 05%	04; 11%	2,79 [0,25–45,76]	0,6084
Хронический бронхит и/или 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, СД 2 — сахарный диабет 2-го типа, ФП или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.

Различия патофизиологического профиля пациентов в подгруппах водно-солевого дисбаланса (гипонатриемической, гипокалиемической, гиперкалиемической), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, достигли статистически значимой разницы только для ИБС в гипокалиемической подгруппе.

Так, частота встречаемости ИБС в гипокалиемической подгруппе была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичной частотой у пациентов, имевших исходно нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови при поступлении в стационар (OR 0,22; 95% CI: 0,05–0,86; $p < 0,05$). Данные приводятся в таблице 6.

Таблица 6 — Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика подгрупп пациентов

Факторы риска/КП	OR [95% CI] (1.0 vs 2.1) гипонатриемическая	P 2.1 (1.0 vs 2.1)	OR [95% CI] (1.0 vs 2.2) гипокалиемическая	P 2.2 (1.0 vs 2.2)	OR [95% CI] (1.0 vs 2.3) гиперкалиемическая	P 2.3 (1.0 vs 2.3)
Мужчины	1,25 [0,40–3,87]	0,7961	1,38 [0,37–5,15]	0,7696	0,60 [0,09–2,88]	0,7331
Возраст 65+ лет	0,73 [0,23–2,49]	0,5852	0,76 [0,20–3,25]	0,7539	3,76 [0,47–174,23]	0,2722
АГ	0,22 [0,04–1,31]	0,0520	0,22 [0,03–1,66]	0,0771	0,23 [0,03–2,98]	0,1480
ИБС	0,37 [0,11–1,33]	0,1133	0,22 [0,05–0,86]	0,0141	0,85 [0,14–9,17]	1.
ОИМа	0,59 [0,18–1,92]	0,4095	0,32 [0,08–1,20]	0,0656	0,99 [0,20–6,46]	1.
КМП	4,34 [0,53–35,53]	0,0973	3,86 [0,29–37,58]	0,1776	0,00 [0,00–18,97]	1.
ФП или ТП	2,86 [0,72–16,72]	0,1641	0,98 [0,26–4,11]	1.	0,55 [0,11–2,61]	0,4874
Анемия	1,12 [0,36–3,47]	1.	2,22 [0,60–9,27]	0,2451	1,85 [0,40–9,69]	0,5026
ХБП	0,46 [0,10–2,36]	0,2574	0,31 [0,07–1,66]	0,0940	Inf [0,22–Inf]	0,5872
Ожирение	0,66 [0,20–2,03]	0,4502	0,50 [0,12–1,86]	0,3827	0,60 [0,12–2,78]	0,5151
Предиабет	0,97 [0,02–10,65]	1.	2,87 [0,24–22,75]	0,2420	0,00 [0,00–11,98]	1.
Сахарный диабет 2-го типа	1,47 [0,47–4,60]	0,6000	0,45 [0,07–1,92]	0,3619	1,63 [0,34–7,79]	0,5043
Инс. независим	0,97 [0,21–3,64]	1.	0,00 [0,00–1,25]	0,0643	1,54 [0,23–7,78]	0,6874
Инс. зависим	1,83 [0,43–6,82]	0,3278	1,40 [0,22–6,52]	0,6999	1,29 [1,12–7,68]	0,6702
Пневмония	1,20 [0,19–5,43]	0,7246	0,50 [0,11–4,07]	1.	1,59 [0,14–9,78]	0,6301
Хр.бронхит и/или ХОБЛ	1,25 [0,26–4,86]	0,7438	1,86 [0,37–7,84]	0,4586	0,00 [0,00–2,43]	0,3488
Астма	0,00 [0,00–4,32]	0,5793	0,00 [0,00–5,98]	1.	0,00 [0,00–8,67]	1.

Аббревиатуры: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Инс. зависим — инсулин зависимый сахарный диабет 2-го типа, Инс. независим — инсулин независимый сахарный диабет 2-го типа, КМП — дилатационная кардиомиопатия или некомпактный миокард, КП — коморбидная патология, ОИМа — острый инфаркт миокарда в анамнезе, СД — сахарный диабет, ФП или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, Хр.бронхит — хронический бронхит, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.

3.2. Особенности декомпенсации гемодинамики

Декомпенсация гемодинамики у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, не имела статистически значимых различий между основной и контрольной группами. Данные приводятся в таблице 7.

Таблица 7 — Сравнительная характеристика нарушений гемодинамики и структурной патологии клапанов левого сердца с учетом водно-солевого гомеостаза

Характеристика гемодинамики	Группа 0.0 (N = 111) все пациенты	Группа 1.0 (N = 74) Водно-солевого баланса	Группа 2.0 (N = 37) Водно-солевого дисбаланса	OR [95% CI] (1.0 vs 2.0) Частота встречаемости	P 2.0 (1.0 vs 2.0)
Сердечная астма и/или отек легких	71; 63,96%	44; 59%	27; 73%	1,83 [0,73–4,89]	0,2094
Застой в малом круге кровообращения	48; 43,24%	28; 38%	20; 54%	1,92 [0,81–4,64]	0,1104
Плевральный выпот	27; 24,32%	13; 18%	14; 38%	2,30 [0,86–6,19]	0,0990
Анасарка	10; 09,01%	05; 07%	05; 14%	2,14 [0,46–10,03]	0,2966
Структурная патология клапанов ЛЖ (в том числе ДМЖП)	96; 86,49%	62; 84%	34; 92%	2,18 [0,53–12,86]	0,3776
Аневризма стенки левого желудочка	11; 09,91%	07; 09%	04; 11%	1,16 [0,23–4,95]	1.
Аббревиатуры: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЛЖ — левый желудочек, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.					

В зависимости от особенностей декомпенсации гемодинамики годовая летальность статистически значимо возрастала в 4,78 раза для экстренно госпитализированных пациентов с IV ФК по NYHA и в 4,99 раза для пациентов, имевших структурную патологию клапанов левого желудочка, в том

числе неоперабельный дефект межжелудочковой перегородки (OR 4,78; 95% CI: 1,43–17,43; $p < 0,01$ и OR 4,99; 95% CI: 1,51–18,38; $p < 0,01$, соответственно). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Годичная летальность в зависимости от особенностей декомпенсации гемодинамики (и структурной патологии клапанов левого сердца) с учетом водно-солевого гомеостаза

Характеристика нарушений гемодинамики	Умершие в группе 1.0 (N = 74) водно-солевого баланса	Умершие в группе 2.0 (N = 37) водно-солевого дисбаланса	OR [95% CI] (1.0 vs 2.0) отношение шансов годичной летальности	P 2.0 (1.0 vs 2.0)
Сердечная астма и/или отек легких	07; 09%	13; 35%	4,78 [1,43–17,43]	0,0059
Застой в малом круге кровообращения	05; 07%	08; 22%	2,99 [0,69–14,45]	0,1100
Плевральный выпот	03; 04%	04; 11%	1,60 [0,21–13,95]	0,6776
Анасарка	01; 01%	01; 03%	1. [0,01–97,81]	1.
Структурная патология клапанов ЛЖ (в том числе ДМЖП)	06; 08%	12; 32%	4,99 [1,51–18,38]	0,0049
Аневризма стенки ЛЖ	01; 01%	03; 08%	12,23 [0,50–1083,63]	0,0879
Аббревиатуры: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЛЖ — левый желудочек, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.				

Сравнительная характеристика особенностей гемодинамики у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, в подгруппах водно-солевого дисбаланса (гипонатриемической, гипокалиемической, гиперкалиемической) не выявила статистически значимой разницы для подгрупп, возможно, из-за малого числа наблюдений. Данные приводятся в таблице 9.

Таблица 9 — Сравнительная характеристика особенностей гемодинамики с учетом структурной патологии клапанов левого сердца у подгрупп пациентов

Характеристика гемодинамики	OR [95% CI] (1.0 vs 2.1) гипонатриемии	P 2.1 (1.0 vs 2.1)	OR [95% CI] (1.0 vs 2.2) гипокалиемии	P 2.2 (1.0 vs 2.2)	OR [95% CI] (1.0 vs 2.3) гиперкалиемии	P 2.3 (1.0 vs 2.3)
Сердечная астма и/или отек легких	1,90 [0,57–7,46]	0,2987	2,48 [0,59–14,98]	0,2349	1,58 [0,33–10,24]	0,7331
Застой в малом круге	2,78 [0,89–9,41]	0,0683	1,23 [0,32–4,54]	0,7699	1,63 [0,34–7,79]	0,5043
Плевральный выпот	1,96 [0,52–6,83]	0,2296	2,35 [0,53–9,40]	0,1718	2,81 [0,51–13,82]	0,2103
Структурная патология клапанов ЛЖ (в том числе ДМЖП)	0,73 [0,18–3,54]	0,7337	Inf.	0,2008	0,78 [0,13–8,40]	0,6702
Аневризма стенки ЛЖ	2,52 [0,48–11,53]	0,2265	0,74 [0,02–6,61]	1.	2,36 [0,21–15,78]	0,2904
Аббревиатуры: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЛЖ — левый желудочек, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.						

3.3. Нарушения ритма и проводимости

У пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, отмечалась тенденция к нарушениям сердечного ритма с преобладанием пароксизмальных нарушений.

Так, у пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар статистически значимо возрастало отношение шансов частоты встречаемости пароксизмальной формы ФП или трепетания предсердий (ТП) — в 4 раза по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар (OR 4,32; 95% CI: 1,64–11,86; $p < 0,01$). Данные приводятся в таблице 10.

Таблица 10 — Сравнительная характеристика нарушений ритма и проводимости с учетом водно-солевого гомеостаза

Нарушения ритма и проводимости	Группа 0 (N = 111) все пациенты	Группа 1.0 (N = 74) водно-солевого баланса	Группа 2.0 (N = 37) водно-солевого дисбаланса	OR [95% CI] (1.0 vs 2.0) Частоты встречаемости	P 2 (1.0 vs 2.0)
ФП или ТП	78; 70,27%	48; 65%	30; 81%	2,30 [0,84–7,09]	0,0842
Пароксизмальная форма ФП или ТП	29; 26,13%	12; 16%	17; 46%	4,32 [1,64–11,86]	0,0012
Перс. ФП или ТП	49; 44,14%	36; 49%	13; 35%	0,57 [0,23–1,38]	0,2248
АВ блокада I ст.	08; 07,20%	06; 08%	02; 05%	0,67 [0,06–3,88]	0,7165
Аббревиатуры: АВ блокада I ст.— атриовентрикулярная блокада первой степени, Перс. ФП или ТП — персистирующая или постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий, ФП или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.					

Годичная летальность у пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, статистически значимо ассоциировалась с нарушениями сердечного ритма.

У пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар статистически значимо возросло отношение шансов годичной летальности при наличии ФП или ТП — в 4 раза по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар (OR 4,21; 95% CI: 1,13–17,89; $p < 0,05$). Данные приводятся в таблице 11.

Таблица 11 — Годичная летальность в зависимости от нарушений ритма и проводимости с учетом водно-солевого гомеостаза

Нарушения ритма и проводимости	Умершие 1.0 (N = 74) водно-солевого баланса	Умершие 2.0 (N = 37) водно-солевого дисбаланса	OR [95% CI] (1.0 vs 2.0) годовой летальности	P1 (1.0 vs 2.0)
ФП или ТП	05; 07%	10; 27%	4,21 [1,13–17,89]	0,0182
Пароксизмальная форма ФП или ТП	abs	05; 14%	Inf [0,72–Inf]	0,0588
Перс. ФП или ТП	05; 07%	05; 14%	3,75 [0,68–21,17]	0,1039
АВ-блокада I ст.	abs	abs	0,00 [0,00–Inf]	1.
Аббревиатуры: АВ-блокада 1 ст.— атриовентрикулярная блокада первой степени, Перс. ФП или ТП персистирующая или постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий, ФП или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.				

Сравнительная характеристика нарушений ритма и проводимости в подгруппах водно-солевого дисбаланса (гипонатриемии, гипокалиемии, гиперкалиемии) у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, не выявила статистически значимой разницы, возможно, из-за малого числа наблюдений. Данные приводятся в таблице 12.

Таблица 12 — Сравнительная характеристика нарушений ритма и проводимости у подгрупп пациентов

Нарушения ритма и проводимости	OR [95% CI] (1.0 vs 2.1) гипонатриемическая	P 2.1 (1.0 vs 2.1)	OR [95% CI] (1.0 vs .2) гипокалиемическая	P 2.2 (1.0 vs 2.2)	OR [95% CI] (1.0 vs 2.3) гиперкалиемическая	P 2.3 (1.0 vs 2.3)
ФП или ТП	0,67 [0,26–1,77]	0,3759	0,98 [0,26–4,11]	1.	0,55 [0,11–2,61]	0,4874
Парокс. ФП или ТП	2,97 [0,82–10,41]	0,0596	2,83 [0,63–11,58]	0,1342	2,19 [0,32–11,45]	0,3741
Перс. ФП или ТП	0,95 [0,30–2,94]	1.	0,43 [0,09–1,65]	0,2431	0,27 [0,03–1,47]	0,1043
АВ-блокада первой степени	0,00 [0,00–2,69]	0,3377	1,59 [0,14–9,82]	0,6307	0,00 [0,00–5,46]	0,5910
Аббревиатуры: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, Парокс. ФП или ТП — пароксизмальная форма фибрилляции или трепетания предсердий, Перс. ФП или ТП — персистирующая либо постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий, ФП или ТП — фибрилляция или трепетание предсердий, CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.						

3.4. Результаты инструментального обследования пациентов

Результаты электрокардиографии и эхокардиографии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, не достигли статистически значимой разницы между основной и контрольной группами. Данные приводятся в таблице 13.

Таблица 13 — Сравнительный анализ данных электрокардиографии и эхокардиографии с учетом водно-солевого гомеостаза

Значение параметра	Референтные значения	Мед. или среднее $\pm$ SD (все 111)	IQR или 95% CI	P (тест Шапиро—Уилка)*	Мед. 1.0 водно-солевого баланса	Мед. 2.0 водно-солевого дисбаланса	P 2.0 (1.0 vs 2.0)
ЧСС	60–90 уд/мин	73	65–82	0,0064	73	74	0,6254
Интервалы:							
PQ	120–200 мсек	170	148–202	< 0,001	170	176	0,8704**
QRS	60–100 мсек	102	88–128	< 0,001	102	102	0,9202
QT	360–390 мсек (м); 370–400 мсек (ж)	402	378–442	< 0,001	401	402	0,7759
QTc	350–440 мсек	450	424–479	0,0481	443	456	0,4953
ФВЛЖ	50–55%	41 $\pm$ 15	39–44	0,0892	42 $\pm$ 15	41 $\pm$ 16	0,7385
КДО	67–155 мл (м) 56–104 мл(ж)	138	105–182	< 0,001	142	137	0,7881
КСО	22–58 мл (м) 19–49 мл (ж)	80	48–134	< 0,001	80	68	0,6807
КДР	39–53 мм	55	47–61	< 0,001	54	58	0,1753
МЖП	6–10 мм	10	09–12	0,0015	10	10	0,9527
ЗС	6–10 мм	10	08–12	0,0178	9	11	0,4345
Аорта (корень)	29–45 мм	32	30–34	< 0,001	32	33	0,7834
ЛА	26–30 мм	23	21–24	< 0,001	22	23	0,1393
СДЛА	20–30 мм рт. ст.	40	34–53	0,0012	40	42	0,0753
ЛП (размер)	27–38 мм	45	43–48	< 0,001	45	46	0,8248
объем)	22–52 мл	88	76–106	< 0,001	86	92	0,7238
НПВ	15–25 мм	22	19–24	0,0002	22	22	0,4855

Аббревиатуры: ЗС — задняя стенка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛА — легочная артерия, ЛП — левое предсердие, Мед. — медиана, МЖП — межжелудочковая перегородка, НПВ — нижняя полая вена, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, CI — доверительный интервал, IQR — интерквартильный размах, QRS, QT, PQ — стандартные электрокардиографические интервалы, QTc — скорректированный QT интервал, SD — стандартное отклонение.

*Распределение данных оценено математически по критерию Шапиро—Уилка, с точностью $\alpha = 0,05$, при $p < 0,05$ распределение данных отлично от нормального.

**Значение «p» является выводом неполной индукции и носит вероятностный характер.

У подгрупп пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA, статистически значимого различия данные инструментального обследования достигли только при анализе пациентов с **гипонатриемией** при поступлении в стационар. Так, было выявлено статистически значимое увеличение конечно-диастолического размера и систолического давления легочной артерии — по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия. Данные приводятся в таблице 14.

