

на правах рукописи

КОСТЕНКО ВИКТОР АВЕНИРОВИЧ

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПА-
ЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Санкт-Петербург - 2018

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Научный консультант:

Ситникова Мария Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель МНИО сердечной недостаточности

Официальные оппоненты:

Перепеч Никита Борисович - доктор медицинских наук, профессор, Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель центра.

Сайганов Сергей Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии.

Шварц Юрий Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения, заведующий кафедрой факультетской терапии.

Ведущая организация:

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

Защита состоится « » _____ 2018 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 215.002.06 на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул.Академика Лебедева, д.б.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук доцент



Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) для кардиологического пациента является, по существу, последней стадией сердечно-сосудистого континуума, на которой у врача еще есть возможность вмешаться и отсрочить наступление летального исхода. Увеличение продолжительности жизни, большие успехи последнего десятилетия в борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ) выдвинули проблему лечения больных с ХСН на первый план. Не менее 5 миллионов пациентов в Америке: 2,4% населения с прогнозом увеличения до 3% к 2030 году, причем в старших возрастных группах их доля возрастает до 7,8-11,5% [Heidenreich P.A. et al., 2013; Mann D.L., Felker G.M., 2016], 15 млн в Европе [Кэмм А.Д., 2011], от 4 до 12 млн в России (по разным оценкам) [Поляков Д.С. и соавт., 2016; Фомин И.В. и соавт., 2011] страдают ХСН. До 40-50 % из них в течение года попадают в стационары по поводу того или иного варианта острой сердечной недостаточности (ОСН). Госпитализации в связи с ОСН – один из важнейших предикторов постгоспитальной смерти и повторных госпитализаций [Артюнов А.Г., 2013]. Ухудшение течения сердечной недостаточности (СН) приводит к миллиону госпитализаций в год в Северной Америке (увеличение в три раза за последние 10 лет), финансовые затраты составляют до 29 млрд долларов США в год. Госпитальная летальность – до 2,8-4,5 % в Европе [Yancy S.W. et al., 2006], до 10-12 % в России [Ситникова М.Ю. и соавт., 2015], а в группе пациентов с дисфункцией почек и гипотензией может достигать 20%. Летальность же в течение 60-90 дней после выписки составляет от 5 до 15% в зависимости от уровня артериального давления (АД) при поступлении (чем выше АД, тем ниже летальность). В целом, в России ежегодно умирает от ХСН 612 тысяч человек [Косицина А.Г. и соавт., 2014]. Однолетняя летальность, по данным отечественных и зарубежных исследований, составляет 12%-25%, в подгруппе пациентов с гипотонией - до 46%, причем до 50% больных погибает внезапно либо вследствие очередного эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), либо из-за фатальных желудочковых аритмий [Поляков Д.С. и соавт., 2016, 2017; Фомин И.В. и соавт., 2011; Mann D.L., Felker G.M., 2016]. Частота повторных госпитализаций в течение года – около 30%, вне зависимости от исходного уровня АД, с максимумом в первые несколько месяцев после выписки. Этот тренд сохраняется в последние годы за счет улучшения выживаемости после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и прогресса в профилактике внезапной смерти [Gheorghide M. et al., 2009]. Причиной госпитализации в 2/3 случаев является ОДХСН, в 1/3 – ОСН «de novo» (собственно, острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН)). В последние годы появились основания рассматривать ОДСН/ОДХСН как самостоятельный, уникальный синдром, а не просто ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, что требует и особого подхода к ее лечению [Косицина А.Г. и соавт., 2014] и прогнозированию исходов. При этом стабилизированный к моменту выписки пациент должен получать рекомендации как по медикаментозной терапии, так и по возможному высокотехнологичному лечению сердечной недоста-

точности при низкой фракции выброса (СНФВ) левого желудочка, что требует стратификации контингента больных и выделения групп, которым такая помощь требуется в первую очередь [Мареев В.Ю. и соавт. 2013,2014; Fonarow G.C., 2005; McDonagh T. et al., 2012; Mann D.L., Felker G.M., 2016]. Значению системной воспалительной реакции при ХСН и ОДХСН в последние годы уделяется большое внимание: концепция фенотипов больных ОДХСН, в том числе, связанных с воспалением [Арутюнов А.Г. и соавт., 2015; Симбирцева А.С. и соавт., 2016], концепция Toll-like рецепции [Akira S. et al., 2004; Mann D.L., 2016]. Но данные о клиническом и прогностическом приложении теоретических положений о системной воспалительной реакции в отношении именно ОДХСН разрознены и немногочисленны [Симбирцева А.С. и соавт., 2017]. Имеется мало сведений о роли сочетания дисфункции печени и почек в ОДХСН [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2012; Медведева Е.А., 2017]. Вопросы прогноза и выявления групп повышенного риска в последние годы вызывают значительный интерес у специалистов по сердечной недостаточности во всем мире [Арутюнов А.Г. и соавт., 2015; Базаева Е.В. и соавт., 2017; Поляков Д.С. и соавт., 2017; Прокопова Л.В. и соавт., 2016; Шляхто Е.В. и соавт., 2009; Fonarow G.C., 2005; Mann D.L., Felker G.M., 2016]. Это привело к появлению различных схем и шкал для оценки прогноза, но ни одна из них не отличается исчерпывающей полнотой и достоверностью, и к тому же они, за редкими исключениями [Симбирцева А.С. и соавт., 2017], не учитывают наличие системной воспалительной реакции. Все вышесказанное делает целесообразным дальнейший поиск подобных инструментов.

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на очевидные успехи последних лет в лечении как ХСН в целом, так и ОДХСН в частности, связанные как с появлением новых лекарственных препаратов с доказанным положительным эффектом (карведилол, эплеренон) и оптимизацией схем их применения [Мареев В.Ю. и соавт., 2014, 2017; Joint K.E. et al., 2007; McMurray M. et al., 2012], так и расширяющимся внедрением современных высокотехнологичных методов (ресинхронизирующая терапия, имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы, наконец, трансплантация сердца), далеко не все вопросы ведения этих пациентов решены [Bonow R., 2012; Mann D.L., Felker G.M., 2016], а контингент их настолько велик и не имеет тенденции к сокращению, что поиск новых путей понимания процессов, приводящих к декомпенсации и повторным госпитализациям и разработка на их основе новых терапевтических подходов представляются чрезвычайно важными. Включенность в патогенез иммунной системы и элементов генерализованного воспаления или системной воспалительной реакции сравнительно недавно стали предметом пристального внимания специалистов и ученых, занимающихся проблемой ОДХСН [Визир В.А., Березин А.В., 2000; Aukrust P. et al., 2005], но на сегодняшний день очевидно, что значение их велико и выходит далеко за рамки собственно периода госпитализации [Mann D.L., 2016; McDonagh T., 2012]. Выявились разнообразные и глубокие взаимосвязи процессов воспаления с активацией нейрогормональной системы, оксидативным стрессом, состоянием микро- и макроциркуляции, метаболическими расстройствами [Иванов С.Г. и соавт., 2006; Ко-

чегура Т.Н. и соавт., 2013; Маликов В.Е. и соавт., 2011]. Были предприняты многочисленные попытки воздействовать на воспаление различными медикаментозными препаратами – антагонистами рецепторов к ангиотензину II [Anand I.C. et al., 2005], нестероидными противовоспалительными средствами, цитостатиками, статинами [Кочеджаева Н.П. и соавт., 2011], иммуномодуляторами [Тепляков А.Т. и соавт., 2004, 2008], некоторые из которых продемонстрировали неплохие результаты [Дибиров М.М., 2005], но однозначного ответа о месте противовоспалительной терапии в лечении ХСН и ОДХСН пока нет. Также не решен окончательно вопрос о прогностической значимости системной воспалительной реакции, особенно в отношении больных, перенесших госпитализацию по поводу ОДСН или ОДХСН.

Цель исследования

На основе оценки роли гемодинамических факторов, маркеров хронической латентной инфекции, системной воспалительной реакции и оксидативного стресса во взаимосвязи с нейрогуморальным дисбалансом в патогенезе острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности разработать критерии ближайшего и отдаленного прогноза.

Задачи исследования

1. Определить взаимосвязи системной воспалительной реакции и нейрогормонального дисбаланса с полиорганной дисфункцией и их клинические и патоморфологические последствия в отношении почек и печени при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

2. Оценить динамику клинико-лабораторных параметров системной воспалительной реакции и иммунного ответа при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и последующей стабилизации состояния пациентов.