Таблица 14 — Сравнительный анализ результатов электрокардиографии и эхокардиографии в подгруппах пациентов

Значение параметра	Мед. 1.0 водно-солевого баланса	Мед. 2.1 гипонатриемическая	Мед. 2.2 гипокалиемическая	Мед. 2.3 гиперкалиемическая	P 2.1 (1.0 vs 2.1)	P 2.2 (1.0 vs 2.2)	P 2.3 (1.0 vs 2.3)
ЧСС	73	75	76	71	0,7422	0,2989	0,2841
Интервалы:							
PQ	170	184	169	158	0,5007*	0,4710*	0,9263*
QRS	102	102	102	100	0,6336	0,5837	0,8574
QT	401	396	406	430	0,7932	0,8821	0,5457
QTc	443	450	462	453	0,9582	0,5118	0,7473
ФВЛЖ	42 ± 15	37 ± 18	44 ± 12	42 ± 16	0,3270	0,4996	0,9444
КДО	142	160,5	126	106	0,3701	0,8656	0,3967
КСО	80	107,5	65	52	0,2162	0,7596	0,5275
КДР	54	62,5	54	51,5	< 0,05	0,6483	0,9058
МЖП	10	10	10	10	0,6544	0,8817	0,9734
ЗС	9	11	10	11	0,3525	0,9483	0,7951
Аорта (корень)	32	33	31	32	0,2051	0,4374	0,9268
ЛА	22	24	22	23	0,0697	0,7977	0,2790
СДЛА	40	50	38	56	< 0,05	0,9219	0,1161
ЛП размер	45	47	44	44	0,2518	0,9184	0,2115
объем	86	105	84	85	0,0658	0,6052	0,3157
НПВ (кол-лабирует)	22 (Inf)	22 (Inf)	22 (Inf)	22,5 (Inf)	0,2953 (0,3931)	0,9768 (0,9865)	0,5525 (0,2745)

Аббревиатуры: ЗС — задняя стенка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛА — легочная артерия, ЛП — левое предсердие, Мед. — медиана, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, CI — доверительный интервал, IQR — интерквартильный размах, интервалы: QRS, QT, PQ — стандартные электрокардиографические интервалы, QTc — скорректированный QT интервал, SD — стандартное отклонение.

*Значение «р» является выводом неполной индукции и носит вероятностный характер.

3.5. Результаты лабораторного обследования пациентов

Данные лабораторного обследования пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA, достигли статистически значимой разницы между группами. Выявлено преобладание уровня абсолютного числа моноцитов среди пациентов, госпитализированных с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия.

Тест Манна—Уитни показал статистически значимую разницу медиан в 1,33 раза с точностью $p < 0,05$ и более высокими значениями уровня абсолютного числа моноцитов среди пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия. Данные приводятся в таблице 15.

Таблица 15 — Сравнительный анализ данных лабораторного обследования пациентов, с учетом водно-солевого гомеостаза

Параметры	Референтные значения	Медиана или среднее $\pm$ SD	95% CI или IQR для медианы	P (тест Шапиро — Уилка)	Медиана или среднее $\pm$ SD (1.0) водно-солевого баланса	Медиана или среднее $\pm$ SD (2.0) водно-солевого дисбаланса	P2 (1.0 vs 2.0)
Лейкоциты	4–9 x 10 ⁹ /л	8,1	6,8–11,0	<0,001	8,0	8,1	0,5315
Эритроциты	3,9–4,7x10 ¹² /л	4,49	3,95–4,85	<0,001	4,55	4,21	0,0942
Гемоглобин	135–170г/л (м); 120–150г/л (ж)	125 $\pm$ 21	121–129	0,5715	128 $\pm$ 21	120 $\pm$ 20	0,0652
Гематокрит	36–42%	36,8 $\pm$ 5,6	35,8–37,9	0,6368	37,4 $\pm$ 5,4	35,7 $\pm$ 6,0	0,1543
Лимфоциты	0,6–4,8x10 ⁹ /л	1,7	1,4–2,4	< 0,001	1,8	1,6	0,1181
Моноциты	0,1–1 x 10 ⁹ /л	0,8	0,5–1,0	< 0,001	0,6	0,8	0,0387
Гранулоциты	1–7 x 10 ⁹ /л	5,6	4,3–7,8	< 0,001	5,7	5,3	0,6083
Тромбоциты	161–269 x 10 ⁹ /л	201	164–250	< 0,001	204	199	0,3862
СОЕ	До 50-летнего возраста < 20, после < 30 мм/час	23	12–41	< 0,001	22	30	0,5621

Аббревиатуры: СОЕ — скорость оседания эритроцитов, CI — confidence interval (доверительный интервал), IQR — interquartile range (интерквартильный интервал), SD — standard deviation (стандартное отклонение).

Данные биохимического обследования пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA, достигли статистически значимой разницы между группами. Отмечено преобладание уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) среди пациентов, госпитализированных с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия.

Выявлена статистически значимая разница медиан в 1,18 раза с точностью $p < 0,05$ и более высокими значениями уровня ЛДГ среди пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, имевшими нормальный сывороточный уровень натрия и калия при поступлении. Данные приводятся в таблице 16.

Таблица 16 — Сравнительный анализ данных биохимического обследования пациентов с учетом данных водно-солевого гомеостаза

Параметры	Референтные значения	Мед.	IQR	P (тест Шапиро — Уилка)*	Мед. 1.0 водно-солевого баланса	Мед. 2.0 водно-солевого дисбаланса	P 2.0. (1.0 vs 2.0)
Общий белок	64–84 г/л	68	64–71	< 0,001	67	68	0,8867
Глюкоза	3,3–6,4 ммоль/л	7,4	5,6–9,8	0,0004	7,5	7,1	0,8892
АЛТ	7–35 Ед/л	18,6	13,4–30,2	< 0,001	19,0	18,1	0,9651
АСТ	8–40 Ед/л	23,9	17,5–33,9	< 0,001	23,1	27,0	0,3432
ЛДГ	133–227 Ед/л	208	186–260	< 0,001	198	233	0,0366
КФК	24–170 Ед/л	81	53–133	< 0,001	69	96	0,0777
КФК-МВ	0–25 Ед/л	12	7–17	< 0,001	12	11	0,7787**
Билирубин	мкмоль/л						
общий	3–17	13,9	10,2–20,3	< 0,001	13,4	14,1	0,6450
прямой	0,0–3,4	4,1	3,0–9,0	< 0,001	4,1	4,4	0,2977*
Холестерин	0,0–5,2 ммоль/л	4,50	3,50–5,28	0,0384	4,5	4,5	0,3418
Триглицериды	0,4–1,5 ммоль/л	1,38	1,10–1,81	< 0,001	1,50	1,23	0,0709
Лактат	0,7–2,0 ммоль/л	2,2	1,7–3,1	< 0,001	2,1	2,7	0,0674

Аббревиатуры: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, Мед. — медиана, IQR — интерквартильный размах.

*Распределение данных оценено математически по критерию Шапиро—Уилка, с точностью $\alpha = 0,05$, при $p < 0,05$ распределение данных отлично от нормального.

**Значение «p» является выводом неполной индукции и носит вероятностный характер.

Данные лабораторного обследования подгрупп пациентов (гипонатриемической, гипокалиемической, гиперкалиемической), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, достигли статистически значимой разницы для каждой из подгрупп по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия.

- В подгруппе пациентов с гипонатриемией отмечалось статистически значимое увеличение уровня лактата на 26,19% по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный сывороточный уровень натрия и калия. Стоит учитывать, что получаемое для лактата значение $p < 0,05$ является выводом неполной индукции и носит вероятностный характер.

- В подгруппе пациентов с гипокалиемией отмечалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина на 8,59%, а также возрастание абсолютного числа моноцитов на 33,33% по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови.

- В подгруппе пациентов с гиперкалиемией отмечалось статистически значимое снижение абсолютного числа лимфоцитов на 19,44%, мочевины — на 63,75% и исходного уровня креатинина — на 29,36% по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови. Данные приводятся в таблице 17.

Таблица 17 — Сравнительный анализ результатов лабораторного обследования в подгруппах

Лабораторные данные	Мед. 1.0 водно-солевого баланса	Мед. 2.1 гипо- натриемии	Мед. 2.2 гипо- калиемии	Мед. 2.3 гипер- калиемии	Р 2.1 (1.0 vs 2.1)	Р 2.2 (1.0 vs 2.2)	Р 2.3 (1.0 vs 2.3)
Лейкоциты	8	7,4	9,7	7,1	0,8863	0,0980	0,4640
Эритроциты	4,55	4,39	4,1	4,075	0,5047	0,1292	0,0842
Гемоглобин	128 ± 21	122 ± 24	117 ± 17	111 ± 23	0,3572	< 0,05	0,0517
Гематокрит	36,8 ± 5	36 ± 7	35 ± 5	34 ± 6	0,4806	0,1224	0,7224
Лимфоциты	1,8	1,6	1,7	1,45	0,2853	0,8214	< 0,05
Моноциты	0,6	0,8	0,8	0,7	0,1166	< 0,05	0,8717
Гранулоциты	5,7	5,0	7,4	5,3	0,4374	0,0537	0,9275
Тромбоциты	204	207	201	216	0,8043	0,8507	0,8197
СОЕ	22	18	37	26,5	0,4765	0,1016	0,8130
Общий белок	67,3	68	67,5	68,5	0,6960	0,6825	0,9599
Глюкоза	7,5	6,9	7,4	6,2	0,8892	0,6595	0,5524
Лактат	2,1	2,65	2,6	2,75	< 0,05*	0,1004*	0,4784*
АЛТ	19	19,0	15,2	17,55	0,6819	0,6116	0,8956
АСТ	23,1	28,0	22,3	27,6	0,3729	0,9727	0,3199
ЛДГ	197,5	231	257	213	0,1188	0,1144	0,3400
КФК	69	86	105	81	0,1741	0,1403	0,2965
КФК-МВ	12,0	15,0	10,5	7,0	0,3923*	0,5710*	0,6554*
Билирубин общий	13,4	15,95	12,7	13,2	0,3338	0,6817	0,6747
прямой	4,05	4,5	3,9	5,95	0,5147*	0,6429*	0,3080*
Холестерин	4,5	4,61	4,20	4,48	0,5882	0,3968	0,2390
Триглицериды	1,5	1,23	1,31	1,20	0,4337	0,2200	0,0559

Аббревиатуры: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, Мед. — медиана, СОЕ — скорость оседания эритроцитов.

*Значение «р» является выводом неполной индукции и носит вероятностный характер.

3.6. Выделительная функция почек

Пациенты с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, имели показатели функции почек без статистически значимой разницы для основной и контрольной групп. Данные приводятся в таблице 18.

Таблица 18 — Сравнительная характеристика показателей функции почек с учетом водно-солевого гомеостаза

Показатель функции почек	Референтные значения	Медиана, IQR	P (тест Шапиро—Уилка)*	Медиана 1.0 водно-солевого баланса	Медиана 2.0 водно-солевого дисбаланса	P1 (1.0 vs 2.0)
Мочевина	3,9–13,2 ммоль/л	8,2 (6,2–11,8)	< 0,0001	8,0	8,7	0,5885
Уровень креатинина						
исходно	53–120	106 (81–129)	< 0,0001	109	105	0,8124
отсрочено	мкмоль/л	130 (110–161)	< 0,0001	129,5	130,0	0,7545
СКФ (CKD-EPI)	90–120 мл/мин/1,73 м ²	38 (25–51)	< 0,0001	38	37	0,9800
Альбуминурия	abs	0,1 (0–0,29)	< 0,0001	0,06	0,15	0,0957

Аббревиатуры: СКФ — скорость, клубочковой фильтрации, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

*Нормальность распределения оценена математически по критерию Шапиро—Уилка, с точностью $\alpha = 0,05$, при $p < 0,05$ распределение данных отлично от нормального.

Выделительная функция почек у подгрупп пациентов (гипонатриемической, гипокалиемической, гиперкалиемической), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, статистически значимо отличалась только в гиперкалиемической подгруппе по

сравнению с пациентами, имевшими нормальный сывороточный уровень натрия и калия при поступлении в стационар.

В гиперкалиемической подгруппе было выявлено статистически значимое увеличение уровня мочевины в 1,64 раза, а также исходного уровня креатинина в 1,29 раза и снижение СКФ в 0,58 раза по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальный уровень натрия и калия сыворотки крови. Данные приводятся в таблице 19.

Таблица 19 — Сравнительная характеристика показателей выделительной функции почек у подгрупп пациентов

Предикторы	Мед. 1.0 водно- солевого баланса	Мед. 2.1 гипо- натриемии	Мед. 2.2 гипо- калиемии	Мед.2.3 гипер- калиемии	P 2.1 (1.0 vs 2.1)	P 2.2 (1.0 vs 2.2)	P 2.3 (1.0 vs 2.3)
Мочевина	8,0	8,7	7,5	13,1	0,4345	0,3148	0,0167
Уровень креатинина							
исходно	109	116	98	141	0,9155	0,3737	0,0291
отсрочено	129,5	131,5	114	165	0,4139	0,2675	0,1836
СКФ (СКD- EPI)	38	34	50	22	0,6168	0,1709	0,0162
Альбуминурия	0,17	0,19	0,30	0,29	0,1412	0,2624	0,0889
Аббревиатуры: Мед. — медиана, СКФ — скорость, клубочковой фильтрации, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.							

3.7. Годичная летальность при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Нарушения водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар являлись предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза для пациентов,

госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA. 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; $p < 0,01$). В то же время возрастание относительного риска годичной летальности демонстрирует обратную корреляцию с уровнем ЛДГ (HR 0,995; 95% CI: 0,998–1,01; $p = 0,32$) и снижением ФВЛЖ (HR (–0,838); 95% CI: 0,96–1,02; $p = 0,40$); не достигло статистически значимой разницы, возможно, из-за малого числа наблюдений.

По данным многофакторного регрессионного анализа, для годичной летальности пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA (с поправкой на уровень гемоглобина, лейкоцитов, СКФ, пол, возраст, ФК по NYHA и групповой статус водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар), была выявлена конкордантность 0,823. 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 20.

Таблица 20 — Многофакторный регрессионный анализ годичной летальности пациентов

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
Оценка максимального правдоподобия = 34,15 для 7 параметров, $p < 0,0001$. Конкордантность = 0,823 (se = 0,064). Тест Пирсона (χ^2) = 26,24 для 7 параметров $p = 0,0005$. $n = 111$, число неблагоприятных событий = 22.						
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 — confidence interval (доверительный интервал), z — значение критерия в функции $h(t z) = h_0(t) e^{z}$, IV NYHA — экстренность поступления в стационар.						

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- и 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; $p < 0,05$; и RR 2,23; 95% CI: 1,04–4,78; $p < 0,01$ соответственно).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Текущее состояние проблемы декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Несмотря на значительные терапевтические успехи, ХСН остается серьезной проблемой общественного здравоохранения [49], характеризуюясь большой вероятностью регоспитализации и/или смерти [54; 99; 102], особенно в первые месяцы после выписки из стационара [102], что опосредованно приводит к существенному экономическому бремени [48].

За последнее десятилетие отмечено значительное увеличение числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, составившее 159% [12]. Развитие эпизода декомпенсации гемодинамики, требующего госпитализации, становится одним из важнейших предикторов летальности для пациентов с ХСН, что согласуется с данными литературы по этому вопросу [12; 59]. При этом выживаемость пациентов с ХСН после каждого перенесенного эпизода декомпенсации гемодинамики снижается. Если выживаемость после первого эпизода декомпенсации составляет в среднем 2,4 года, то после второго эпизода она снижается до 1,4 года, опускаясь до 0,6 года после четвертого эпизода [12].

Так, из общего числа 14 374 пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, 7 401 пациент скончался за время наблюдения с медианой выживаемости 2,4 года, причем вторая госпитализация имела место для 3 358 пациентов, третья — для 1 123, а четвертая — для 714 пациентов со средним числом дней между госпитализациями 212 после первой, 158 после второй и 117 после третьей соответственно [107].

Стоит отметить, что **не рекомендуется** использовать факт госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в качестве суррогатной конечной точки [59]. Крупные европейские регистры, такие как ESC-HF Pilot (EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey [87]), уже не используют

традиционный для России термин «декомпенсация», заменив его более широким понятием «острая сердечная недостаточность». Иные регистры, напротив, понимают под термином ОДХСН «декомпенсацию» у пациентов с ХСН при сохранной и сниженной ФВЛЖ [111], что делает в дальнейшем затруднительным сопоставление имеющихся данных из зарубежных протоколов с российскими исследованиями.

4.2. Клиническая картина пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

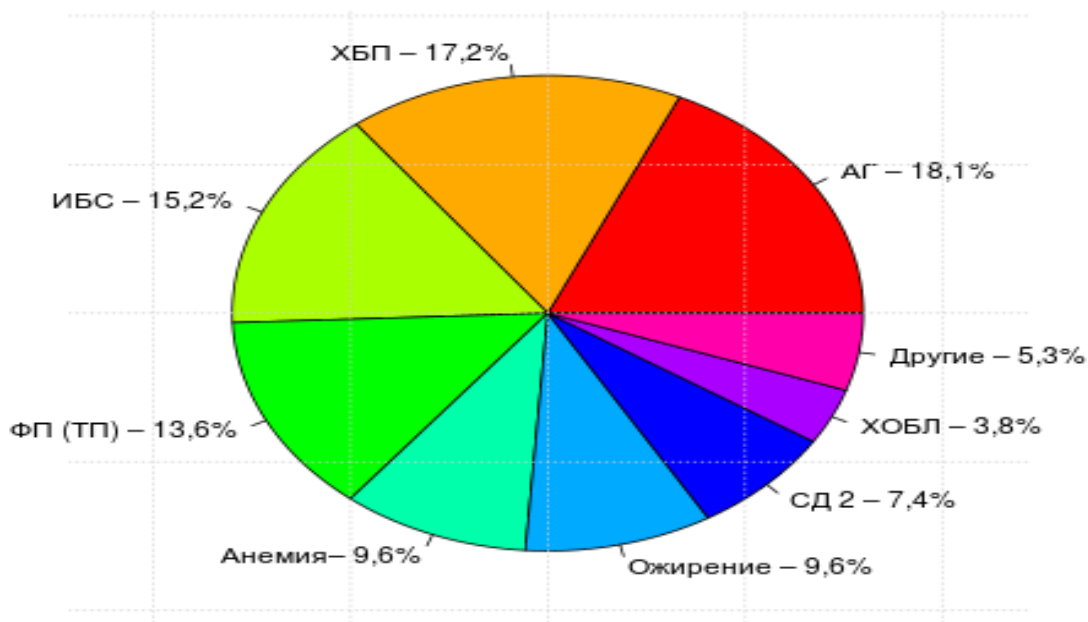
Клинический портрет пациентов с декомпенсацией ХСН зачастую имеет выраженную коморбидность, способствующую неблагоприятному исходу [99]. По данным литературы, отмеченная тенденция справедлива в отношении таких широко распространенных коморбидных заболеваний, как АГ или ИБС, а также в отношении более редких, таких как сахарный диабет [11] или ХБП [16].

Так, ХБП уже принято рассматривать как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и как эквивалент ИБС по уровню риска развития осложнений [16]. Наличие же коморбидной ХБП или пневмонии у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, ухудшают и без того неблагоприятный прогноз, снижая вероятность годового дожития в 2,5 раза [2].

В данном исследовании была изучена частота встречаемости коморбидной патологии среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Полученные результаты данной работы еще раз подтверждают имеющиеся литературные данные крупных российских регистров и пилотных проектов, что АГ и ИБС находятся в тройке лидеров наиболее часто встречающейся коморбидной патологии среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. Частота встречаемости АГ и ИБС составляет 90,09 и 75,68% соответственно. Однако в данной работе в тройке лидеров (суммарный вклад

которых в структуру частоты встречаемости коморбидной патологии составляет 50,5% случаев) была отмечена также и ХБП с частотой встречаемости 85,59%. Структура коморбидной патологии представлена на рисунке 1.



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

Рисунок 1 — Диаграмма структуры частоты встречаемости коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA

Соответственно в числе более редкой коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, в данной работе отмечается следующее процентное соотношение частоты встречаемости коморбидных патологий: ФП или ТП в 67,57%, ожирение в 47,75%, анемия в 47,75%, сахарный диабет 2-го типа в 36,94% и, наконец, ХОБЛ в 18,92% случаев.

Причем по данным литературы чувствительность к инсулину у больных с ХСН ассоциируется с тяжестью течения самой ХСН [5], а сахарный диабет 2-го

типа не является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, тем не менее повышая риск смерти, по разным данным, в 1,29–3,19 раза [18].

В то же время анемия оказывает влияние на течение и прогноз у пациентов с ХСН. Имеются данные о существовании обратной зависимости между уровнем гемоглобина, размерами самого левого желудочка и выраженностью гипертрофии стенки левого желудочка при ХСН [10].

По данным регистра ATTEND ($n = 4\,215$, при медиане периода наблюдения 524 дня (384–790 дней) [71]), анемия является независимым предиктором общей смертности для мужчин со сниженной и женщин с сохранной ФВЛЖ, госпитализированных по поводу ОДХСН, с возрастанием относительного риска в 1,88 и 1,60 раза соответственно (HR 1,88; 95% CI: 1,39–2,54; $p < 0,001$ и HR 1,60; 95% CI: 1,12–2,29; $p = 0,010$) по сравнению с мужчинами со сниженной ФВЛЖ (женщинами с сохранной ФВЛЖ) и нормальным уровнем гемоглобина у тех и у других.

4.3. Нарушения водно-солевого гомеостаза при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Крупные иностранные регистры [34; 64; 65, 68; 73; 102; 113; 114], посвященные вопросу изучения нарушений водно-солевого гомеостаза при декомпенсации ХСН, сходятся во мнении, что нарушения водно-солевого гомеостаза являются распространенным и корригируемым предиктором неблагоприятного прогноза.

Автором работы ранее была опубликована [20] статья, доказывающая, что электролитные сдвиги у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, весьма распространены, даже несмотря на рутинно применяемый контроль в условиях стационара. В зарубежных исследованиях уделяется большое внимание

вопросу патогенетического влияния электролитных сдвигов на прогноз у пациентов с ХСН, что проявляется в возросшем числе проспективных работ на эту тему за последние несколько лет. На большой выборке пациентов с ХСН было показано отрицательное влияние нарушений гомеостаза натрия и калия, а также различных сывороточных концентраций на прогноз.

Уровень натрия и калия сыворотки крови при поступлении пациентов с ХСН в стационар зависит одновременно от принимаемой диуретической терапии и от нейрогормональной активации и тяжести течения самой ХСН [54; 84; 116].

Стоит отметить, что значения уровня электролитов крови могут быть крайне чувствительны к используемой для выполнения тестов аппаратуре и реагентам. Даже референтные значения могут быть чувствительными к среде выполнения теста и существенно разниться при попеременном выполнении тестов с использованием плазмы и сыворотки крови. Так, при попеременном использовании в ходе выполнения теста обоих образцов исследуемой жидкости возможно появление пусть незначительных разночтений (прежде всего это касается кальция и калия). Референтные значения будут наиболее точны в контексте приводимых значений для локальной лаборатории выполнения теста [82].

В настоящей работе частота встречаемости нарушений водно-солевого гомеостаза составляла 33,33% случаев в целом, для гипонатриемии — 17,12%, для гипокалиемии — 12,61 и 9,01% — для гиперкалиемии. Полученные данные о наибольшей распространенности гипонатриемии еще раз подтверждают имеющиеся литературные данные [21; 54; 79; 91], свидетельствующие, что это наиболее часто встречающееся нарушение водно-солевого гомеостаза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Отечественные работы на эту тему немногочисленны; отмечено отрицательное влияние на прогноз гипوماгнемии. Имеющиеся литературными данные [21; 48; 57; 116] зачастую говорят о частоте встречаемости гипонатриемии, гипо- и гиперкалиемии у пациентов с декомпенсацией ХСН по отдельности. В единственном на сегодняшний день российском исследовании

Д.Ю. Щекочихина (2014) [21] в проспективной части со 115 пациентами отмечается 13-процентная частота встречаемости гипонатриемии, в то время как частота встречаемости нарушений гомеостаза калия, его влияние на течение ХСН и прогноз для российских пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, на сегодняшний день в литературе не представлены

На рисунке 2 представлены гистограммы распределения уровня натрия и калия при поступлении в стационар (с наложением кривой плотности распределения) у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

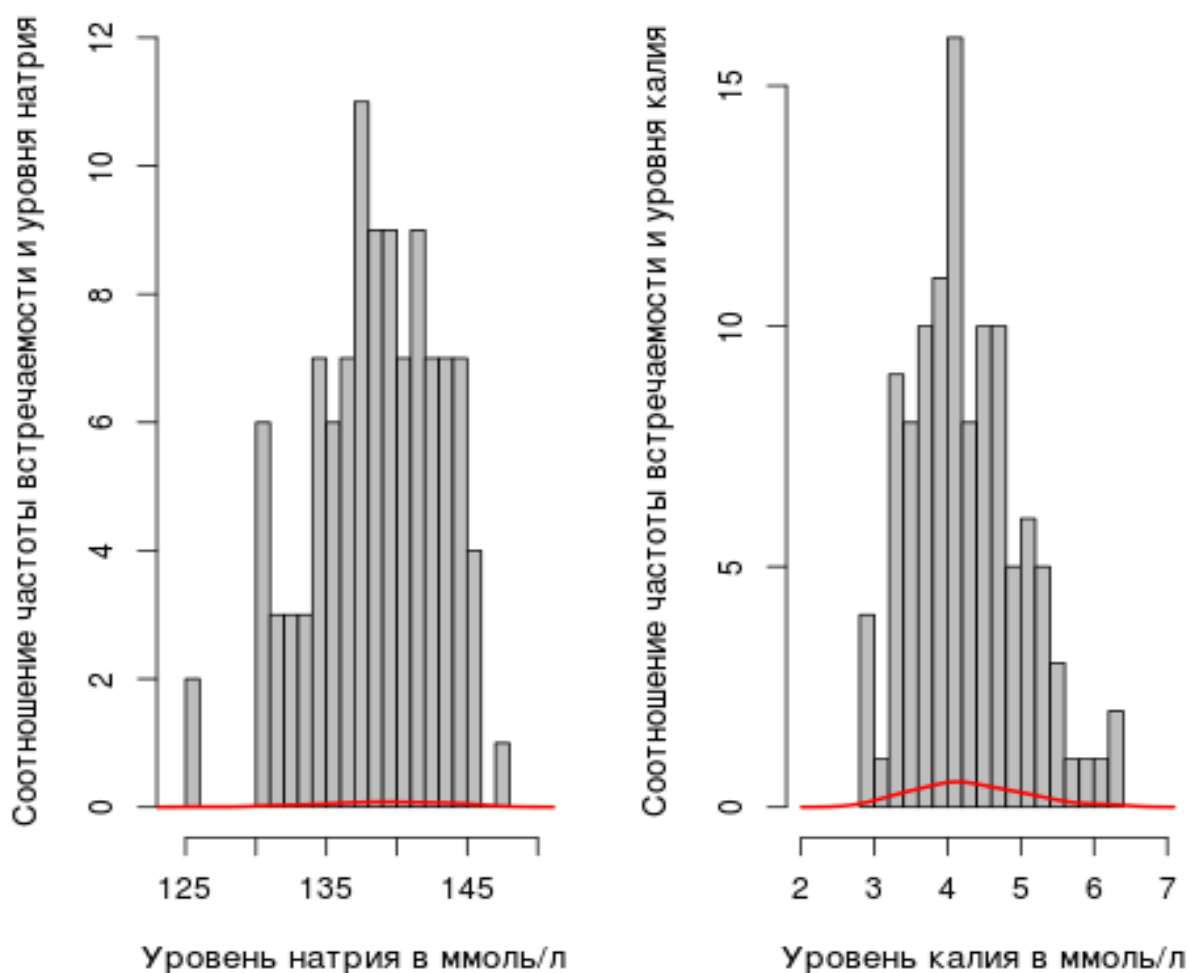


Рисунок 2 — Гистограммы распределения уровня натрия и калия при поступлении в стационар по частоте встречаемости у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA (с наложением кривой плотности распределения)

Частота встречаемости гипонатриемии среди пациентов с ХСН, по данным регистров OPTIMIZE-HF и ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), составляет 20–24% (в зависимости от анализируемой выборки) [58; 60], для гипокалиемии и гиперкалиемии — соответственно 4–11% и 7–4% [68, 93], что согласуется в целом с полученными результатами.

У пациентов с ХСН II-III ФК уровни натрия и калия были предикторами неблагоприятного отдаленного 70-месячного прогноза с увеличением частоты ассоциированных с ХСН событий (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН): для натрия — в 0,9 и для калия — в 1,95 раза при снижении уровня натрия и калия на каждый ммоль/л (HR 0,87; 95% CI: 0,82–0,91; $p < 0,01$, и HR 1,95; 95% CI: 1,23–3,10; $p = 0,01$ соответственно) [79].

Снижение сывороточной концентрации калия в течение госпитализации по поводу ОДХСН более чем на 15% сопровождалось повышением абсолютных значений уровня натрия в среднем на $2,80 \pm 5,57$ ммоль/л [102]. Снижение уровня калия за время госпитализации более чем на 15% сопровождалось увеличением относительного риска 180-дневной летальности (HR 1,86; 95% CI: 1,04–3,34; $p = 0,038$); по данным многофакторного регрессионного анализа (с поправкой на снижение почечной функции, гипонатриемию при поступлении в стационар, СКФ < 30 мл/мин/1,73м², уровень мочевины при выписке ≥ 15 ммол/л и уровень NT-proBNP). Причем снижением почечной функции в упомянутом исследовании считалось повышение уровня креатинина более чем на 0,3 мг/дл (что соответствует 26,5 ммоль/л [82]) в комбинации с одновременным его повышением более чем на 25% от исходного уровня за время госпитализации [102].

При анализе 358 пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, из рандомизированного исследования ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure trial) [63] еще раз было подчеркнуто, что персистирующий во времени электролитный дисбаланс (в частности, хлоридов) может влиять на прогноз, в том числе и за счет низкой

эффективности петлевых диуретиков. Однако есть мнение, что колебания сывороточного уровня хлоридов скорее ассоциируются с проявлениями застоя, чем с клиническими исходами.

В отношении гипонатриемии при сывороточном уровне натрия < 140 ммоль/л была ниже СКФ, выше сывороточный уровень калия и уровень натрийуретического пептида. Отмечались численное преобладание мужчин, значительно более частая ФП, большее число регоспитализаций по поводу ХСН в анамнезе и больший класс по NYHA. При этом зафиксирована бóльшая потребность в петлевых диуретиках, антагонистах альдостерона и β -блокаторов, по сравнению с пациентами, имевшими уровень натрия ≥ 140 ммоль/л [79].

Матрица диаграмм рассеяния сывороточного уровня натрия, калия и СКФ, а также альбуминурии приводится на рисунке 3.

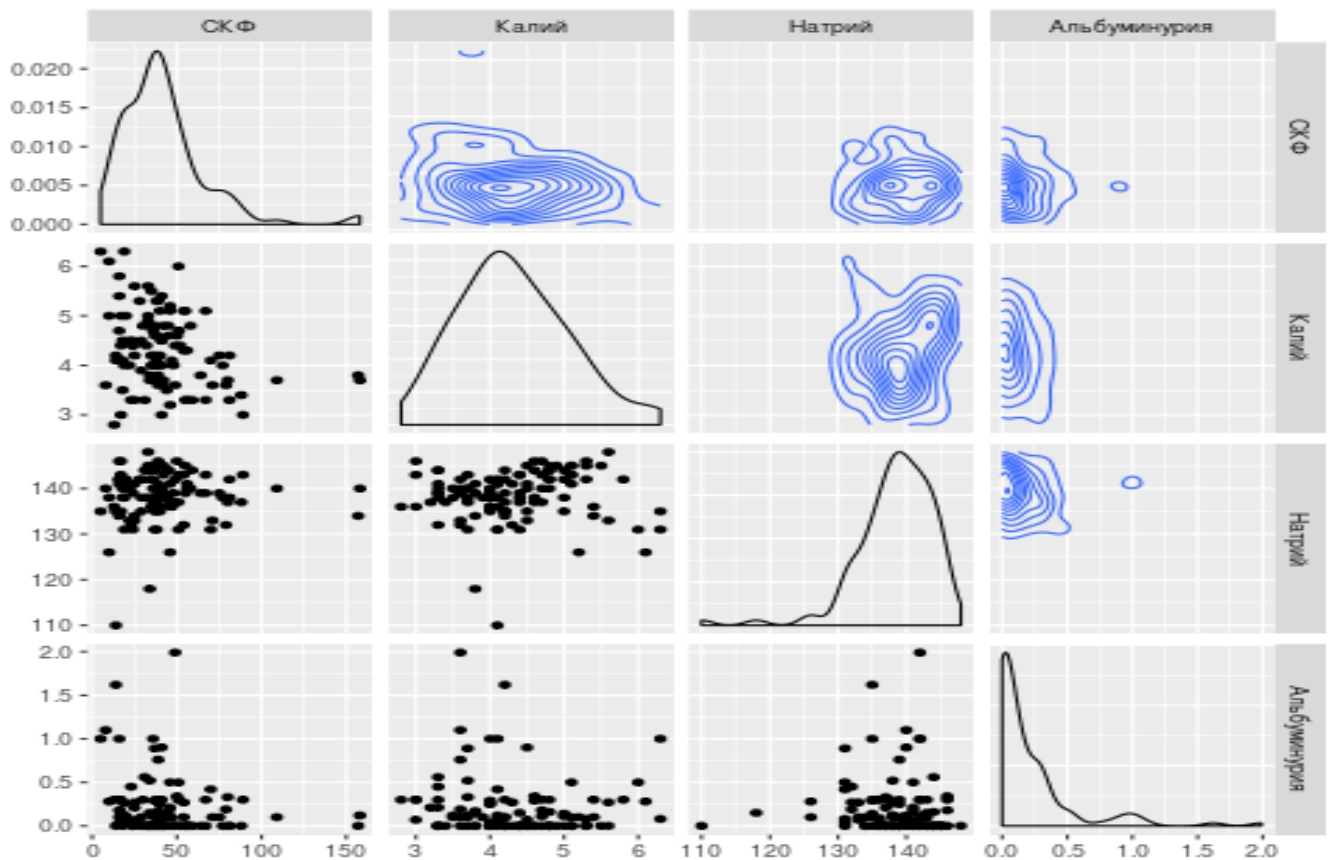


Рисунок 3 — Матрица диаграмм рассеяния для сывороточного уровня СКФ, калия и натрия, а также альбуминурии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA

Однако влияние нарушений водно-солевого гомеостаза на отдаленный прогноз для российских пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, еще недостаточно изучено.