3. Выявить особенности латентного бактериально-вирусного инфицирования пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и его взаимосвязь с системной воспалительной реакцией и прогнозом.

4. Найти маркеры системной воспалительной реакции, связанные с краткосрочным прогнозом после перенесенного эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и на этой основе создать прогностическую медико-статистическую модель, пригодную для повседневной клинической практики.

5. Обнаружить предикторы неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и на их базе создать шкалу риска и прогностические алгоритмы для разных временных периодов постгоспитального этапа при длительном наблюдении после стабилизации состояния пациентов, с учетом гендерных различий.

6. Установить особенности оказания амбулаторной помощи пациентам, перенесшим госпитализацию по причине острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и определить организационные резервы улучшения качества постгоспитальной помощи.

Научная новизна исследования

Показано, что для больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, даже при отсутствии клинических признаков инфекции, характерно скрытое полиморфное инфицирование, избыточная патогенная стимуляция системы иммунитета и повышенная выработка иммуноглобулинов G, лимфоцитарного кластера CD 25, усиление фагоцитоза.

Уточнено, что активация иммунитета и системного воспаления вносит важный вклад в развитие острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и связанных с ней дисфункции печени и почек. Последнее подтверждалось частым развитием острого канальцевого повреждения разной степени выраженности в сочетании с патологией печени по типу хронического воспаления, что выявлялось при морфологическом исследовании.

Установлено, что маркеры системной воспалительной реакции в сочетании с показателями дисфункции печени и почек с момента поступления пациента с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью в стационар, важны для прогноза осложненного течения и исхода на госпитальном этапе.

Впервые предложено ввести в научное и клиническое обращение в качестве прогностического фактора у больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности показатель стандартного отклонения анизотропии эритроцитов, коррелирующий с маркерами системной воспалительной реакции.

Впервые разработана учитывающая гендерные различия интегральная шкала прогноза летальных исходов и прогностические модели, дифференцированные для разных периодов после эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, позволяющие выделить категорию пациентов высокого риска, требующих особого режима наблюдения и лечения.

Представлены особенности амбулаторного наблюдения пациентов – жителей Санкт-Петербурга, выписанных после эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, перенесенного в 2006-2014 годах, которые свидетельствуют о существенных недостатках их лечения на постгоспитальном этапе и могут стать основанием для обоснования и внедрения этапной преемственной системы оказания помощи этой категории больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основываясь на результатах клинического, инструментального, лабораторного и морфологического исследования, была сформулирована концепция, подтверждающая значимую роль системной воспалительной реакции и напряженного иммунного ответа в развитии острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и важности их для ближайшего и отдаленного прогноза.

Создано новое направление в изучении патогенеза и клинического течения острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Внесен теоретический вклад в понимание механизмов декомпенсации сердечной недостаточности с учетом экзогенного инфицирования, гемодинамических и нейрогуморальных факторов. Результаты исследования могут оказать существенное влияние на планирование, в том числе, более углубленного обследования и высокотехнологических методов лечения на стационарном этапе острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и после стабилизации состояния пациентов. Отдаленные результаты наблюдения за пациентами, перенесшими госпитализацию по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности позволили оценить недостатки амбулаторного этапа оказания помощи этой тяжелой и численно растущей категории больных. Представленные прогностические модели и шкала для разных периодов постгоспитального течения хронической сердечной недостаточности продемонстрировали ключевые параметры, определяющие риск летального исхода, и дали возможность ранжировать группы пациентов, требующих особого режима наблюдения. Сформулированы практические рекомендации, основанные на материалах данной работы и позволяющие осуществлять таргетную диагностику у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выраженность напряженного иммунного ответа и системной воспалительной реакции ассоциируется с тяжестью клинического течения острой декомпенсированной сердечной недостаточности и частотой неблагоприятных исходов.
2. При острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной функцией левого желудочка, даже при отсутствии клинических признаков острого воспалительного процесса выявляется большое количество микробных и вирусных антигенов, вызывающих активацию гуморального иммунитета, неспецифической резистентности, и развитие системной воспалительной реакции.
3. Системная воспалительная реакция при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности тесно связана с активацией системы нейрогормонов, оксидативным стрессом, и вследствие этого приводит к нефро- и гепатопатии (что подтверждается патоморфологическими данными), ассоциируясь с ухудшением сократимости левого желудочка и повышением госпитальной летальности.
4. Активация иммунной системы и признаки системной воспалительной реакции, также как дисфункция и повреждение печени и почек, часто, несмотря на клиническое улучшение, сохраняются до момента выписки из стационара и обуславливают высокую вероятность летального исхода и повторных госпитализаций, особенно в ближайшие 3 месяца после эпизода острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

5. Необходимо ранжировать пациентов по степени риска развития летального исхода как в стационаре, так и в отдаленном периоде, что возможно с использованием построенных интегральных прогностических моделей для разных временных периодов острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, учитывающих наличие системной воспалительной реакции и гендерных различий.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе ГБУ СПбНИИСП им.И.И.Джанелидзе в соответствии с принципами доказательной медицины. Методологической основой послужили публикации отечественных и иностранных авторов. Объект исследования – пациенты с острой декомпенсацией диагностированной ранее хронической сердечной недостаточности. Предмет исследования – состояние системы кровообращения, иммунной системы, кратковременный и долгосрочный прогноз. Для достижения цели исследования и обоснования базовых положений работы применялись анализ литературных источников, клинические методы, в том числе, изучение данных историй болезни, медицинского и лекарственного анамнеза, объективного исследования в соответствии со стандартами национальных рекомендаций по лечению ХСН и ОСН; лабораторные методы – рутинные, согласно рекомендованным протоколам, и специальные, в частности, иммунологические, определение уровней нейrogормонов; инструментальные методы, среди которых рентгенография, электрокардиография, эхокардиография и пульсоксиметрия; морфологические – гистологическое исследование секционного материала и статистические методы – параметрическая и непараметрическая статистика, одно- и многофакторный (дискриминационный и регрессионный) анализ с использованием логистической и экспоненциальной регрессии, корреляционный, дискриминационный, ROC-анализ, метод деревьев решений, а также построение кривых выживаемости Каплана-Мейера.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы используются в практической деятельности отделений кардиологического и терапевтического профиля, а также отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУ СПб НИИСП им.И.И.Джанелидзе, городской больницы № 38 Санкт-Петербурга имени Н.А.Семашко, в образовательном процессе для врачей скорой помощи, интернов и клинических ординаторов ГБУ СПб НИИСП им.И.И.Джанелидзе.

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточную степень достоверности полученных результатов гарантировали квалифицированный отбор и использование исследовательских методик с надлежащим теоретическим обоснованием, базирующимся на адекватном анализе проблемы, оптимальном объеме выборки и выполненных в соответствии с со-

временными требованиями обследований, а также всестороннем статистическом анализе полученных результатов.

Главные положения исследования были доложены на международных, национальных и межрегиональных конгрессах, конференциях и съездах, среди которых – национальный конгресс кардиологов России, Санкт-Петербург, 2013; российский научно-практический симпозиум по скорой помощи, Санкт-Петербург, 2013; 8-й всероссийский конгресс терапевтов, Москва, 2013; 2-й российский конгресс врачей неотложной медицины, Москва, 2013; 1-й съезд терапевтов республики Дагестан, 6-я межрегиональная научно-практическая конференция российского национального общества терапевтов, Махачкала, 2014; межрегиональная врачебная конференция «Актуальные проблемы организации здравоохранения», Новокузнецк, 2014; 9-я международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике», Санкт-Петербург, 2014; российский кардиологический конгресс, Казань, 2014; 2-я научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы скорой медицинской помощи», Москва, 2014; конгресс европейского кардиологического общества, Барселона, 2014; 2-й всемирный конгресс «Острая сердечная недостаточность», Севилья, 2015; 7-й съезд кардиологов Узбекистана, Ташкент, 2015; 22-й всероссийский конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2015; 5-й интернациональный образовательный форум «Российские дни сердца», Москва, 2015; региональная конференция «Скорая медицинская помощь, Санкт-Петербург, 2015; национальный конгресс кардиологов России, Москва, 2015; российский национальный конгресс терапевтов, Москва, 2015; региональная научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный взгляд на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний», Санкт-Петербург, 2015»; всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 60-летию кафедры военно-полевой терапии военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, 2015; 6-й международный образовательный форум «Российские дни сердца», Москва, 2016; 12-я всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении», Санкт-Петербург, 2016; 3-й всемирный конгресс «Острая сердечная недостаточность», Флоренция, 2016; 9-я научно-практическая конференция с международным участием «Профилактическая кардиология - 2016», Москва, 2016; всероссийская научно-практическая конференция (15-й Всероссийский конгресс), посвященная 85-летию кафедры и клиники военно-полевой хирургии военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, 2016; российский национальный конгресс кардиологов, Екатеринбург, 2016; 4-й евразийский конгресс кардиологов, Ереван, 2016; 5-я научно-практическая конференция Южного региона России с международным участием «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой помощи», Грозный, 2017; 8-й международ-

ный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с 24-й научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 2017; всероссийский конгресс «Кардиология – взгляд в будущее», Красноярск, 2017; 10-я юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология-2017», Москва, 2017; 5-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца», Москва, 2017; всероссийская научно-практическая конференция, 57-я ежегодная сессия Российского научно-практического комплекса, Москва, 2017, российский национальный конгресс кардиологов, Санкт-Петербург, 2017; 6-я Всероссийская конференция «Спорные и нерешенные проблемы в кардиологии», Самара, 2017; 1-й московский конгресс кардиологов, Москва, 2017.