4.4. Структура факторов риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учетом нарушений водно-солевого гомеостаза

Без сомнения, нарушения водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар занимают свою нишу среди факторов риска развития и прогрессирования ХСН. Среди так называемых необратимых факторов риска у пациентов с декомпенсацией ХСН стоит отметить чувствительность к гендерным различиям пациентов за счет суммарного влияния различных по своей сути факторов риска [44], сопутствующих заболеваний, выраженности симптомов, ответа на проводимую терапию и отсроченных исходов [90].

По результатам анализа данных исследования PROTECT [90] с общим числом включенных пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН 2 033, было установлено, что женщины ($n = 669$, что соответствует 33%) имеют схожий клинический портрет с мужчинами, однако для них более характерно выслушивание влажных хрипов, ортопноэ и снижение функции почек со статистически значимым удлинением сроков госпитализации.

По данным многофакторного анализа с общим числом 2 212 пациентов (из них 998 женщин, что соответствует 45%), госпитализированных по поводу застойной ХСН из исследования EFSIS [77], мужчины имеют тенденцию к более отсроченной смерти с возрастанием риска в 1,25 раза ($HR\ 1,25$; 95% CI : 1,09–1,43; $p < 0,001$) в течение первых шести месяцев.

В настоящей работе тройку лидеров среди прочих других факторов риска развития и прогрессирования ХСН составляют пожилой возраст больных, IV ФК по NYHA и мужской пол пациентов. Структура факторов риска развития и

прогрессирования ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, представлена на рисунке 4.

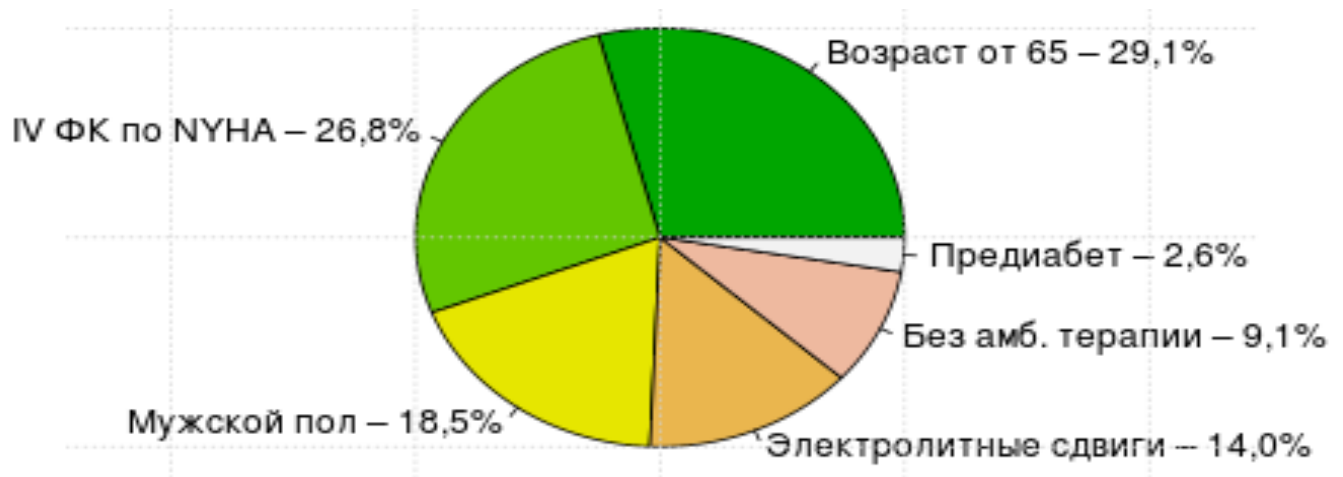


Рисунок 4 — Диаграмма структуры частоты встречаемости факторов риска развития и прогрессирования ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA

К сожалению, исследование вопроса об электролитных сдвигах при ОДХСН в отечественной литературе практически не представлены, что затрудняет интерполирование имеющихся данных зарубежных протоколов на российских пациентов.

В зарубежной литературе приводятся разносторонние данные о влиянии на прогноз генетики, образа жизни и общего физического состояния пациентов. Так, в противостоянии генетики и образа жизни именно образ жизни является независимым предиктором, а потому и более «тяжеловесным», согласно данным, полученным по результатам анализа проспективных когорт пациентов в исследованиях Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, $n = 7\,814$), Women's Genome Health Study (WGHS, $n = 21\,222$), Malmö Diet and Cancer Study (MDCS, $n = 22\,389$) и еще 4 260 пациентов из кросс-секционного исследования Biolmage Study [74].

При этом стоит отметить, что наличие однонуклеотидного неблагоприятного полиморфизма нивелировалось ведением благоприятного образа жизни, ставя таких пациентов по риску развития сердечно-сосудистых заболеваний в один ряд с людьми, имевшими благоприятные генетические аллели, но ведущих неблагоприятный образ жизни, согласно данным, полученным по результатам исследования ARIC. С другой стороны, у отдельно взятого человека может сложиться ощущение предрешенности в том случае, если он несет в себе не один, не два, а целый набор генов, ассоциирующихся с высоким риском [30].

По данным испанского исследования, само по себе снижение физической функции и немоть пациентов являлись ведущими причинами и независимыми предикторами неблагоприятного исхода пожилых пациентов [88]. Физическая реабилитация у немощных пациентов с ОДХСН должна способствовать снижению числа неблагоприятных исходов, по данным многоцентрового клинического исследования REHAB-HF (Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients trial) [99].

Среди российских пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, высоко приверженных к проводимой терапии не было выявлено вообще, а низкая приверженность и ее полное отсутствие регистрировались у 77,5 и 22,5% пациентов соответственно [6]. Так, постоянную диуретическую терапию на амбулаторном этапе не принимал никто, более того, зачастую пациенты принимали диуретическую терапию по-своему усмотрению (88%), и лишь 12% пациентов обращалось за медицинской помощью при появлении первых симптомов декомпенсации ХСН, таких как отеки и/или нарастание одышки [6].

В настоящей работе данные об отсутствии приверженности к лечению подтверждаются. Отсутствие амбулаторно принимаемой терапии кардиологического профиля имело место в 21,62% случаев у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Это невероятно, но факт, что мотивированность к лечению российских пациентов парадоксально возрастает по мере нарастания тяжести состояния, в то время как арсенал терапевтических мероприятий постепенно сокращается.

В результате эффективность лечения в «мотивированной» и «немотивированной» группах со стороны может показаться одинаковой. К примеру, не отличалась частота достижения целевого уровня гликированного гемоглобина в обеих группах больных, госпитализированных по поводу ОДХСН и имеющих коморбидный сахарный диабет [18].

Для пациентов со сниженной ФВЛЖ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, имеется сильная позитивная ассоциация между организацией медицинской помощи (дальнейшим направлением под наблюдение специалиста кардиолога) и снижением ранней, равно как и отдаленной смертности [52]. Так, даже приверженность к лечению у российских пациентов с ХСН сохраняется в случае проведения структурированного обучения в специальных школах, прогрессивно снижаясь во времени, при отсутствии интерактивности в проводимых занятиях [4].

Анализ дневников самоконтроля у пациентов с ХСН показал, что приверженность к лечению после обучения в школах составляет 90–98% вне зависимости от того, были ли занятия интерактивными; мотивированность возрастала со временем при наличии интерактивности проводимых занятий. Причем в интерактивной группе приверженность возрастала со временем, а без интерактивности опускалась до 80% уже к третьему месяцу, затем до 67 и 60% к концу полугодия и года соответственно. Достигаемые и позитивные в целом изменения в приверженности к лечению привели к снижению числа госпитализаций за год по сравнению с предыдущим годом у всех больных, обучавшихся в школах, на 31,8 и на 39,1% при проведении с ними интерактивных занятий [4].

4.5. Патофизиологический профиль пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности

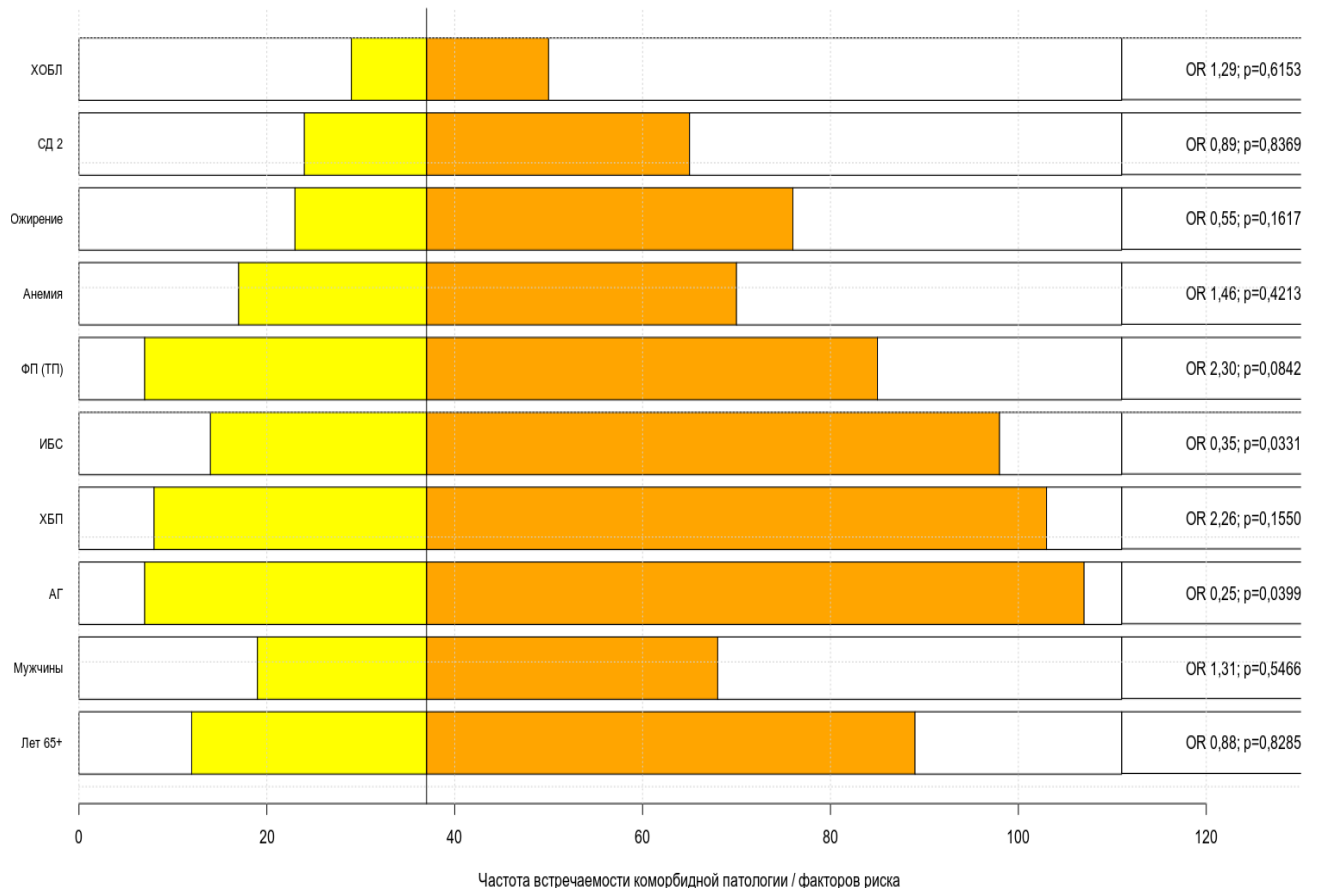
По данным российских пилотных исследований увеличение риска декомпенсации ХСН почти в равной степени ассоциировалось с такими факторами риска, как больший ФК по NYHA и исходно низкая ФВЛЖ [11]. С другой стороны, увеличение риска регоспитализации по причине декомпенсации ХСН возрастало:

- а) в 2,3 раза при ФВЛЖ < 45% [7],
- б) в 2,1 раза при наличии анемии [7],
- с) в 1,6 раза для пациентов в возрасте старше 70 лет [7],
- д) в 1,43 раза при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 80 уд. мин. [7],
- е) в 1,4 раза при наличии ХОБЛ в анамнезе [7].

Если же говорить об уже имеющихся в отношении гипонатриемии российских данных пилотного исследования Д.Ю. Щекочихина (2014) [21], отмечается более частая встречаемость сердечной астмы, выраженного отеочного синдрома (анасарки) у пациентов с ОДХСН и гипонатриемией, а также большее число сопутствующих заболеваний и более низкое значение СКФ. Автор связывает внутригоспитальную гипонатриемию с более ранней госпитализацией таких пациентов либо с отражением большего поражения канальцево-клубочковых транспортных систем при нефросклерозе, к сожалению, полностью абстрагируясь от ятрогенного влияния диуретической терапии, активно применяемой в условиях стационара.

В этой работе у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, было отмечено статистически значимое снижение частоты встречаемости АГ и ИБС (OR 0,25; 95% CI: 0,05–1,06 $p < 0,05$ и OR 0,35;

95% CI: 0,13–0,95, $p < 0,05$, для АГ и ИБС соответственно) по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия и калия при поступлении в стационар (данные приводятся на рисунке 5).



Обозначения слева направо: белый + желтый — пациенты группы 2.0 (водно-солевого дисбаланса) без предиктора и с предиктором неблагоприятного прогноза; оранжевый + белый — пациенты группы 1.0 (водно-солевого баланса) с предиктором и без предиктора неблагоприятного отдаленного прогноза. Используемые 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

Рисунок 5 — Диаграмма частоты встречаемости коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар

Гипокалиемиия, равно как и гиперкалиемиия ассоциируются с увеличением летальности у пациентов с ХСН [25], способствуя развитию сердечных аритмий и увеличению риска внезапной сердечной смерти [25; 43; 108]. Гипокалиемиия может ассоциироваться с факторами риска и осложнениями ХСН [116], увеличивая вероятность аритмий у пациентов с гипертрофией левого желудочка, ишемией и ХСН [106].

По данным литературы, факторы риска и коморбидные заболевания, предрасполагающие к развитию гиперкалиемиии, у пациентов с ХСН включают возраст старше 65 лет, ХБП, сахарный диабет 2-го типа [32; 80]. Среди очень редких причин возникновения гипокалиемиии — внутриклеточное перераспределение калия вне состояния алкалоза, гиперинсулинемии и гиперкатехолемиии [81].

4.6. Предикторное влияние нарушений водно-солевого гомеостаза выявляемых при поступлении пациентов в стационар

Прогноз после эпизода ОДХСН остается крайне неблагоприятным, по существующим на сегодняшний день представлениям это объясняется комплексным полиорганным повреждением [14]. Причем для пациентов старшей возрастной группы (от 65 лет) уровень госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН превышает 80% среди всех других причин [49]. Британские национальные рекомендации NICE предполагают, что все пациенты с ОДХСН (острой сердечной недостаточностью) должны как можно раньше попадать под наблюдение команды специалистов по сердечной недостаточности [51].