Тема диссертации утверждена Локальным Этическим комитетом при СПб НИИСП им. И. И. Джанелидзе в 2011 году.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании Ученого совета СПб НИИСП им. И.И. Джанелидзе и проблемной комиссии № 4 9 декабря 2016 года.

Публикации

Соискатель имеет 137 публикаций, из них по теме диссертации - 55 научных работ, в том числе 26 в медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования научных результатов диссертаций, глава «Острая сердечная недостаточность» в руководстве «Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации (протоколы)» (Москва, 2015). Изданы пособия для врачей: «Острая сердечная недостаточность» (Санкт-Петербург, 2015), «Хроническая сердечная недостаточность» (Санкт-Петербург, 2015).

Личное участие автора

Диссертант лично участвовал в планировании и организации работы, формировании цели и задач, проведении клинического обследования, эхокардиографических исследований, обработке, анализе, суммировании, статистической обработке и презентации полученных результатов. Также лично автором разработаны и апробированы шкала и модели прогноза при острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, сформулированы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора во внедрении результатов работы, подготовке статей, пособий и глав монографий составляет 90%.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований,

обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 52 рисунками. Список литературы содержит 306 библиографических источников (116 отечественных и 190 зарубежных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Было обследовано 450 пациентов с ОДХСН, проходивших стационарное лечение в отделениях кардиологического профиля Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им.И.И.Джанелидзе, из них 236 мужчин (52,4%) и 214 женщин (47,6%). Средний возраст больных составил $69,4 \pm 10,6$ лет (от 42 до 90 лет). Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом при СПб НИИСП им.И.И.Джанелидзе в 2009 году.

Дизайн исследования: характер исследования определен как проспективноеоткрытоекогортное. Принцип формирования выборки: из сплошного потока пациентов с признаками декомпенсации сердечной недостаточности, поступавших в СПбНИИСП им.И.И.Джанелидзе с 2006 по 2014 год, селектировались больные, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев не-включения.

Критерии включения и невключения:

В исследование включались пациенты:

1. старше 18 лет,
2. страдающие ОДХСН с давностью существования симптомов ХСН не менее одного месяца,
3. с диагнозом ОДХСН, установленным на основании типичной клинической картины (как минимум два из следующих признаков – одышка, соответствующая по Нью-Йоркской классификации III-IV функциональному классу, застой в легких, выявляемый клинически и/или рентгенологически, периферические отеки, увеличение венозного давления в яремных венах, гепатомегалия, асцит),
4. с ОДХСН, развившейся на фоне ИБС и/или артериальной гипертензии или дилатационной кардиомиопатии,
5. с имеющейся систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка по методу Симпсона $\leq 40\%$).

Не включались пациенты с:

1. обструктивной и рестриктивной кардиомиопатией,
2. поражением миокарда обратимой природы (интоксикационные, эндокринные, активные кардиты, пароксизмальные тахисистолические нарушения сердечного ритма, и т.п.),
3. острым коронарным синдромом или инсультом в течение предшествующих 30 дней,

4. гемодинамически значимыми неоперированными клапанными пороками,
5. наличием очевидных сопутствующих острых или обострившихся хронических воспалительных заболеваний и/или инфекций,
6. наличием лихорадки,
7. значимой печеночной (активный гепатит, цирроз печени) и почечной (хроническая болезнь почек V стадии) патологии,
8. злокачественными опухолями
9. злоупотреблением алкоголем или лекарственными препаратами,
10. антибактериальной терапией на момент поступления в стационар.

Пациенты были разделены на две подгруппы: 1-я - осложненное течение ОДХСН (госпитализированы в ПИТ в связи с нарушениями гемодинамики, отеком легких, выраженной дисфункцией печени и почек), n=90 и 2-я - неосложненное течение ОДХСН (больные без нарушения витальных функций, госпитализированные в кардиологические отделения), n=360. Для проведения дополнительного анализа выделяли подгруппы: пациенты, умершие с стационаре (n=25) и выжившие на момент выписки (n=425); подгруппы с наличием и отсутствием признаков синдрома полиорганной недостаточности (соответственно, СПОН(+) (n=59) и СПОН(-) (n=141)). Для рассмотрения патоморфологических особенностей поражения почек при ОДХСН исследовались материалы, полученные от пациентов основной группы, умерших от ОДХСН (n=62), их них 12 – во время первичной, 50 – в результате повторных госпитализаций. При анализе роли коэффициента анизотропии эритроцитов (RDW) группу из 422 больных, у которых этот показатель был измерен, делили на подгруппы RDW-SD < 46,5 фл (n=173) и RDW-SD ≥ 46,5 фл (n=249).

Периоды исследования больных отображены на рисунке 1

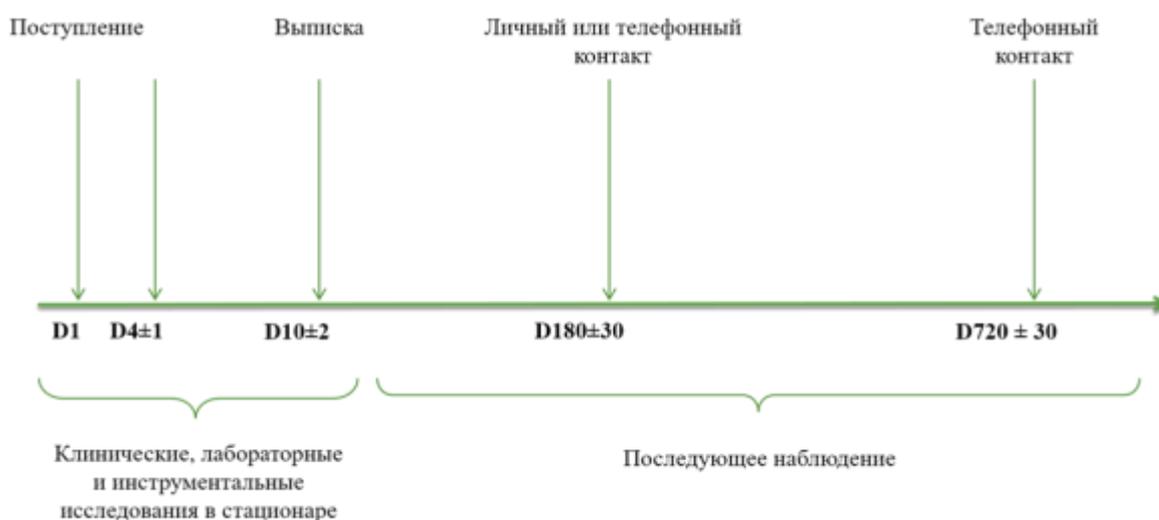


Рисунок 1 - Периоды исследования больных.