Так, из 14 374 пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, с периодом наблюдения $1,7 \pm 1,4$ года (22 776 человеко лет в общей сложности), при проведении многофакторного регрессионного анализа с поправкой на ХБП и хронические болезни легких было выявлено возрастание относительного риска

летальности в 1,6 и 1,2 раза, соответственно (HR 1,6; 95% CI: 1,5–1,6 и HR 1,2; 95% CI: 1,1–1,3) [107].

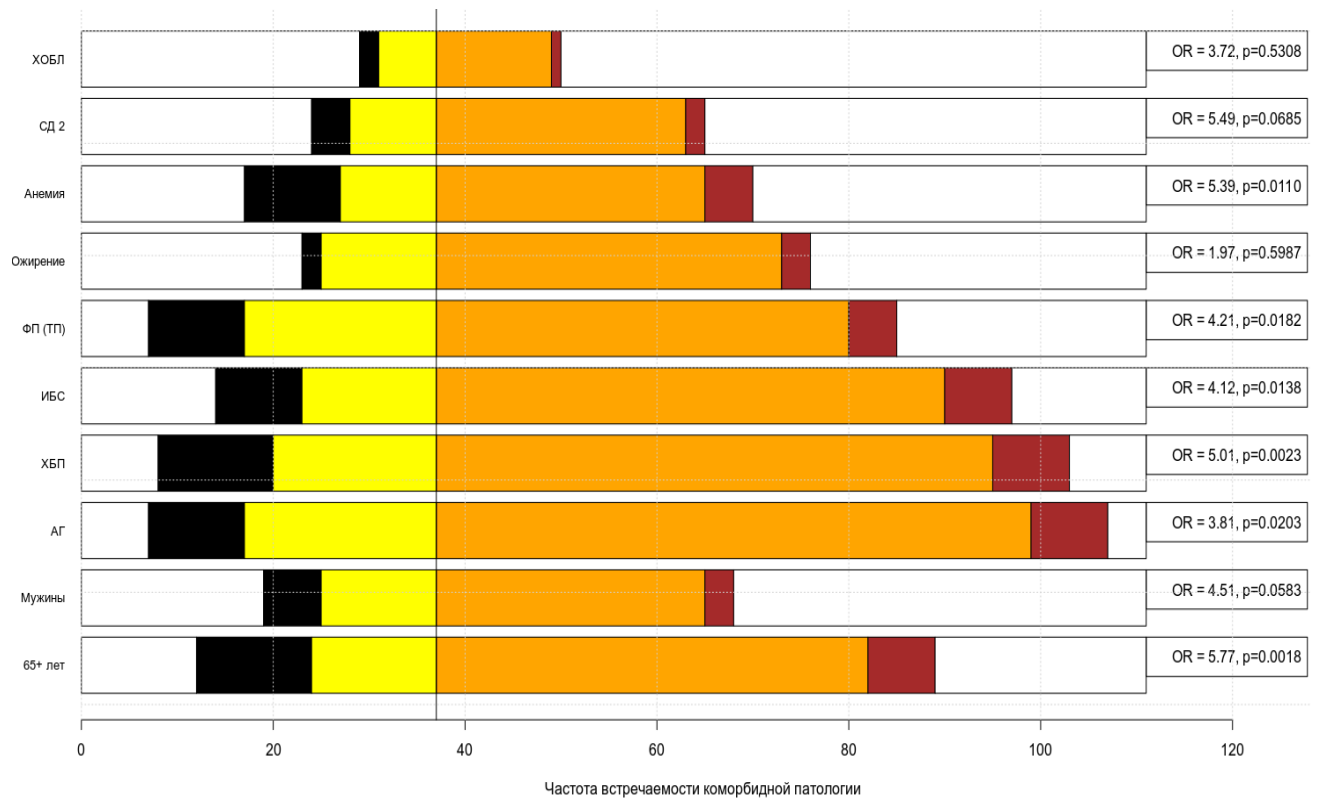
Число регоспитализаций российских пациентов по поводу ОДХСН достигает к концу года наблюдения от 69 [2] до 89% [7]. Так, лишь четверть пациентов (а именно 25%) имело всего одну госпитализацию, тогда как у 64% пациентов было по две госпитализации (для 36%), по три (для 20%) и более трех госпитализаций (для 8% пациентов) [7].

У российских пациентов, умерших после эпизода ОДХСН, превалировала распространенность коморбидной патологии: 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. Причем такие клинические характеристики, как экстренность поступления (IV ФК по NYHA), снижение систолического артериального давления при поступлении ниже 110 мм рт. ст., СКФ ниже 50 мл/мин/1,73м², проявили себя независимыми предикторами неблагоприятного прогноза и способствовали возрастанию риска госпитальной летальности от всех причин в 2,7; 2,4 и 1,5 раза при наличии коморбидных ХОБЛ, пневмонии и анемии соответственно (в отличие от параметров эхо-кардиографии, не отличавшихся у умерших и выживших пациентов) [8].

В настоящей работе анализ годичной летальности пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар ставит в один ряд по риску годичной летальности возраст старше 65 лет, АГ, ХБП, ИБС, мерцательную аритмию (ФП или ТП) и анемию. Статистически значимо ассоциировались с возрастанием отношения шансов годичной летальности следующие факторы риска и коморбидные патологии:

- а) возраст от 65 лет и старше в 5,77 раза (OR 5,77; 95% CI: 1,70–21,32; $p = 0,0018$),
- б) АГ в 3,81 раза (OR 3,81; 95% CI: 1,18–12,85; $p = 0,0203$),
- в) ХБП в 5,01 раза (OR 5,01; 95% CI: 1,59–16,75; $p = 0,0023$),
- г) ИБС в 4,12 раза (OR 4,12; 95% CI: 1,19–15,10; $p = 0,0138$),

- е) ФП или ТП в 4,21 раза (OR 4,21; 95% CI: 1,13–17,89; $p = 0,0182$),
 ф) анемия в 5,39 раза (OR 5,39; 95% CI: 1,30–25,57; $p = 0,0110$), данные приводятся на рисунке 6.



Обозначения слева направо: белый + черный + желтый — пациенты группы 2.0 (водно-солевого дисбаланса) без предиктора, умершие в течение года с предиктором и живые в течение года с предиктором неблагоприятного прогноза; оранжевый + коричневый + белый — 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

Рисунок 6 — График годичной летальности у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом данных водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар

Если же говорить о декомпенсированных пациентах с ХСН, то, по данным литературы, гипонатриемия при поступлении в стационар является наиболее частым электролитным сдвигом [21; 57], что полностью согласуется с полученными результатами этой диссертационной работы и имеющимися литературными данными.

Американские авторы A. Amin и S. Deitelzweig [27] при ретроспективном анализе данных 57 710 пациентов, включенных в Premier Hospital Database, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, показали на большой выборке пациентов, что у пациентов с гипонатриемией ($n = 28\,855$) увеличивалось время потребности в интенсивной терапии на 13,7% и сроки госпитализации на 21,5%, и как следствие возрастал уровень госпитальных затрат на лечение на 25,6% по сравнению с пациентами с нормальным уровнем натрия сыворотки крови. Более того, у пациентов с гипонатриемией возрастала и частота 30-дневной регоспитализации на 19% (по любому поводу: 25,3% vs 22,2% — OR 1,19; CI: 1,14–1,24; $p < 0,001$); и пятикратно (связанные с гипонатриемией; 21,4% vs 5,0% — OR 5,10; CI: 4,77–5,46; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия сыворотки крови.

По данным мета-анализа MAGGIC [101], включавшего в общей сложности 14 776 пациентов с ХСН, низкий уровень натрия (ниже 140 ммоль/л) являлся предиктором общей смертности вне зависимости от ФВЛЖ.

Можно предположить, что снижение частоты встречаемости гипокалиемии среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA, скорее связана с принимаемой терапией в виде антагонистов минералокортикоидных рецепторов и ингибиторов АПФ, которые за счет снижения почечного влияния альдостерона способствуют снижению скорости замены ионов калия на сберегаемый натрий в дистальных трубчатках нефронов [102]. Это же справедливо и в отношении колебаний уровня калия, широко распространенных среди пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, тем более, что такие пациенты склонны к росту уровня калия за время отдельно взятой госпитализации [114].

1. По данным (Salah K. et al., 2015) [102], снижение уровня калия у пациентов с ОДХСН являлось независимым предиктором полугодовой летальности.
2. По данным (Tromp J. et al., 2017) [114], уровень сывороточного калия ассоциировался с трехлетней общей смертностью при выполнении монофакторного регрессионного анализа.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные согласованно свидетельствуют, что нарушения водно-солевого гомеостаза у тяжелых пациентов являются предикторами неблагоприятного прогноза.

4.7. Триггерное влияние амбулаторно принимаемой терапии в патогенезе развития нарушений водно-солевого гомеостаза

Использование в лечении диуретиков лежит в основе схем для ведения пациентов с ХСН и перегрузкой сердца объемом циркулирующей крови [54]. Более того, у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, в 90% случаев применяется внутривенное введение петлевых диуретиков [53]. Регуляция водно-солевого гомеостаза непосредственно зависит от функции почек [33] как органа мишени для альдостерона с одной стороны и для мочегонных препаратов — с другой. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов предотвращают провоспалительный и профибротический эффект альдостерона, вытесняя его непосредственно из минералокортикоидных рецепторов сердца [69].

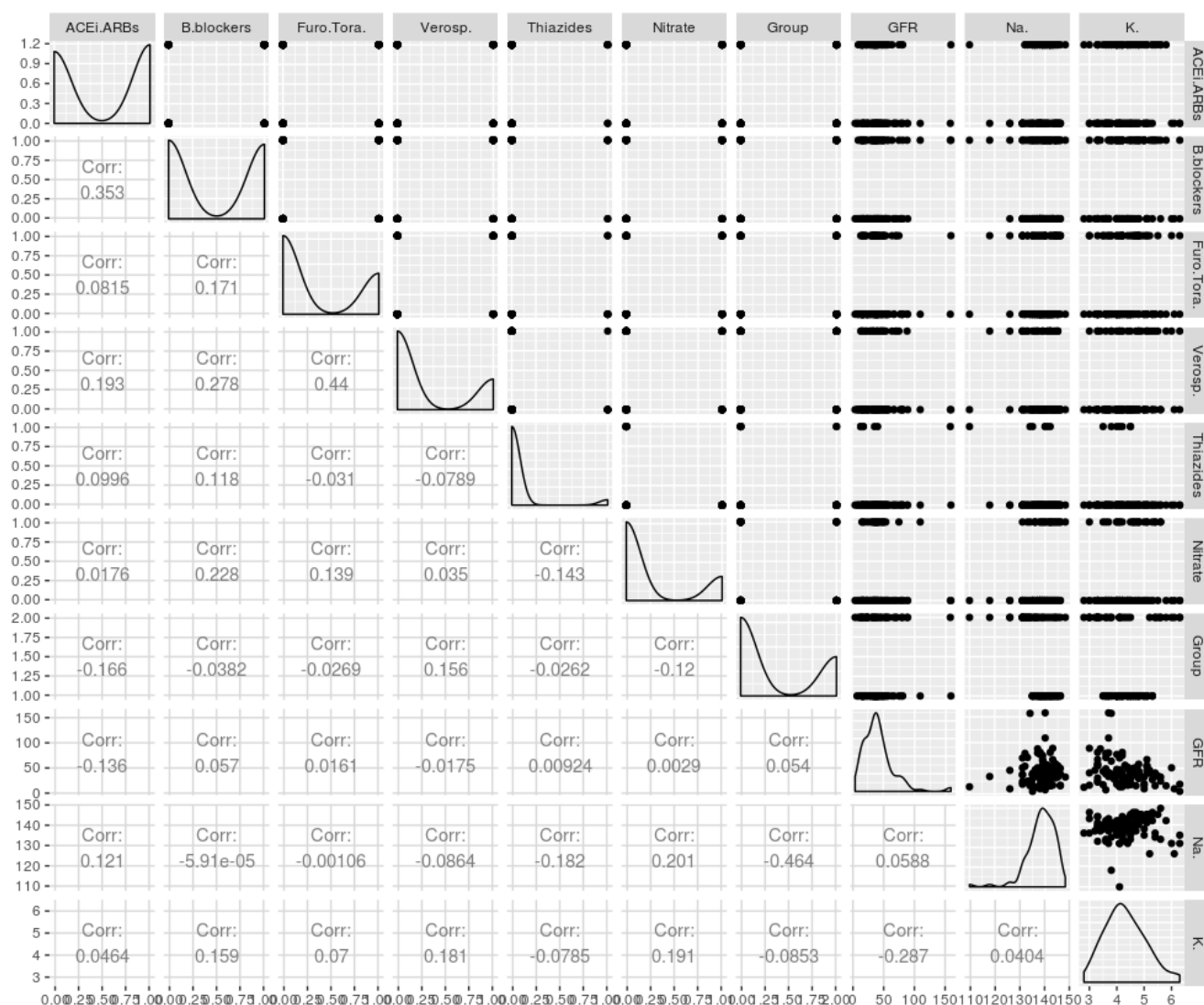
Патогенетически транзиторное снижение почечной функции и непосредственно почечное повреждение неизбежно способствуют повышению уровня калия, нивелируемое до поры до времени принимаемыми петлевыми и/или тиазидными диуретиками [102]. Однако стоит отметить, что предпочтительнее будет выбор, сделанный в пользу препарата Торасемида, который по сравнению с Фуросемидом способствует меньшей активации РААС и опосредует меньшее выведение калия из организма [89].

По данным проспективного многоцентрового исследования GREAT со 15 954 пациентами, госпитализированными по поводу острой сердечной недостаточности [84], между терапией, назначенной на постоянный прием, и гиперкалиемией ($> 4,5$ ммоль/л) при поступлении в стационар была выявлена статистически значимая ассоциация. Причем и гипо- и гиперкалиемия характеризовалась возрастанием относительного риска 90-дневной летальности в 1,5 и 1,2 раза соответственно (HR 1,46; CI: 1,34–1,58; HR 1,22; CI: 1,06–1,40). Стоит отметить, что при проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимая ассоциация была выявлена только между гиперкалиемией и летальностью (HR 1,03; CI: 1,02–1,04), а взаимосвязь между приемом β -блокаторов и гиперкалиемией отсутствовала [84].

Колебаниям уровня калия способствует и то, что пациенты с ХСН регулярно получают препараты, которые способствуют снижению плазменной концентрации калия (петлевые и тиазидные диуретики) или же наоборот способствуют ее повышению, как например β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов АПФ и антагонисты альдостерона [102].

Патогенетически основные причины истощения запасов калия и магния у пациентов с застойной ХСН — это результат компенсаторной активации РААС и СНС систем, терапии Дигоксином, а также петлевыми и тиазидными диуретиками [116]. Это происходит за счет того, что Дигоксин напрямую ограничивает канальцевую реабсорбцию магния, способствуя его выведению [106]. Гипокалиемия ассоциируется с потенцированием дигиталисных аритмий [116] за счет ускорения деполяризации, повышения автоматизма и удлинения потенциала действия кардиомиоцита [117].

Однако непосредственно в этой работе 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. Данные приводятся на рисунке 7.



Аббревиатуры: ACEi.ARBs — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (антагонисты рецепторов ангиотензина II), B.blockers — β -блокаторы, Corr — корреляционный коэффициент Кендалла, Furo.Tora. — Фуросемид (Торасемид), GFR — скорость клубочковой фильтрации, Group — группа водно-солевого гомеостаза (1 для группы баланса, 2 для группы дисбаланса), K^+ — сывороточный калий, Na^+ — сывороточный натрий, Nitrate — нитраты, Thiazides — тиазидные диуретики, Verosp — Верошпирон

Примечание: по вертикали и горизонтали обозначены шкалы вариационных значений.

Рисунок 7 — Матрица корреляционного анализа и диаграмм рассеяния СКФ и водно-солевого гомеостаза в зависимости от анамнестических данных об амбулаторно принимаемой терапии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA

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 [21]. 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.

Магний увеличивает сродство сердечных гликозидов к рецептору, поэтому низкие концентрации магния и калия повышают токсичность сердечных гликозидов, в то время как повышенные уровни магния, напротив, снижают аритмогенность сердечных гликозидов, не влияя на максимально развиваемое напряжение [106]. Поэтому при восполнении запасов калия нужно постараться восполнить и комплементарный магниевый дефицит, а в терапии первой линии при дигиталисной интоксикации должны быть препараты калия и магния [116]. При лечении застойной ХСН необходимо учитывать возможность предотвратить истощение запасов электролитов [106].

При этом стоит избегать быстрой коррекции нарушений водно-солевого гомеостаза у женщин, так как быстрая коррекция гипонатриемии у пожилых женщин или пациентов с сопутствующей гипокалиемией ассоциируется с последующими неврологическими осложнениями [54]. Хотя при коррекции хронической гипонатриемии в принципе не рекомендуется превышать скорость 8 мЭкв/л в сутки (что соответствует 8 ммоль/л в сутки [82]) для предупреждения развития синдрома осмотической демиелинизации — неврологического осложнения, обусловленного тяжелым повреждением миелиновых оболочек, вследствие быстрого роста сывороточного уровня натрия сыворотки крови [54].