При поступлении (D1) пациенты распределялись на подгруппы осложненного/неосложненного течения и поступали в ОРИТ или кардиологическое отделение, соответственно. В стационаре пациенты получали терапию в соответствии

с европейскими и национальными рекомендациями по лечению ХСН/ОСН [Мареєв В.Ю. с соавт., 2013; McMurray J.J. et al., 2012] – β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол) (87,8%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/антагонисты рецепторов к ангиотензину II (88,1%), антагонисты минералкортикоидов (верошпирон, эплеренон) (65,6%), диуретики перорально и внутривенно (100%), по показаниям – дигоксин (29,9%) и препараты с позитивным инотропным эффектом (5,4%). Определяли потребность во внутривенных диуретиках (суммарная и среднесуточная доза фуросемида). Истории болезни обрабатывались по специально разработанной легенде, в основу которой были положены известные европейские и отечественные регистры ОСН (ADHERE, EUROHEART, EuroHeartFailureSurvey – EHFS-II и другие), модифицированные и дополненные для целей данного исследования. Исследования проводили в первые сутки от поступления больных в стационар, на 4-е-5-е сутки лечения и перед выпиской (10-12-е сутки). Они включали в себя электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию, пульсоксиметрию, подробную гемограмму с определением RDW-SD и RDW-CV, определение содержания креатинина в плазме, скорости клубочковой фильтрации по MDRD, содержания общего билирубина, тропонина I, мозгового натрийуретического пептида (BNP), вазопрессина, альдостерона, С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом (далее – СРБ), иммуноглобулинов А, М, G, CD4, CD25, хемилюминесценции цитоплазматических клеток спонтанной и индуцированной, антиоксидантной активности плазмы, интерлейкинов 2, 6, 10, фактора некроза опухоли α (ФНО α), антифосфолипидной активности IgM, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), титра антистрептокиназы (АСК) и антистрептолизина – О (АСЛ-О), измерение фагоцитарной активности нейтрофилов, содержание иммуноглобулинов класса М и G к вирусам Эпштейна-Барр, цитомегаловирусам, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, аспергиллам, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae*, липополисахаридов грамотрицательных бактерий в крови. Умершим пациентам проводилось патоморфологическое исследование. Последующее наблюдение через 3-6 и 12-24 месяца осуществлялось посредством телефонного контакта с больным или его родственниками с заполнением специально разработанного опросника, который позволял оценить витальный статус, количество и причины повторных госпитализаций, текущую терапию по классам препаратов, функциональный класс СН, а также качество и характер амбулаторного контроля за состоянием пациента. Через 6 месяцев после выписки 85 пациентов прошли очное контрольное обследование в стационаре. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 7.0, программного обеспечения IBM SPSS – 20, 22 и языка статистического программирования R (версия 3.3.2). При обработке результатов, полученных в исследовании, использовали методы параметрической и непараметрической статистики; однофакторного и многофакторного анализа, а также линейной и бинарной логистической регрессий. При нормальном распределении вычисляли среднюю величину признака, среднее квадратичное отклонение, ошибку средней арифметической величины,

данные представляли как $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка средней величины. Сравнение неколичественных признаков проводили с использованием критерия хи-квадрат (с поправкой Йейтса в случаях малых выборок) Пирсона и корреляции Спирмена (для непараметрических величин). Для бинарных нецифровых признаков анализировали 95% доверительные интервалы (95% ДИ) и показатели относительного риска и отношения шансов. Анализ взаимосвязи признаков выполняли с помощью метода параметрического корреляционного анализа Пирсона и непараметрического корреляционного анализа Спирмена с общепризнанной оценкой силы связи: $r_s < 0,25$ слабая корреляция; $0,25 > r_s < 0,75$ умеренная корреляция; $r_s > 0,75$ сильная корреляция. Для уточнения прогностического значения полученных показателей использовали логистическую регрессию с учетом выживаемости больных и ROC-анализ. Анализ выживаемости осуществляли с помощью метода Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости, выполненных методом регрессии Кокса. Моделирование риска смерти проводилось с помощью многофакторного анализа – деревьев решений в пакете R. За критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p = 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Средний возраст больных составил $69,4 \pm 10,6$ года (мужчины – $65,1 \pm 8,8$ года, женщины – $74,1 \pm 10,1$ года). Мужчин было 235 (52,2%), женщин – 215 (47,8%). По возрастным группам они распределились следующим образом: 18-40 лет – 4 человека (0,9%), 41-60 лет – 89 (19,8%), 61-80 – 295 (65,6%) и старше 80 – 62 больных (13,8%). Данные медицинского анамнеза были следующими: ИБС страдали 405 пациентов (90%), инфаркт миокарда в прошлом перенесли 185 больных (41,1%), стабильная стенокардия II-III функциональных классов по Канадской классификации отмечалась у 81 (18%). Гипертоническая болезнь (ГБ) фигурировала в диагнозе у 436 пациентов (96,9%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в прошлом перенесли 54 человека (12%). Сахарным диабетом страдали 124 (27,6%), из них 2-го типа 123 (27,4%), 1-го – 1 (0,2%), хронической обструктивной болезнью легких – 35 пациентов (7,8%), постоянная форма фибрилляции предсердий отмечалась у 231 больного (51,3%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) имела место у 14 (3,1%) человек. Дисфункция почек в прошлом наблюдалась у 108 госпитализированных (24%). На момент первичного осмотра лишь 102 пациента (22,7%) получали полноценную предуготовленную Национальными рекомендациями терапию по поводу ХСН (β -адреноблокаторы + ИАПФ/АРА II + антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) + диуретики). 76 человек (16,8%) не получали вообще никакого лечения.

Клиническая картина при поступлении в отделение экстренной медицинской помощи (ОЭМП) была следующей: уровень систолического артериального давления (САД) составил $137,2 \pm 25,1$ мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – $81,1 \pm 18,3$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) –

97,6±23,4 в одну минуту. Пациентов с САД >140 мм рт.ст. было 128 (28,4%), с САД < 100 мм рт.ст. – 20 (4,4%). Одышка в покое отмечалась у 144 (32%). Застойные хрипы в легких исходно регистрировались у 191 пациента (42,4%), из них у 39 (8,7%) имела место картина отека легких, у 3(0,7%) - кардиогенного шока. Рентгенологические признаки застоя в легких отмечались у 404 больных (89,8%). Гидроторакс имел место у 85 (18,9%), асцит – у 70 (15,6%), периферические отеки разной степени выраженности – у 402 (89,3%) человек. Функциональный класс сердечной недостаточности III по Нью-Йоркской классификации отмечен у 264 (58,7%), IV – у 186 (41,3%) пациентов. ПА стадия сердечной недостаточности наблюдалась у 87 больных (19,3%), ПБ у 221 (49,1%), III стадия у 142 (31,6%).

Средний уровень гемоглобина в крови составил 132,9±23,6 г/л, при этом анемия разной степени (уровень гемоглобина < 110 г/л для женщин и < 120 г/л для мужчин) наблюдалась у 121 пациента (26,9%). Уровень креатинина плазмы в среднем составил 112,8±23,1 мкмоль/л (верхняя граница нормы (ВГН) 100 мкмоль/л). Креатинин плазмы выше 100 мкмоль/л отмечался у 219 (48,7%) больных. СКФ по формуле MDRD в среднем – 65,4±11,9 мл/мин/1,73 м² (норма 90-120 мл/мин/1,73 м²). Пациентов со СКФ менее 60 мл /мин/1,73 м² было 204 (45,4%). Дисфункция печени (общий билирубин выше 20,5 мкмоль/л) имела место у 142 пациентов (32,6%), при этом средний уровень билирубина составлял 21,1±9,5 мкмоль/л (ВГН – 20,5 мкмоль/л). Сочетание повышенного уровня билирубина и креатинина в крови имело место у 87 больных (19,3%). Уровень натрия в среднем составлял 139,0±5,1 ммоль/л. Гипонатриемия (уровень натрия < 135ммоль/л) имела место у 58 (12,8%), гипернатриемия (уровень натрия > 145 ммоль/л) – у 54 (12,0%). Средний уровень тропонина I составил – 0,018±0,006 пг/мл (ВГН – 0,01 пг/мл). Больных с повышением тропонина I выше 99-го перцентиля было 21 (4,7%), но у всех них диагноз острого коронарного синдрома при поступлении был отвергнут и элевация кардиоспецифических энзимов связывалась именно с ОДХСН.

Немедленный перевод в ОРИТ в связи с тяжестью состояния (выраженная одышка в покое, нестабильная гемодинамика, тяжелая полиорганная недостаточность) потребовался 90 (20 %) больным. Таким образом, на момент поступления в стационар у подавляющего большинства пациентов имели место ярко выраженные симптомы и признаки застоя по малому и большому кругу, у части больных – дисфункция печени и почек, т.е. полиорганная недостаточность.

Средний койко-день составил 11,7±4,9.25 больных (5,6%) умерли в стационаре. Структура госпитальной летальности отображена на рисунке 2.