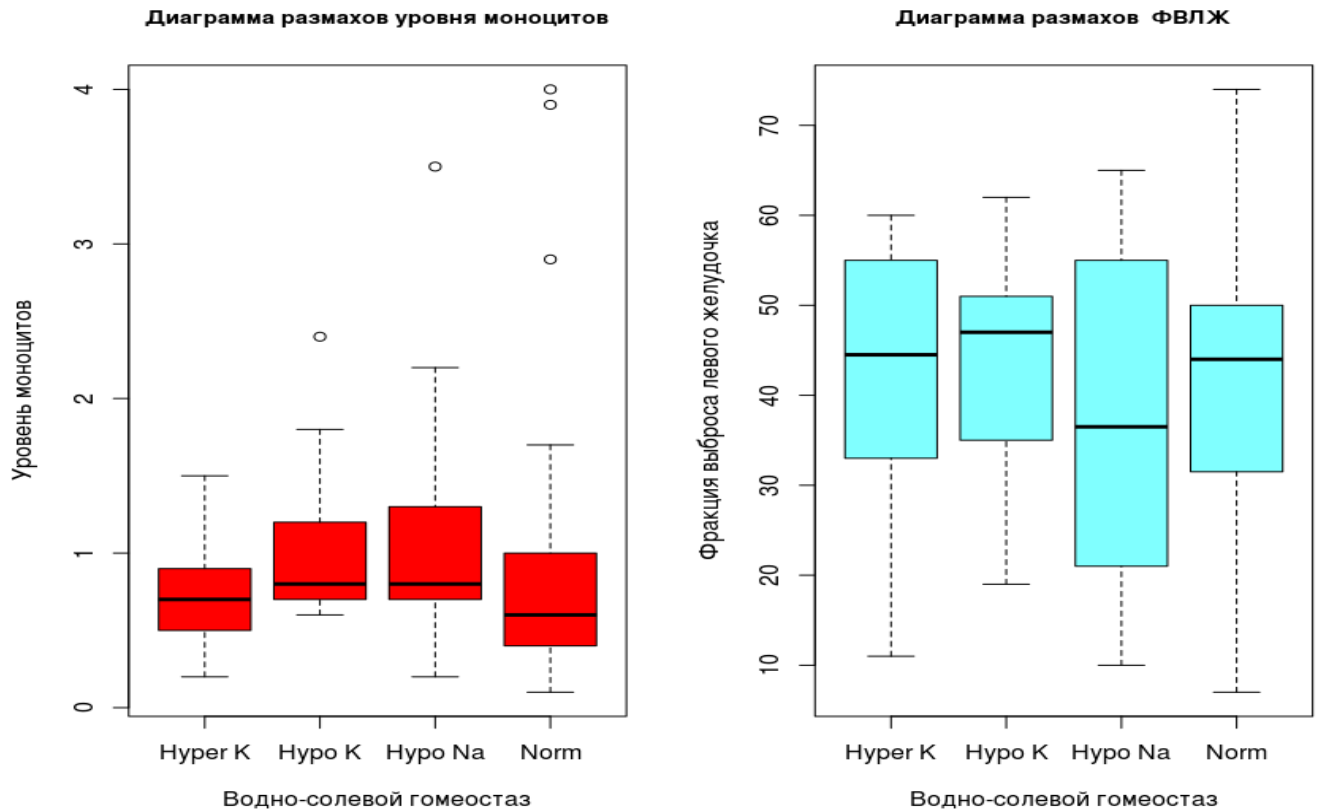
4.8. Анализ предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности

С точки зрения выраженности оксидантного стресса у пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН, у 149 пациентов с ФВЛЖ < 50% уровень мочевой кислоты не достиг статистически значимого снижения за 60 дней наблюдения — в отличие от статистически значимого снижения уровня NT-proBNP и цистеина C, по данным проспективного, рандомизированного и двойного слепого исследования DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) [37].

Так, гипонатриемия независимо коррелирует с бóльшим ФК по NYHA [46], с гипертензией легочной артерии и более низким диастолическим давлением [57], ассоциируясь при этом со статистически значимым двукратным увеличением риска смерти [54; 46]. Тем временем гипонатриемия, как и гипернатриемия при ХСН, несут нежелательное влияние, являясь индикатором значительно более скомпрометированного прогноза вне зависимости от ФВЛЖ [46; 54; 57; 65]. Вполне возможно, это связано с особо специфическим неблагоприятным патофизиологическим профилем, проявляющимся в подчеркнуто большей активации нейрогормональных систем [46; 54; 57].

В настоящей работе было выявлено статистически значимое увеличение уровня моноцитов и ЛДГ у пациентов, госпитализированных с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, возможно, связанное с повреждением миокарда у пациентов с декомпенсацией ХСН, которое было документально зафиксированным в силу сравнительно более длительного периода полувыведения ЛДГ из сыворотки крови по сравнению с КФК-МВ, за это время возвращающимся к норме.

На рисунке 8 представлена диаграмма размахов распределения уровня моноцитов и ФВЛЖ в этой работе, для подгрупп пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA.



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

Рисунок 8 — Диаграмма размахов распределения уровня моноцитов и ФВЛЖ у подгрупп пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA

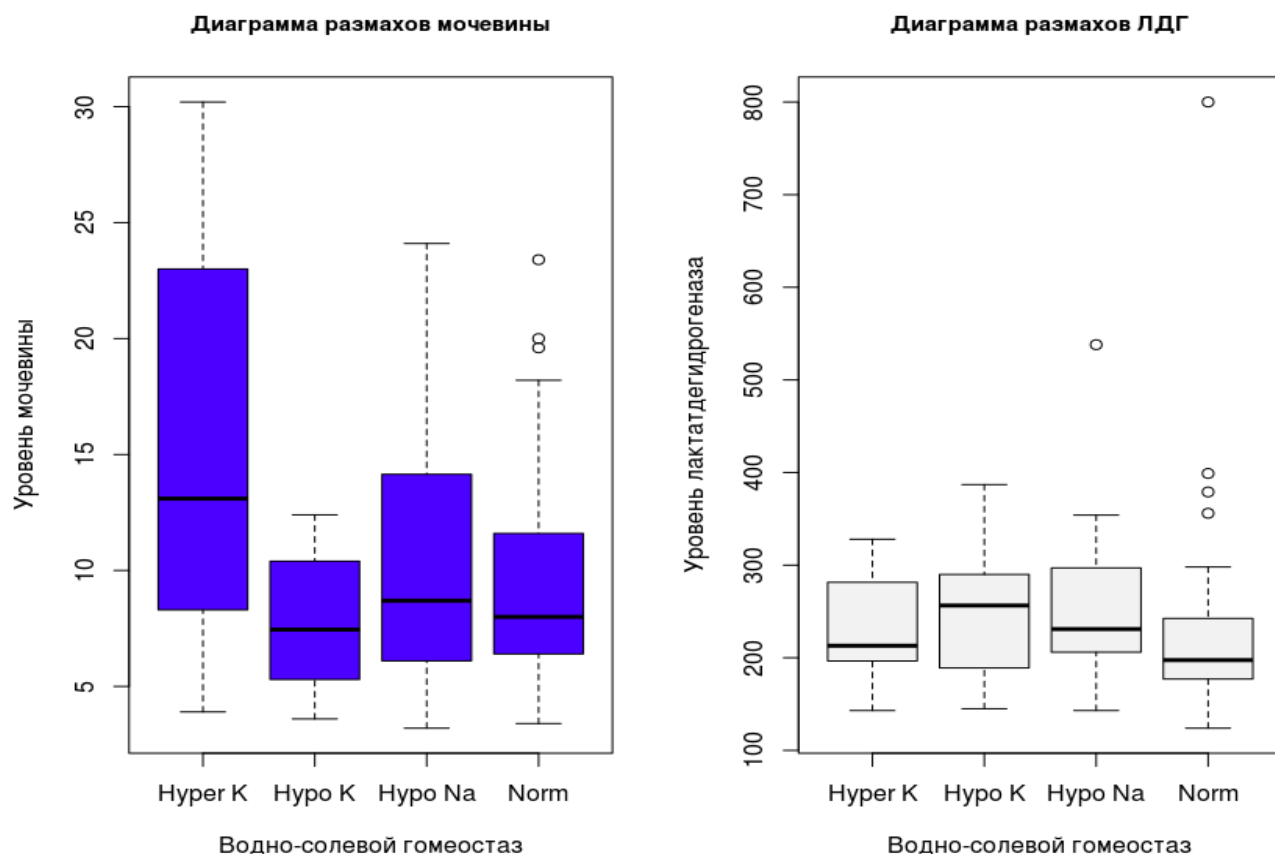
Было отмечено отсутствие достоверных различий между исходными значениями уровня креатинина крови и СКФ среди российских пациентов, госпитализированных по поводу ОДХСН и гипонатриемией, при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень натрия сыворотки крови [21]. Среди плюсов данного исследования стоит отметить, что в

него входили пациенты с низким значением СКФ и сахарным диабетом, для которых проводилась коррекция расчетных показателей уровня натрия с учетом влияния гипергликемии на перемещение натрия из клеток во внеклеточную жидкость (со ссылкой на данные литературы — статистически анализируемые значения уровня натрия были увеличены на 2 ммоль/л при повышении концентрации глюкозы на каждые 5,55 ммоль/л при уровне глюкозы свыше 5,55 ммоль/л). Однако такая оговорка ставит под сомнение сопоставимость полученных результатов с иностранными данными.

Абсолютное число моноцитов (CD14⁺⁺/CD16⁻ и CD14⁺⁺/CD16⁺, на которые приходится 83–85% и 4–5% процентов подмножества, соответственно) значительно повышалось у пациентов с острой сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами со стабильным течением ХСН, стенокардией напряжения и здоровыми субъектами. Моноцитно-тромбоцитные сгустки встречались значительно чаще у пациентов с острой сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами с ХСН и здоровыми субъектами, при этом оставаясь в пределах статистической погрешности у пациентов с острой сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами, имевшими ИБС [124].

Моноциты (CD14⁺⁺/CD16⁻) 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 моноциты (CD14⁺⁺/CD16⁻) положительно коррелируют с сывороточным уровнем ферментов ЛДГ, КФК и КФК-МВ, что указывает на возможность рассматривать провоспалительную роль моноцитов как пусковой провоцирующий фактор при остром повреждении миокарда [124].

На рисунке 9 представлена диаграмма размахов распределения уровня мочевины и ЛДГ в этой работе для подгрупп пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA.



Используемые обозначения: Hyper K — гиперкалиемическая подгруппа, Hypo K — гипокалиемическая подгруппа, Hypo Na — гипонатриемическая подгруппа,

Norm — группа водно-солевого баланса при поступлении в стационар

Рисунок 9 — Диаграмма размахов распределения уровня мочевины и ЛДГ у подгрупп пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA

При повреждении миокардиальных клеток в следствии миоцитолиза в случаях, когда общая активность ЛДГ нормальна, можно выявить преобладание соотношения $ЛДГ_1 > ЛДГ_2$ концентрации изофермента в течение 24–72 часов от начала появления боли [120]. В частности, 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 $ЛДГ_1$ с дальнейшим прогрессированием повреждения миокарда [123].

Кроме того, гипоксия может приводить к увеличенному образованию свободнорадикальных форм кислорода, что также вредит сердечной мышце. Известно, что свободные радикалы кислорода могут приводить к окислению ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран, инактивации внутриклеточных ферментов и разрыву клеточной мембраны, вызывая серьезные повреждения тканей и клеток [123].

4.9. Летальность у пациентов с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Электролитный дисбаланс известен как распространенное и потенциально летальное осложнение для пациентов с ХСН [50; 106].

В качестве стратификационной модели с сильными и независимыми факторами риска британскими авторами T.J. Collier et al. 2013 [42] предлагается использовать многофакторную регрессионную модель, включавшую в себя пол, возраст, гемоглобин, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в анамнезе, операции в условиях искусственного кровообращения в анамнезе, ИМТ, СКФ, ЧСС, по данным ретроспективного анализа неблагоприятных исходов (смерть и/или регоспитализация) в течение 90 дней у 4 133 пациентов с ФВЛЖ < 40%, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН из исследования EVEREST.

По данным литературы, гипонатриемия известна как предиктор краткосрочной и отдаленной заболеваемости и смертности среди пациентов с ХСН вне зависимости от ФВЛЖ [65]. Регрессионный анализ с поправкой на пол, возраст и индекс коморбидности у российских пациентов с гипонатриемией при поступлении в стационар выявил статистически значимое увеличение риска летального исхода в 7,8 раза [21].

Нарушение гомеостаза калия у пациентов с ХСН ассоциируются с U-образной ассоциацией между уровнем калия, с одной стороны, и риском смерти [95] и ухудшением исхода, с другой [68; 73].

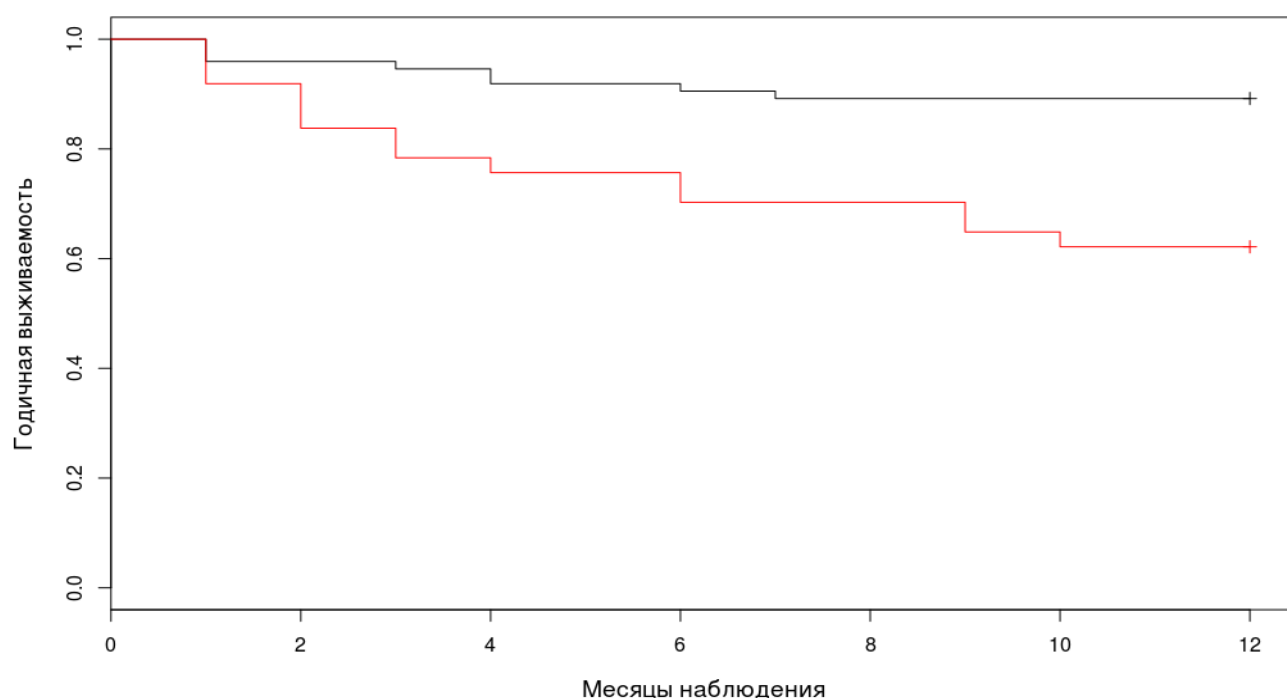
По данным литературы, гипокалиемия чаще встречается на ранних стадиях застойной ХСН, когда почечная функция еще сохранна [108], тогда как со временем при параллельном снижении почечной и сердечной функции риск гиперкалиемии значительно возрастает [43; 80; 108]. В свою очередь гиперкалиемия ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом [122], являясь потенциально жизнеугрожающим состоянием, к которому склонны пациенты с ХСН [32].

Гиперкалиемия характерна при лейкозе, тромбоцитозе и гемолизе (при уровне сывороточного гемоглобина выше 1,5 г/дл) [98], имеющиеся литературные данные сообщают об ассоциации между уровнем натрия сыворотки крови и уровнем лимфоцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности [40]. Однако здесь появляются и свои плюсы, так как пациенты с более высокой сывороточной концентрацией калия имеют более выраженный ответ на проводимую диуретическую терапию, возможно, благодаря тому, что диуретический ответ сложнее, чем предполагалось ранее, и зависит не только от функции почек как таковой [114].