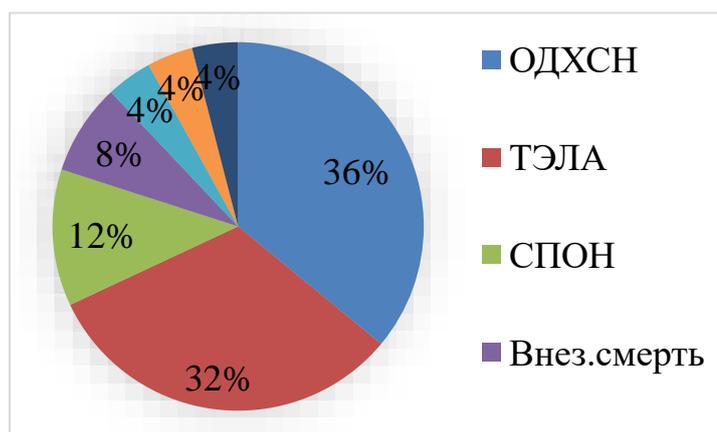


Рисунок 2 – Структура госпитальной летальности у пациентов общей группы.

Наиболее частыми причинами летального исхода в стационаре были прогрессирование ХСН (сюда вошли и случаи отека легких) и ТЭЛА.

Динамика функционального класса ХСН была следующей: улучшение ФК СН было достигнуто в результате лечения почти у 80% больных, отсутствие эффекта терапии или ухудшение состояния – у 20% пациентов общей группы.

Таблица 1 демонстрирует клинические показатели в подгруппах живых/умерших в момент госпитализации и на 4 день.

Таблица 1 – Показатели ЧДД, ФК СН и СН по Killip в группах выживших и умерших при поступлении и на 4-й день лечения

Показатели \ Гр., период	Выжившие, пост.	Умершие, пост.	р	Выжившие, День 4	Умершие, День 4	р
САД < 100 мм рт.ст., %	6,4	16	0,014	1,8	44	0,001
САД > 140 мм рт.ст., %	31,9	16	0,02	4,9	4,0	0,55
ЧДД, дых.в мин., М±m	21,0±3,2	23,2±3,6	0,29	19,4±2,9	25,0±4,0	0,08
ФК СН III, %	59,1	12	0,006	67,9	4	0,002
ФК IV, %	40,9	88	0,03	12,3	96	0,001
Killip II, %	31,5	32	0,67	6,8	50	0,003
Killip III, %	7,5	8	0,73	0,2	4	0,02

Тахипноэ в покое у тех больных, которые скончались в стационаре, было выражено чуть больше, чем у выживших, но различия недостоверны, как и в частоте случаев II и III класса по Killip. Более тяжелый, IV ФК ХСН с наличием одышки в покое, чаще встречался в подгруппе умерших. Частота ТЭЛА в стационаре по клиническим, электрокардиографическим и рентгенологическим крите-

риям достоверно различалась в группе выписавшихся (5,9%) и умерших в стационаре больных (64%), $p < 0,05$.

Динамика инструментальных данных в общей группе и подгруппах умерших и выписавшихся из стационара

При поступлении фибрилляция предсердий на ЭКГ, снятой в ОЭМП, выявлялась у 271 (60,2%), ритм ПЭКС – у 4 (0,9%), желудочковая тахикардия – у 2 (0,4%), суправентрикулярная тахикардия (СВТ) – у 1 (0,2%), полная атриовентрикулярная блокада – у 1 (0,2%), синусовый ритм регистрировался у 171 больных (38%). Желудочковая экстрасистолия наблюдалась на отдельно снятых ЭКГ в 26% случаев, при мониторинговании пациентов, помещенных в ПИТ, – у 100 % больных. У всех пациентов отмечалась дилатация левого желудочка и выраженная его систолическая дисфункция. ФВ по методу Simpson при поступлении в общей группе составляла $30,1 \pm 2,3\%$, а митрально-септальная сепарация (EPSS) – $19,2 \pm 1,2$ мм (норма – до 6 мм), см. также таблицу 2.

Таблица 2 - Результаты инструментальных исследований в подгруппах выживших и умерших

Группа, период Параметр, Единицы (норма)	Выжившие, поступление	Умершие, поступление	Выжившие, день 4	Умер- шие, день 4	Вы- жив- шие, выпис- ка	Умершие, 1-2 дня до до смерти
EPSS, мм (1-6), $M \pm m$	$18,6 \pm 2,1$	$20,1 \pm 2,3$	$17,0 \pm 1,5$	$21,3 \pm 2,5$	$15,1 \pm 1,2$	$24,6 \pm 2,2^*$
Фибрилляция пред- сердий, n(%)	241 (56,7)	16(64)	216(50,8)	15(60)	212(49, 9)	15(60)
Синусовый Ритм, n(%)	165(38,8)	9(36)	190(44,6)	10(40)	194(45, 6)	10(40)
SatO ₂ , % (95-100), $M \pm m$	$90,3 \pm 3,9$	$84,4 \pm 5,3$	$95,5 \pm 4,0^*$	$88,4 \pm 3,8$	$96,2 \pm 2,2^*$	$81,8 \pm 4,9$

*- $p < 0,05$ для групп выживших и умерших на 4-й день и день выписки/смерти.

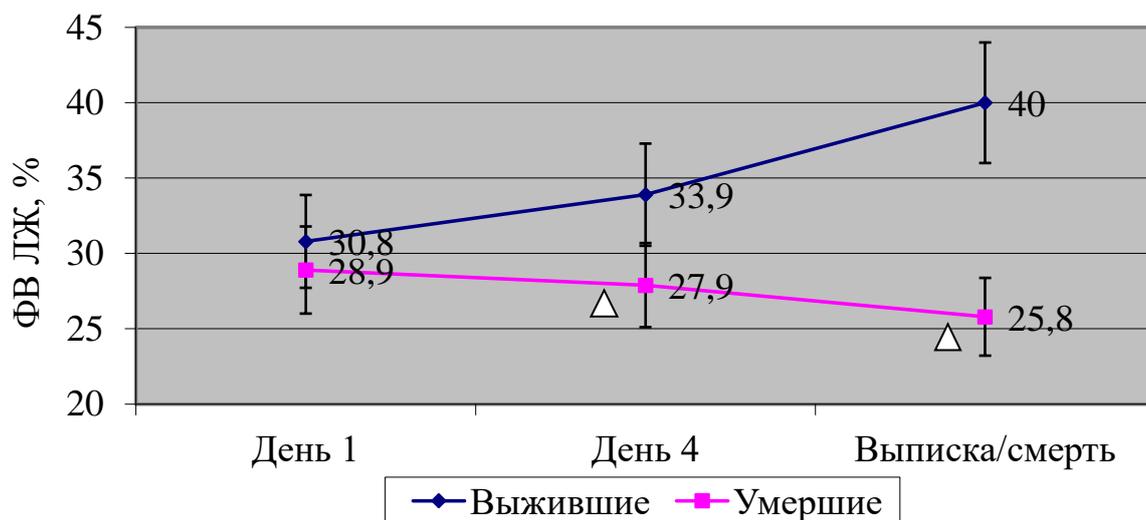


Рисунок 3 - Динамика ФВ у выживших и умерших больных.

Δ – $p < 0,05$ между группами выживших и умерших в Д 4 и на момент выписки/смерти.

Функция левого желудочка, изначально значительно сниженная у всех пациентов, на фоне терапии у выписавшихся несколько улучшалась, но, по-видимому, не столь выражено, как можно думать по цифрам динамики ФВ (более точный показатель - EPSS - отражает позитивные сдвиги, но не столь явные, возможно, вследствие меньшей погрешности при измерении). В подгруппе умерших показатели функции ЛЖ ухудшались в динамике ($p < 0,05$), и это было фактором отрицательного прогноза.

Конечные точки к моменту выписки в подгруппах пациентов с осложненным и неосложненным течением ОДХСН

Конечные точки к моменту выписки в подгруппах пациентов с осложненным и неосложненным течением заболевания суммированы в таблице 3.