В итоге получается, что поддерживающийся во времени электролитный дисбаланс у пациентов с ХСН является грозным осложнением, а мониторинг электролитов крови приобретает бóльшую значимость [57] и новый смысл.

В настоящей работе у пациентов с нарушением водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, было отмечено снижение годичной летальности, ассоциирующееся с электролитными сдвигами при поступлении в стационар, по сравнению с пациентами, имевшими исходно нормальные уровни натрия и калия.

Расхождение кривых Каплана—Мейера для пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар представлено на рисунке 10.



Обозначения: красная линия — кривая выживаемости в группе 1.0 с нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар, черная линия — кривая выживаемости в контрольной группе 2.0

Рисунок 10 — Расхождение кривых Каплана—Мейера в зависимости от наличия нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные зарубежной литературы противоречивы; требуется подтверждение их актуальности для популяции российских пациентов. Данный подход поможет оптимизировать тактику ведения больных с опорой на данные доказательной медицины.

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе была выявлена, изучена и оценена ассоциация между годичной летальностью и нарушениями водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA. Было оценено и изучено предикторное влияние на отдаленный годичный прогноз гипонатриемии, гипо- и гиперкалиемии при поступлении в стационар пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.

Статистически доказана возможность интерполирования результатов предикторной роли нарушений водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар пациентов на популяцию российских пациентов с декомпенсацией ХСН. Однако с точки зрения доказательной медицины для перехода от предположений к фактам рекомендуется дождаться подтверждения результатов этого пилотного исследования в больших двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных протоколах.

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 при поступлении пациентов в стационар, корректируя их уровень в динамике на стационарном этапе лечения.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АДГ	— антидиуретический гормон
АПФ	— ангиотензин превращающий фермент
АТФ-аза	— аденозинтрифосфатаза
ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ	— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы
ВМА	— Всемирной медицинской ассоциации
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ИМТ	— индекс массы тела
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ОДХСН	— острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОРАКУЛ-РФ	— Первое ОткРытое исследование синдрома острой деКомпенсации хронической сердечной недостаточности и сопУтствующих заболЕваний в Российской Федерации
ОССН	— Общество специалистов по сердечной недостаточности
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО	— Российское кардиологическое общество
РЭТРО-СН	— Регистр Эноксапарина по профилактике венозных ТРОмбозмболических осложнений при Сердечной Недостаточности

РНМОТ	— Российское научное медицинское общество терапевтов
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СНС	— симпатическая нервная система
США	— Соединенные Штаты Америки
ТП	— трепетание предсердий
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
ФП	— фибрилляция предсердий
ХБП	— хроническая болезнь почек
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография
ЭПОХА-ХСН	— Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России
ЭПОХА-О-ХСН	— Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости)
ADHERE	— Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ARIC	— Atherosclerosis Risk in Communities

ATTEND	— Acute Decompensated Heart Failure Syndromes
CI	— confidence interval (доверительный интервал)
CKD-EPI	— Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COACH	— Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling Failure
DIG trial	— Digitalis Investigation Group
DOSE	— Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure
EHFS II	— EuroHeart Failure Survey II
ESCAPE	— Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness
ESC-HF Pilot	— EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey
EVEREST	— Efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan
HR	— Hazard ratio (относительный риск)
EFSIS	— Heart Failure Survey in Israel
GREAT	— Global Research on Acute Conditions Team
IBM	— International Business Machines
IN-CHF database	— Italian Network on Congestive Heart Failure
INH Registry	— Würzburg Interdisciplinary Network for Heart Failure
IQR	— interquartile range (интерквартильный интервал)
KDIGO	— Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MAGGIC	— Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MDCS	— Malmö Diet and Cancer Study
NT-proBNP	— предшественник натрийуретического пептида

NRD	— Utilization Project's National Readmission Data
NYHA	— New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов)
OR	— odds ratio (отношение шансов)
OPTIME-CHF	— Outcomes of a prospective trial of intravenous Milrinone for exacerbations of chronic heart failure
OPTIMIZE-HF	— Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure
PROTECT	— Patients Hospitalized with acute heart failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal FuncTion
REHAB-HF	— Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients
ROSE-AHF	— Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure trial
RR	— risk ratio (отношение рисков)
SD	— standard deviation (стандартное отклонение)
WGHS	— Women's Genome Health Study

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдошина, С. В. Острый кардиоренальный синдром: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение / С. В. Авдошина, М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия — 2013. — Т. 22(4). — С. 11–17.
2. Арутюнов, А. Г. Ингибиторы АПФ при ХСН: обоснованность терапии при смене ее целей / А. Г. Арутюнов // Трудный пациент. — 2014. — Т. 12(5). — С. 31–35.
3. Арутюнов, А. Г. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Кардиология — 2015. — Т. 55(5). — С. 12–21.
4. Арутюнов, Г. П. Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Г. П. Арутюнов, А. В. Евзерикина, А. К. Рылова, В. И. Лобзева // Cardiosоматика. — 2013. — Т. 4(1). — С. 55–62.
5. Беловол, А. Н. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа / А. Н. Беловол, С. А. Крапивко, П. П. Кравчун // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 4(30). — С. 35–39.
6. Бердников, С. В. Особенности амбулаторного лечения и самоконтроля пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / С. В. Бердников, В. И. Вишневский, О. А. Бердникова // Ученые записки орловского государственного университета. — 2012. — №3. — С. 175–177.

7. Борисова, М. В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: частота и факторы риска повторных госпитализаций [Электронный ресурс] / М. В. Борисова // Медицина и образование в Сибири. — 2013. — №2. — Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=979>.
8. Борисова, М. В. Факторы риска госпитальной летальности при острой декомпенсации сердечной недостаточности [Электронный ресурс] / М. В. Борисова // Медицина и образование в Сибири. — 2012. — №6. — Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=860>.
9. ГОСТ Р 52379–2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика. — М. : Стандартинформ, 2006. — 39 с.
10. Дзяк, Г. В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г. В. Дзяк, П. А. Каплан // Почки — 2012. — №1. — С. 9–18.
11. Кобалава, Ж. Д. Пути оптимизации антикоагулянтной профилактики венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: результаты российского регистра РЭТРО-СН / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, Н. Х. Багманова, И. В. Шевченко // Русский медицинский журнал. — 2013. — №12. — С. 593–600.
12. Косицина, И. В. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности / И. В. Косицина, С. Н. Терещенко, Т. Н. Ускач [и др.] // Кардиологический вестник. — 2014. — Т. 9(2). — С. 68–74.
13. Ларина, В. Н. Факторы, влияющие на декомпенсацию хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, Е. А. Вартамян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — Т. 9(1). — С. 15–24.
14. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Утверждены конференцией ОССН

- 15 декабря 2009 года / Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций // Журнал сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, №1(57). — С. 3–62.
15. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года / Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, №7(81). — С. 379–472.
 16. Моисеев, В. С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций // Российский кардиологический журнал. — 2014. — Т. 8(112). — С. 7–37.
 17. Овчаров, В. К. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр : в 3 т. / Под редакцией В. К. Овчаров., М. В. Максимова (в переводе). — М. : Медицина, 2003. — 1 т (1 ч).
 18. Стронгин, Л. Г. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Л. Г. Стронгин, И. Г. Починка, М. С. Коньшева, Е. П. Морозова // Сахарный диабет. — 2012. — №2. — С. 17–21.
 19. Торшин, И. Ю. Молекулярные функции магний-зависимых белков миокарда указывают на перспективы кардиологического применения препаратов на основе оротата магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Фарматека — 2016. — № 9(322). — С. 54–58.
 20. 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.

21. Щекочихин, Д. Ю. Прогностическое значение догоспитальной и внутригоспитальной гипонатриемии при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Д. Ю. Щекочихин, Ф. Ю. Копылов, Н. Л. Козловская, А. Л. Сыркин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10(6). — С. 640–645.
22. Abraham, W. T. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / W. T. Abraham, K. F. Adams, G. C. Fonarow [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2005. — Vol. 46(1). — P. 57–64.
23. Abraham, W. T. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) / W. T. Abraham, G. C. Fonarow, N. M. Albert [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2008. — Vol. 52(5). — P. 347–356.
24. Ahmed, M. I. Mild hyperkalemia and outcomes in chronic heart failure: a propensity matched study / M. I. Ahmed, O. J. Ekundayo, M. Mujib [et al.] // Int J Cardiol. — 2010. — Vol. 144(3). — P. 383–388.
25. Aldahl, M. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients / M. Aldahl, A. C. Jensen, L. Davidsen [et al.] // Eur Heart J. — 2017. — Vol. 38(38). — P. 2890–2896.
26. Al-Naher, A. Renal function monitoring in heart failure — what is the optimal frequency? A narrative review / A. Al-Naher, D. Wright, M. A. J. Devonald, M. Pirmohamed // Br J Clin Pharmacol. — 2018. — Vol. 84(1). — P. 5–17.
27. Amin, A. Healthcare resource burden associated with hyponatremia among patients hospitalized for heart failure in the US / A. Amin, S. Deitelzweig, R. Christian [et al.] // J Med Econ. — 2013. — Vol. 16(3). — P. 415–420.

28. Angkananard, T. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis / T. Angkananard, T. Anothaisintawee, S. Eursiriwan [et al.] // *Medicine* (Baltimore). — 2016. — Vol. 95(50). — P. e5406.
29. Arora, S. Etiologies, trends, and predictors of 30-day readmission in patients with heart failure / S. Arora, P. Patel, S. Lahewala [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(5). — P. 760–769.
30. Arsenault, B. J. Cardiovascular disease prevention: lifestyle attenuation of genetic risk / B. J. Arsenault, J. P. Després // *Nat Rev Cardiol.* — 2017. — Vol. 14(4). — P. 187–188.
31. Azzam, Z. S. Involvement of cytokines in the pathogenesis of salt and water imbalance in congestive heart failure [Electronic resource] / Z. S. Azzam, S. Kinaneh, F. Bahouth [et al.] // *Front Immunol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 716. — doi:10.3389/fimmu.2017.00716
32. Bakris, G. L. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease. The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial / G. L. Bakris, B. Pitt, M. R. Weir [et al.] // *JAMA.* — 2015. — Vol. 314(2). — P. 151–161.
33. Balcı, A. K. General characteristics of patients with electrolyte imbalance admitted to emergency department / A. K. Balcı, O. Koksall, A. Kose [et al.] // *World J Emerg Med.* — 2013. — Vol. 4(2). — P. 113–116.
34. Baldasseroni, S. Relation between serum sodium levels and prognosis in outpatients with chronic heart failure: neutral effect of treatment with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: data from the Italian network on congestive heart failure (*IN-CHF* database) / S. Baldasseroni, R. Urso, F. Orso [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* — 2011. — Vol. 12(10). — P. 723–731.

35. Basoor, A. Decreased readmissions and improved quality of care with the use of an inexpensive checklist in heart failure / A. Basoor, N. C. Doshi, J. F. Cotant [et al.] // *Congest Heart Fail.* — 2013. — Vol. 19(4). — P. 200–206.
36. Bielecka-Dabrowa, A. The meaning of hypokalemia in heart failure / A. Bielecka-Dabrowa, D. P. Mikhailidis, L. Jones [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2012. — Vol. 158(1). — P. 12–17.
37. Bishu, K. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction / K. Bishu, A. Deswal, H. H. Chen [et al.] // *Am Heart J.* — 2012. — Vol. 164(5). — P. 763–770.e3.
38. Brown, D. A. Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure / D. A. Brown, J. B. Perry, M. E. Allen [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* — 2017. — Vol. 14(4). — P. 238–250.
39. Camm, A. J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J.* — 2010. — Vol. 31(19). — P. 2369–2429.
40. Carubelli, V. Prognostic value of the absolute lymphocyte count in patients admitted for acute heart failure / V. Carubelli, I. Bonadei, A. I. Castrini [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* — 2017. — Vol. 18(11). — P. 859–865.
41. Chaitman, M. Potassium-binding agents for the clinical management of hyperkalemia / M. Chaitman, D. Dixit, M. B. Bridgeman // *P T.* — 2016. — Vol. 41(1). — P. 43–50.
42. Collier, T. J. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial / T. J. Collier, S. J. Pocock, J. J. McMurray [et al.] // *Eur Heart J.* — 2013. — Vol. 34(36). — P. 2823–2829.

43. Collins, A. J. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes / A. J. Collins, B. Pitt, N. Reaven [et al.] // *Am J Nephrol.* — 2017. — Vol. 46(3). — P. 213–221.
44. Daniels, L. B. Cardiovascular biomarkers and sex: the case for women / L. B. Daniels, A. S. Maisel // *Nat Rev Cardiol.* — 2015. — Vol. 12(10). — P. 588–596.
45. Davis, J. D. All-payer analysis of heart failure hospitalization 30-day readmission: comorbidities matter / J. D. Davis, M. A. Olsen, K. Bommarito [et al.] // *Am J Med.* — 2017. — Vol. 130(1). — P. 93.e9–93.e28.
46. Deubner, N. Dysnatraemia in heart failure / N. Deubner, D. Berliner, A. Frey [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2012. — Vol. 14(10). — P. 1147–1154.
47. DeVore, A. D. Development and validation of a risk model for in-hospital worsening heart failure from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / A. D. DeVore, M. A. Greiner, P. P. Sharma [et al.] // *Am Heart J.* — 2016. — Vol. 178. — P. 198–205.
48. DeWolfe, A. Low serum sodium as a poor prognostic indicator for mortality in congestive heart failure patients / A. DeWolfe, B. Lopez, L. M. Arcement, K. Hebert // *Clin Cardiol.* — 2010. — Vol. 33(12). — P. E13–E17.
49. Doehner, W. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective / W. Doehner, M. Frenneaux, S. D. Anker // *J Am Coll Cardiol.* — 2014. — Vol. 64(13). — P. 1388–1400.
50. Dursun, J. Difficulties in maintaining potassium homeostasis in patients with heart failure / J. Dursun, M. Sahin // *Clin Cardiol.* — 2006. — Vol. 29(9). — P. 388–392.
51. Dworzynski, K. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance [Electronic resource] / K. Dworzynski, E. Roberts, A. Ludman, J Mant // *BMJ.* — Vol. 349. — P. g5695. — doi:10.1136/bmj.g5695

52. Emdin, C. A. Referral for specialist follow-up and its association with post-discharge mortality among patients with systolic heart failure (from the National Heart Failure Audit for England and Wales) / C. A. Emdin, A. J. Hsiao, A. Kiran [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(3). — P. 440–444.
53. Felker, G. M. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / G. M. Felker, K. L. Lee, D. A. Bull [et al.] // *N Engl J Med.* — 2011. — Vol. 364(9). — P. 797–805.
54. Filippatos, T. D. Hyponatremia in patients with heart failure / T. D. Filippatos, M. S. Elisaf // *World J Cardiol.* — 2013. — Vol. 5(9). — P. 317–328.
55. Freda, B. J. Effect of transient and sustained acute kidney injury on readmissions in acute decompensated heart failure / B. J. Freda, A. B. Knee, G. L. Braden [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(11). — P. 1809–1814.
56. Gaggin, H. K. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-Guided management in the elderly: results from the Prospective, Randomized ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study / H. K. Gaggin, A. A. Mohammed, A. Bhardwaj [et al.] // *J Card Fail.* — 2012. — Vol. 18(8). — P. 626–634.
57. Ganiger, H. Dysnatraemia in heart failure: a descriptive study / H. Ganiger, A. G. Ravishankar // *Int J Sci Study.* — 2015. — Vol. 3(6). — P. 81–85.
58. Gheorghiade, M. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial / M. Gheorghiade, J. S. Rossi, W. Cotts [et al.] // *Arch Intern Med.* — 2007. — Vol. 167(18). — P. 1998–2005.
59. Gheorghiade, M. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives / M. Gheorghiade, M. Vaduganathan, G. C. Fonarow, R. O. Bonow // *J Am Coll Cardiol.* — 2013. — Vol. 61(4). — P. 391–403.