Таблица 3 - Конечные точки в подгруппах осложненного и неосложненного течения ОДХСН к моменту выписки

Параметр	Осложненные, n=90	Неосложненные, n=360	p
Летальность общая-n(%)	22 (24,4%)	3(0,8%)	0,0001
Внезапная смерть-n(%)	1 (1,1%)	1(0,3%)	-
Смерть от нарастающей ХСН-n (%)	15 (8- ТЭЛА, 4 – отек легких)	2 (0,6%)	0,0001

	(16,7%)		
Смерть от внутригоспитального ИМ- n (%)	1 (1,1%)	0 (0%)	-
Смерть от некардиальных причин – n(%)	5 (5,6%)	0 (0%)	0,02
Нефатальные внутрибольничные ИМ – n (%)	2 (2,2%)	0 (0%)	-
Нефатальные внутрибольничные ОНМК – n (%)	2 (2,2%)	0 (0%)	-

Первая подгруппа пациентов характеризовалась достоверно более высокой внутригоспитальной летальностью, основной вклад в которую внесли смерти от нарастающей ХСН, а непосредственными причинами летальных исходов чаще всего были тромбоэмболия легочной артерии и отек легких. Таким образом, представленная выборка пациентов в целом соответствовала отечественным и международным данным, но по сравнению с последними имела определенную специфику, заключающуюся в том, что у нас имелось больше больных с ИБС, ХСН, ГБ и ФП в анамнезе, а терапия на догоспитальном этапе была хуже. В фазе стационарного лечения терапия соответствовала стандартам и данным литературы. Доля пациентов с высокотехнологичными методами лечения была ничтожно мала.

Данные гематологического исследования

На рис. 4 суммированы данные результатов гематологического исследования в динамике у пациентов, умерших в стационаре и выписавшихся. При анализе подгруппы умерших в стационаре отмечалось отчетливое нарастание уровня лейкоцитов ($p < 0,05$ для дня 4 и перед смертью/выпиской) и нейтрофилов, в том числе палочкоядерных форм ($p < 0,05$ для последних значений), что, наряду со снижением абсолютного количества лимфоцитов свидетельствует о резкой активации клеточного звена воспалительной реакции. Имелась статистически значимая связь между отрицательным прогнозом и высокими уровнями лейкоцитов и нейтрофилов ($p < 0,05$).

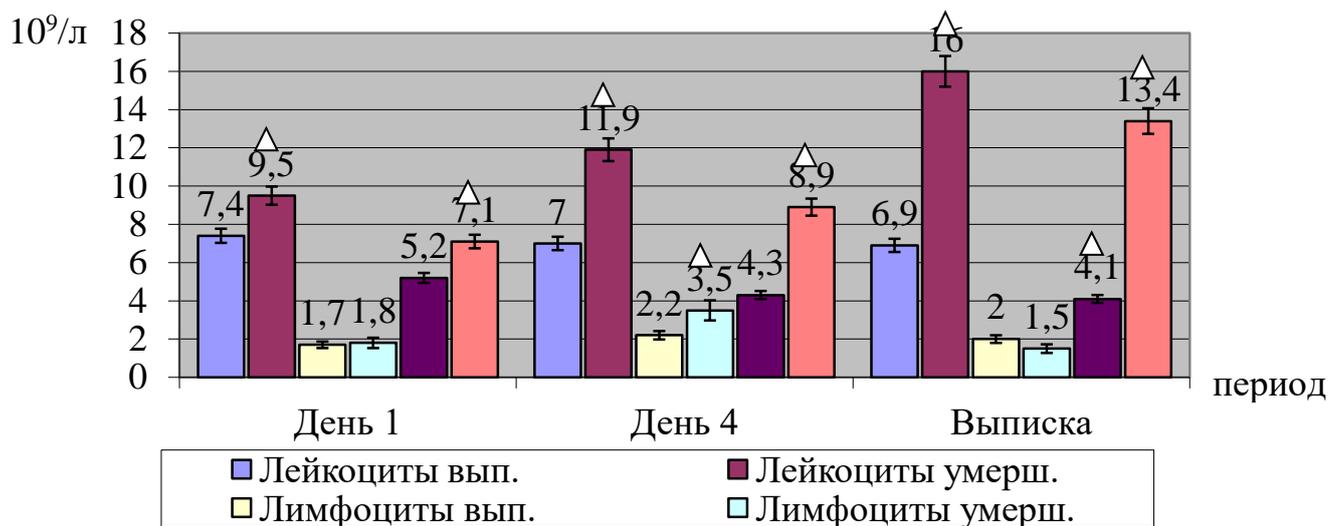


Рисунок 4 - Динамика рутинных показателей гемограммы у выписанных и умерших в стационаре больных ОДХСН (абсолютные цифры).

Δ - $p < 0,05$ для групп выписавшихся и умерших.

Наблюдались различные варианты динамики содержания лейкоцитов – наиболее распространенным вариантом было их неуклонное снижение – 245 случаев (54,4%), довольно частым – такое же нарастание лейкоцитоза – 107 (23,8%), более редкими – подъем – снижение – 30 (6,7%) и снижение – подъем – 49 (10,9%). Подавляющее большинство случаев неблагоприятного течения заболевания и все летальные исходы приходились на 1-й и 4-й варианты ($p < 0,05$).

Данные биохимического исследования

На рис. 5-8 (группы 1, 2 и подгруппа умерших в стационаре) приведены данные об особенностях динамики основных биохимических параметров, отражающих состояние системы воспаления, функции почек, а также нейрогормонального фона.

В группах осложненного течения и подгруппе умерших пациентов негативные тенденции проявлялись гораздо резче, чем у больных с неосложненными течениями заболевания.

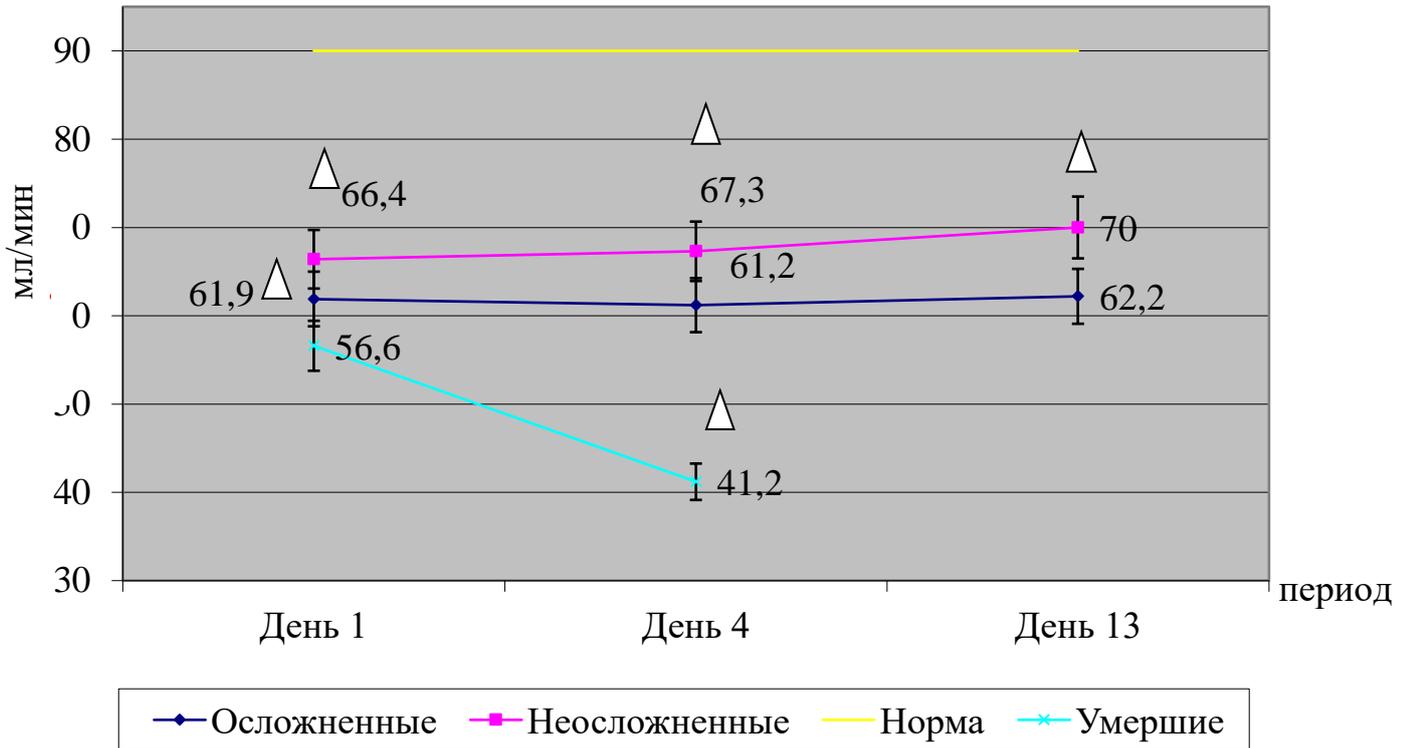


Рисунок 5 - СКФ у больных с осложнениями, без осложнений и умерших. Δ - $p < 0,05$ между группами осложненных/неосложненных и умершими в Д1 и Д4 между группами осложненных и неосложненных при выписке.