60. Gheorghiade, M. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry / M. Gheorghiade, W. T. Abraham, N. M. Albert [et al.] // *Eur Heart J.* — 2007. — Vol. 28(8). — P. 980–988.
61. Girerd, N. Serum aldosterone is associated with mortality and re-hospitalization in patients with reduced ejection fraction hospitalized for acute heart failure: analysis from the EVEREST trial / N. Girerd, P. S. Pang, K. Swedberg [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2013. — Vol. 15(11). — P. 1228–1235.
62. Greene, S. J. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure / S. J. Greene, G. C. Fonarow, M. Vaduganathan [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* — 2015. — Vol. 12(4). — P. 220–229.
63. Grodin, J. L. Implications of serum chloride homeostasis in acute heart failure (from ROSE-AHF) / J. L. Grodin, J. L. Sun, K. J. Anstrom [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(1). — P. 78–83.
64. Grodin, J. L. Importance of abnormal chloride homeostasis in stable chronic heart failure / J. L. Grodin, F. H. Verbrugge, S. G. Ellis [et al.] // *Circ Heart Fail.* — 2016. — Vol. 9(1). — P. e002453.
65. Grodin, J. L. Prognostic role of serum chloride levels in acute decompensated heart failure / J. L. Grodin, J. Simon, R. Hachamovitch [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2015. — Vol. 66(6). — P. 659–666.
66. Gronda, E. Baroreflex activation therapy: a new approach to the management of advanced heart failure with reduced ejection fraction / E. Gronda, D. Francis, F. Zannad [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* — 2017 — Vol. 18(9). — P. 641–649.
67. Ho, K. K. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study / K. K. Ho, J. L. Pinsky, W. B. Kannel, D. Levy // *J Am Coll Cardiol.* — 1993. — Vol. 22 (4 Suppl A). — P. 6A–13A.

68. Hoss, S. Serum potassium levels and outcome in patients with chronic heart failure / S. Hoss, Y. Elizur, D. Luria [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2016. — Vol. 118(12). — P. 1868–1874.
69. Iqbal, J. Displacement of cortisol from human heart by acute administration of a mineralocorticoid receptor antagonist / J. Iqbal, R. Andrew, N. L. Cruden [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2014. — Vol. 99(3). — P. 915–922.
70. Kajimoto, K. Association of admission and discharge anemia status with outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: differences between patients with preserved and reduced ejection fraction [Electronic resource] / K. Kajimoto, Y. Minami, S. Otsubo, N. Sato // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* — 2017. — doi:10.1177/2048872617730039
71. Kajimoto, K. Gender differences in anemia and survival in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction / K. Kajimoto, Y. Minami, N. Sato [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 120(3). — P. 435–442.
72. Kemp, W. L. Cardiac pathology / W. L. Kemp // *Pathology. The big picture* / W. L. Kemp, D. K. Burns, T. G. Brown. — USA : McGraw-Hill, 2008. — Chapter 10. — P. 109–132.
73. Khan, S. S. Changes in serum potassium levels during hospitalization in patients with worsening heart failure and reduced ejection fraction (from the EVEREST trial) / S. S. Khan, U. Campia, O. Chioncel [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2015. — Vol. 115(6). — P. 790–796.
74. Khera, A. V. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease / A. V. Khera, C. A. Emdin, I. Drake [et al.] // *N Engl J Med.* — 2016. — Vol. 375(24). — P. 2349–2358.
75. Kjeldsen, K. Hypokalemia and sudden cardiac death / K. Kjeldsen // *Exp Clin Cardiol.* — 2010. — Vol. 15(4). — P. e96–e99.

76. Klein, L. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure. Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study / L. Klein, C. M. O'Connor, J. D. Leimberger [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111(19). — P. 2454–2460.
77. Klempfner, R. The Israel Nationwide Heart Failure Survey: sex differences in early and late mortality for hospitalized heart failure patients / R. Klempfner, E. Koifman, I. Goldenberg [et al.] // *J Card Fail*. — 2014. — Vol. 20(3). — P. 193–198.
78. Kovesdy, C. P. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure / C. P. Kovesdy, E. H. Lott, J. L. Lu [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125(5). — P. 677–684.
79. Kusaka, H. Low-normal serum sodium and heart failure-related events in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / H. Kusaka, S. Sugiyama, E. Yamamoto [et al.] // *Circ J*. — 2016. — Vol. 80(2). — P. 411–417.
80. Lainscak, M. How to improve adherence to life-saving heart failure treatments with potassium binders / M. Lainscak // *Card Fail Rev*. — 2017. — Vol. 3(1). — P. 33–39.
81. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. — 2015. — Vol. 28(1). — P. 1–39.e14.
82. Laposata, M. Laboratory medicine. The diagnosis of disease in the clinical laboratory / Y. P. Agrawal, S. L. Aleryani, D. N. Alter [et al.]. Ed. by M. Laposata. — 2th ed. — China : McGraw-Hill Education, 2014. — 512 p.

83. Lee, D. S. Design and rationale for the acute congestive heart failure urgent care evaluation: the ACUTE study / D. S. Lee, J. S. Lee, M. J. Schull [et al.] // *Am Heart J.* — 2016. — Vol. 181. — P. 60–65.
84. Legrand, M. Association between hypo- and hyperkalemia and outcome in acute heart failure patients: the role of medications / M. Legrand, P. O. Ludes, Z. Massy [et al.] // *Clin Res Cardiol.* — 2018. — Vol. 107(3). — P. 214–221.
85. Levin, A. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group // *Kidney Int Suppl.* — 2013. — Vol. 3(1). — P. 1–150.
86. Lindner, G. Störungen des natriumhaushalts beim notfallpatienten / G. Lindner, A. K. Exadaktylos // *Anaesthesist.* — 2013. — Vol. 62(4). — P. 296–303.
87. Maggioni, A. P. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2010. — Vol. 12(10). — P. 1076–1084.
88. Martín-Sánchez, F. J. The effect of frailty on 30-day mortality risk in older patients with acute heart failure attended in the emergency department / F. J. Martín-Sánchez, E. Rodríguez-Adrada, C. Mueller [et al.] // *Acad Emerg Med.* — 2017. — Vol. 24(3). — P. 298–307.
89. Mentz, R. J. Torsemide versus furosemide in patients with acute heart failure (from the ASCEND-HF trial) / R. J. Mentz, V. Hasselblad, A. D. DeVore [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2016. — Vol. 117(3). — P. 404–411.
90. Meyer, S. Sex-specific acute heart failure phenotypes and outcomes from PROTECT / S. Meyer, P. van der Meer, B. M. Massie [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2013. — Vol. 15(12). — P. 1374–1381.

91. Mohan, S. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES / S. Mohan, S. Gu, A. Parikh, J. Radhakrishnan // *Am J Med.* — 2013. — Vol. 126(12). — P. 1127–1137.e1.
92. Nieminen, M. S. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / M. S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein [et al.] // *Eur Heart J.* — 2006. — Vol. 27(22). — P. 2725–2736.
93. Núñez, J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality / J. Núñez, A. Bayés-Genís, F. Zannad [et al.] // *Circulation.* — 2018. — Vol. 137(13). — P. 1320–1330.
94. Patra, S. Short term efficacy and safety of low dose tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure with hyponatremia: a prospective observational pilot study from a single center in South India / S. Patra, B. Kumar, K. K. Harlalka [et al.] // *Heart Views.* — 2014. — Vol. 15(1). — P. 1–5.
95. Pitt, B. Serum potassium in patients with chronic heart failure: once we make a U-turn where should we go? / B. Pitt, P. Rossignol // *Eur Heart J.* — 2017. — Vol. 38(38). — P. 2897–2899.
96. Price, J. F. Incidence, severity, and association with adverse outcome of hyponatremia in children hospitalized with heart failure / J. F. Price, P. F. Kantor, R. E. Shaddy [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2016. — Vol. 118(7). — P. 1006–1010.
97. R: a language and environment for statistical computing [Electronic data and program] / R Development Core Team (2011) // R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. — 2011. — URL:<http://www.R-project.org>.
98. Rastegar, A. Serum potassium / A. Rastegar // *Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations* / Ed. by H. K. Walker, W. D. Hall. J. W. Hurst — 3th ed. — Boston : Butterworths, 1990. — P 884-887.

99. Reeves, G. R. Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients (REHAB-HF) trial: design and rationale / G. R. Reeves, D. J. Whellan, P. Duncan [et al.] // *Am Heart J.* — 2017. — Vol. 185. — P. 130–139.
100. Rothman, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity / K. J. Rothman // *Int J Obes (Lond).* — 2008. — Vol. 32(Suppl 3). — P. S56–S59.
101. Rusinaru, D. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis[†] / Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC) // *Eur J Heart Fail.* — 2012. — Vol. 14(10). — P. 1139–1146.
102. Salah, K. Serum potassium decline during hospitalization for acute decompensated heart failure is a predictor of 6-month mortality, independent of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: an individual patient data analysis / K. Salah, Y. M. Pinto, L. W. Eurlings [et al.] // *Am Heart J.* — 2015. — Vol. 170(3). — P. 531–542.e1.
103. Sarwar, C. M. Hyperkalemia in heart failure / C. M. Sarwar, L. Papadimitriou, B. Pitt [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2016. — Vol. 68(14). — P. 1575–1589.
104. Sarwar, C. M. S. Role of hyperkalemia in heart failure and the therapeutic use of potassium binders / C. M. S. Sarwar, A. A. Bhagat, S. D. Anker, J. Butler // *Handb Exp Pharmacol.* — 2017. — Vol. 243. — P. 537–560.
105. Sato, N. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data / N. Sato, K. Kajimoto, K. Asai [et al.] // *Am Heart J.* — 2010. — Vol. 159(6). — P. 949–955.
106. Schwinger, R. H. Heart failure and electrolyte disturbances / R. H. Schwinger, E. Erdmann // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* — 1992. — Vol. 14(4). — P. 315–325.

107. Setoguchi, S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure / S. Setoguchi, L. W. Stevenson, S. Schneeweiss // *Am Heart J.* — 2007. — Vol. 154(2). — P. 260–266.
108. Sica, D. A. Hyperkalemia, congestive heart failure, and aldosterone receptor antagonism / D. A. Sica, T. W. Gehr, C. Yancy // *Congest Heart Fail.* — 2003. — Vol. 9(4). — P. 224–229.
109. Soliman, E. Z. Usefulness of maintaining a normal electrocardiogram over time for predicting cardiovascular health / E. Z. Soliman, Z. M. Zhang, L. Y. Chen [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(2). — P. 249–255.
110. Sudharshan, S. Use of biomarkers to predict readmission for congestive heart failure / S. Sudharshan, E. Navak, K. Hock [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(3). — P. 445–451.
111. Suzuki, S. Vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan is effective in heart failure patients with reduced left ventricular systolic function and low blood pressure / S. Suzuki, A. Yoshihisa, T. Yamaki [et al.] // *Int Heart J.* — 2015. — Vol. 56(2). — P. 213–218.
112. Teerlink, J. R. Acute decompensated heart failure update / J. R. Teerlink, K. Alburikan, M. Metra, J. E. Rodgers // *Curr Cardiol Rev.* — 2015. — Vol. 11(1). — P. 53–62.
113. Thomsen, R. W. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: occurrence, risk factors, and clinical outcomes. A Danish population-based cohort study [Electronic resource] / R. W. Thomsen, S. K. Nicolaisen, P. Hasvold [et al.] // *J Am Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7(11). — P. e008912. — doi:10.1161/JAHA.118.008912
114. Tromp, J. Serum potassium levels and outcome in acute heart failure (data from the PROTECT and COACH trials) / J. Tromp, J. M. Ter Maaten, K. Damman [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(2). — P. 290–296.

115. Tymińska, A. Anemia at hospital admission and its relation to outcomes in patients with heart failure (from the Polish Cohort of 2 European Society of Cardiology Heart Failure Registries) / A. Tymińska, A. Kaplon-Cieślicka, K. Ozierański [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2017. — Vol. 119(12). — P. 2021–2029.
116. Urso, C. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications / C. Urso, S. Brucculeri, G. Caimi // *Heart Fail Rev.* — 2015. — Vol. 20(4). — P. 493–503.
117. Vardeny, O. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist / O. Vardeny, B. Claggett, I. Anand [et al.] // *Circ Heart Fail.* — 2014. — Vol. 7(4). — P. 573–579.
118. Voors, A. A. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome—an analysis from RELAX-AHF / A. A. Voors, B. A. Davison, J. R. Teerlink [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2014. — Vol. 16(11). — P. 1230–1240.
119. Weaver, C. M. Potassium and health / C. M. Weaver // *Adv Nutr.* — 2013. — Vol. 4(3). — P. 368S–377S.
120. Weinberger, I. “Flipped” lactic dehydrogenase pattern in acute coronary insufficiency / I. Weinberger, Z. Rotenberg, A. Sagie [et al.] // *Clin Cardiol.* — 1986. — Vol. 9(12). — P. 597–599.
121. Wu, M. Y. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Y. Wu, N. C. Chang, C. L. Su [et al.] // *J Crit Care.* — 2014. — Vol. 29(1). — P. 2–9.
122. Younis, A. Elevated admission potassium levels and 1-year and 10-year mortality among patients with heart failure / A. Younis, I. Goldenberg, R. Goldkorn [et al.] // *Am J Med Sci.* — 2017. — Vol. 354(3). — P. 268–277.

123. Zhou, Q. A randomly-controlled study on the cardiac function at the early stage of return to the plains after short-term exposure to high altitude [Electronic resource] / Q. Zhou, S. Yang, Y. Luo [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7(2). — P. e31097. — doi:10.1371/journal.pone.0031097
124. Zhu, L. Changes of monocyte subsets in patients with acute coronary syndrome and correlation with myocardial injury markers / L. Zhu, Y. Yin, R. Zhou [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. — 2015. — Vol. 8(6). — P. 7266-7271.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1	— Список использованного в работе медицинского оборудования...	42
Таблица 2	— Используемая формула для расчета СКФ.....	44
Таблица 3	— Используемое компьютерное и программное обеспечение.....	47
Таблица 4	— Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар.....	50
Таблица 5	— Годичная летальность пациентов (по нозологиям) с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар.....	52
Таблица 6	— Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика подгрупп пациентов.....	54
Таблица 7	— Сравнительная характеристика нарушений гемодинамики и структурной патологии клапанов левого сердца с учетом водно-солевого гомеостаза.....	55
Таблица 8	— Годичная летальность в зависимости от особенностей декомпенсации гемодинамики (и структурной патологии клапанов левого сердца) с учетом водно-солевого гомеостаза.....	56
Таблица 9	— Сравнительная характеристика особенностей гемодинамики с учетом структурной патологии клапанов левого сердца у подгрупп пациентов.....	57
Таблица 10	— Сравнительная характеристика нарушений ритма и проводимости с учетом водно-солевого гомеостаза.....	58
Таблица 11	— Годичная летальность в зависимости от нарушений ритма и проводимости с учетом водно-солевого гомеостаза.....	59
Таблица 12	— Сравнительная характеристика нарушений ритма и проводимости у подгрупп пациентов.....	60
Таблица 13	— Сравнительный анализ данных электрокардиографии и эхокардиографии с учетом водно-солевого гомеостаза.....	61

Таблица 14	— Сравнительный анализ результатов электрокардиографии и эхокардиографии в подгруппах пациентов.....	63
Таблица 15	— Сравнительный анализ данных лабораторного обследования пациентов с учетом водно-солевого гомеостаза.....	65
Таблица 16	— Сравнительный анализ данных биохимического обследования пациентов с учетом данных водно-солевого гомеостаза.....	66
Таблица 17	— Сравнительный анализ результатов лабораторного обследования в подгруппах.....	68
Таблица 18	— Сравнительная характеристика показателей функции почек с учетом водно-солевого гомеостаза.....	69
Таблица 19	— Сравнительная характеристика показателей выделительной функции почек у подгрупп пациентов.....	70
Таблица 20	— Многофакторный регрессионный анализ годичной летальности пациентов.....	72
Рисунок 1	— Диаграмма структуры частоты встречаемости коморбидной патологии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН III–IV ФК по NYHA.....	75
Рисунок 2	— Гистограммы распределения уровня натрия и калия при поступлении в стационар по частоте встречаемости у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA (с наложением кривой плотности распределения).....	78
Рисунок 3	— Матрица диаграмм рассеяния для сывороточного уровня СКФ, калия и натрия, а также альбуминурии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.....	80
Рисунок 4	— Диаграмма структуры частоты встречаемости факторов риска развития и прогрессирования ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.....	82

- пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар.....86
- Рисунок 6 — График годичной летальности у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA, с учетом данных водно-солевого гомеостаза при поступлении в стационар.....89
- Рисунок 7 — Матрица корреляционного анализа и диаграмм рассеяния СКФ и водно-солевого гомеостаза в зависимости от анамнестических данных об амбулаторно принимаемой терапии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.....93
- Рисунок 8 — Диаграмма размахов распределения уровня моноцитов и ФВЛЖ у подгрупп пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.....96
- Рисунок 9 — Диаграмма размахов распределения уровня мочевины и ЛДГ у подгрупп пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.....98
- Рисунок 10 — Расхождение кривых Каплана—Мейера в зависимости от наличия нарушений водно-солевого гомеостаза натрия и калия при поступлении пациентов в стационар, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН III–IV ФК по NYHA.....101