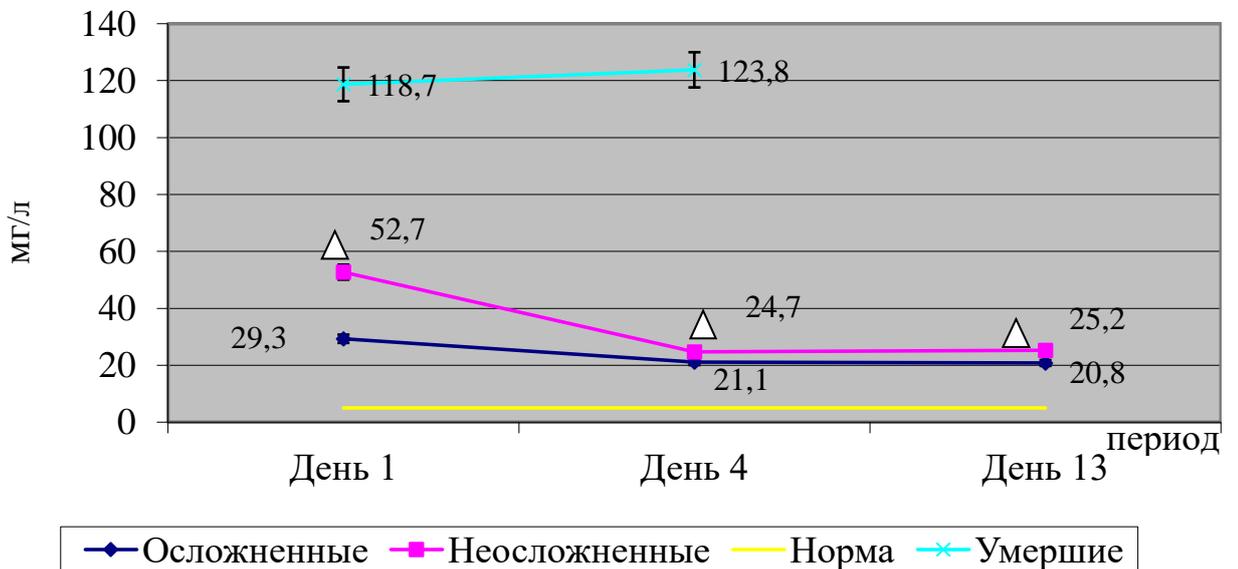


Рисунок 6 – Содержание СРБ в крови у больных с осложнениями, без осложнений и умерших. $p < 0,05$ между группами осложненных/неосложненных и умершими в Д1 и Д4 между группами осложненных и неосложненных при выписке.

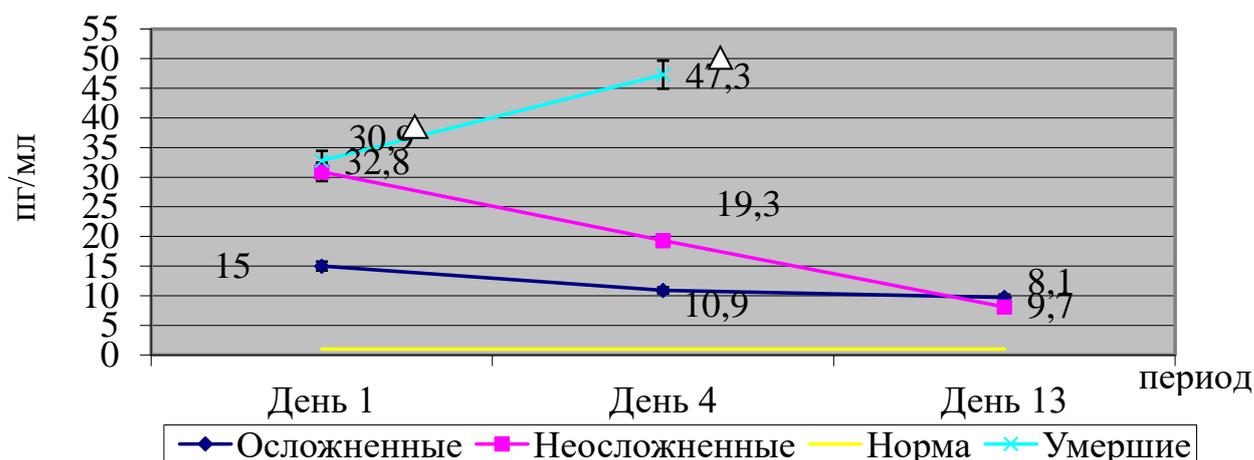


Рисунок 7 - Содержание BNP в крови (верхняя граница нормы = 100 пг/мл.) у больных с осложнениями, без осложнений и умерших.

Δ - $p < 0,05$ между группами осложненных/неосложненных и умершими в Д1, Д4.

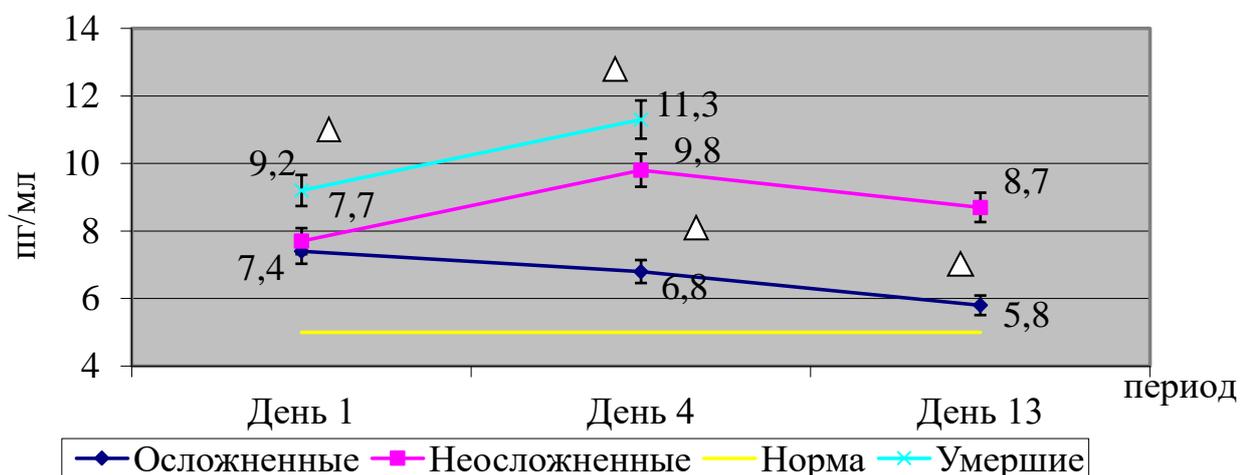


Рисунок 8 - Содержание вазопрессина в крови у больных с осложнениями, без осложнений и умерших.

Δ - $p < 0,05$ между группами осложненных/неосложненных и умершими в Д1, Д4 и группами осложненных и неосложненных при выписке.

У техпациентов, кто впоследствии скончался в стационаре, уже в первые сутки госпитализации отмечалась и прогрессировала в динамике дисфункция печени и почек: снижалась СКФ ($p < 0,05$ для дня поступления и 4-го); нарастал общий билирубин ($p < 0,05$ для дня поступления и 4-го); происходил нейрогормональный «всплеск»: высокая концентрация вазопрессина ($p < 0,05$ для дня поступления и 4-го) и альдостерона ($p < 0,05$ для дня поступления и 4-го), констатировался очень высокий подъем уровней BNP ($p < 0,05$ для дня поступления и 4-го), в разы по сравнению с выписавшимися возрастала активность системного воспаления, оцененная по содержанию СРБ ($p < 0,05$ для дня поступления и 4-го). Эти факты соотносятся с данными литературы [Беленков Ю.Н. и соавт., 2000, 2009; Визир В.А. и соавт., 2000; Кочегура Т.Н. и

соавт., 2013; Adams K. et al., 2008]. Все указанные параметры отличались в группах выписавшихся и умерших уже в момент поступления, и в дальнейшем эти различия усугублялись. Отмечалась корреляционная связь между негативным прогнозом для госпитального периода и снижением СКФ (коэффициент парных корреляций Пирсона ($r=0,34$, $p=0,001$); высоким уровнями BNP в крови ($r = 0,64$, $p= 0,001$); содержанием альдостерона в крови ($r=0,54$, $p= 0,001$); содержанием вазопрессина в крови ($r=0,57$, $p= 0,001$) и содержанием СРБ в крови ($r=0,34$, $p=0,002$).

На рисунке 9 отображены выявленные корреляционные связи содержания СРБ в крови

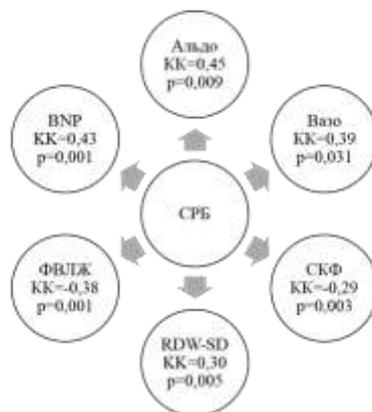


Рисунок 9 - Корреляционные связи содержания СРБ в общей группе больных.

Отмечались корреляционные связи умеренной силы содержания СРБ в крови с нейrogормонами, ФВ ЛЖ и коэффициентом RDW-SD, слабой степени – с СКФ. Это свидетельствует о взаимовлиянии системной воспалительной реакции и нейrogормональной активации, которые сказываются и на состоянии функции ЛЖ.

Данные иммунологического исследования

В таблице 4 отражены основные данные о динамике маркеров хронического воспаления и некоторые другие характеристики иммунного статуса при ОД-ХСН.

Таблица 4 - Характеристика результатов иммунологического исследования в динамике. Иммуноглобулины и интерлейкины (для больных общей группы)

Период Параметр, ед.(норма)	По- ступление	День 4	Вы- писка
Содержание IgG в крови, г/л (5-16), M±m	21,2±2,1	23,4±1,9	22,6±2,3
Содержание IgA в крови, г/л	2,8±0,3	2,7±0,2	3,5±0,4*

Период Параметр, ед.(норма)	По- ступление	День 4	Вы- писка
(0,9-2,8), M±m			
Содержание IgM в крови, г/л (0,5-3,7), M±m	1,4±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2
Содержание IL-2 в крови, пг/мл (0,5-2,5), M±m	1,2±0,1	2,3±0,5	2,4±0,3*
Содержание IL-6 в крови, пг/мл (5-12), M±m	35,3±7,7	28,5±6,7	26,4±7,2*
Содержание IL-10 в крови, пг/мл (2,2-10,4), M±m	7,2±1,3	10,0±4,2	8,3±3,4
Содержание ФНОα в крови, пг/мл (5-30), M±m	11,8±19,9	143,0±232,7	387,0±565,0*

*: $p < 0,05$ между поступлением и выпиской

Профиль иммуноглобулинов и интерлейкинов декомпенсированного пациента характеризовался стабильным, на протяжении всего госпитального периода, повышением уровня IgG (маркер хронического воспаления), при субнормальных значениях IgA с тенденцией к нарастанию последних в динамике к выписке. Корреляционный анализ в отношении иммуноглобулинов выявил следующее: при использовании коэффициента парных корреляций Пирсона отмечались связи средней силы для IgG – с уровнем СОЭ ($r = 0,43$, $p = 0,014$), с содержанием фибриногена в крови ($r = 0,34$, $p = 0,049$), с наличием у больного синдрома полиорганной недостаточности ($r = 0,33$, $p = 0,046$) и с уровнем лейкоцитов в крови ($r = 0,31$, $p = 0,048$); для IgA – с уровнем СРБ крови ($r = 0,41$, $p = 0,017$) и с госпитальной летальностью ($r = 0,33$, $p = 0,047$); для IgM – с содержанием общей КФК в крови ($r = 0,34$, $p = 0,047$) и содержанием СРБ в крови ($r = 0,33$, $p = 0,049$). В цитокиновом статусе преобладало значительное повышение провоспалительного ИЛ-6, снижавшегося в процессе неспецифического лечения ОДХСН, но не достигавшего нормы к моменту выписки в общей группе. При осложненном течении к моменту выписки концентрация этого цитокина была выше, чем у «неосложненных» больных, отражая большее напряжение иммунитета. Корреляционный анализ связей содержания ИЛ-6 с другими клиническими и лабораторными маркерами ОДХСН дал следующие результаты в порядке убывания r : ИЛ – 6 коррелировал со средней степенью силы связи с RDW-CV ($r = 0,43$, $p = 0,044$), осложненным течением ОДХСН ($r = 0,42$, $p = 0,011$), содержанием АЛТ в крови ($r = 0,32$, $p = 0,049$), содержанием лимфоцитов в крови ($r = 0,31$, $p = 0,043$). Концентрация

ФНО α повышалась в динамике максимумом при выписке, несмотря на клиническое улучшение, но этот параметр характеризовался очень большим разбросом результатов, что ограничивало возможность интерпретации полученных результатов.

В таблице 5 представлены данные о динамике дополнительных иммунологических параметров в общей группе больных.

Таблица 5 - Динамика кластеров лимфоцитов, хемилюминесценции, титров антител в стрептококкам в общей группе пациентов

Период Параметр, ед.(норма)	По- ступление	Д4	Вы- писка
Содержание CD4 в крови, 10 ⁹ /л, (0,4-1,1), M \pm m	0,83 \pm 0,08	0,88 \pm 0,11	0,76 \pm 0,09
Содержание CD25 в крови, 10 ⁹ /л (0,1-0,45), M \pm m	0,65 \pm 0,10	0,76 \pm 0,09	0,65 \pm 0,10
ХЛ ц.к. спонт., мВ (6,2-7,2), M \pm m	7,1 \pm 0,3	7,6 \pm 0,5	8,6 \pm 1,0
ХЛ ц.к. индуц., мВ (7,4-8,3), M \pm m	9,5 \pm 0,6	10,2 \pm 1,0	11,4 \pm 1,7*
Титр АСК, МЕ (0-200), M \pm m	162,0 \pm 43,7	161,1 \pm 51,9	109,3 \pm 41,2*

ХЛ ц.к. – хемилюминесценция цитоплазматических клеток, АСК - антистрептокиназа

*: p<0,05 между поступлением и выпиской

Кластеры лимфоцитов CD – 4 оставались в пределах нормы, а содержание CD – 25 было повышенным и в абсолютных и в относительных цифрах с колебаниями в динамике и сохранением тенденции к моменту выписки. Повышенные цифры индуцированной ХЛ свидетельствовали об избыточной активности оксидантной системы. Проверка корреляционных связей индуцированной ХЛ ц.к. показала наличие следующих взаимодействий средней силы: с постгоспитальной летальностью (r = 0,35, p = 0,044); с уровнем лейкоцитов в крови (r= 0,32, p = 0,045); с синдромом полиорганной недостаточности (r = 0,32, p = 0,04). Титры АСК были повышены у 35,3 % обследованных больных со снижением в динамике к моменту выписки. Антиоксидантная активность плазмы была снижена (в динамике-0,11 \pm 0,01 - 0,13 \pm 0,02 - 0,16 \pm 0,03 мм/мл (нижняя граница нормы 1,3 мм/мл) при увеличении оксидантной активности. Этот факт подтверждает тезис о том, что при ОДХСН имеет место значительная активация оксидативного стресса [Иванов С.Г.и соавт., 2006]. Антиоксидантная активность коррелировала (связь средней силы) с уровнем лимфоцитов крови (r = 0,38, p=0,033), наличием синдрома полиорганной недостаточности (r = 0,32, p=0,041), уровнем СКФ (r = 0,30, p=0,047). Таким образом, динамика перечисленных параметров отражает факт

напряженной, но избирательной иммунной активации у пациентов с ОДХСН, протекающей на фоне снижения антиоксидантной активности.

Характеристика инфекционного статуса у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и его взаимосвязь со среднесрочным прогнозом.

Чтобы определить вклад патоген-ассоциированного молекулярного паттерна в состояние остро декомпенсированного больного с ХСН при условии отсутствия клинико-инструментальных признаков текущей инфекции, и то, каким образом это может сказаться на ближайшем прогнозе, оценили инфекционный статус группы пациентов из основной когорты. В данное подисследование были включены 65 пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности из общей группы, средний возраст их составил $67,3 \pm 2,3$ лет, 34 (52,3%) из них были мужчины. На рисунке 10 отображена суммарная частота инфицирования пациентов с ОДХСН вирусными, бактериальными и грибковыми патогенами.

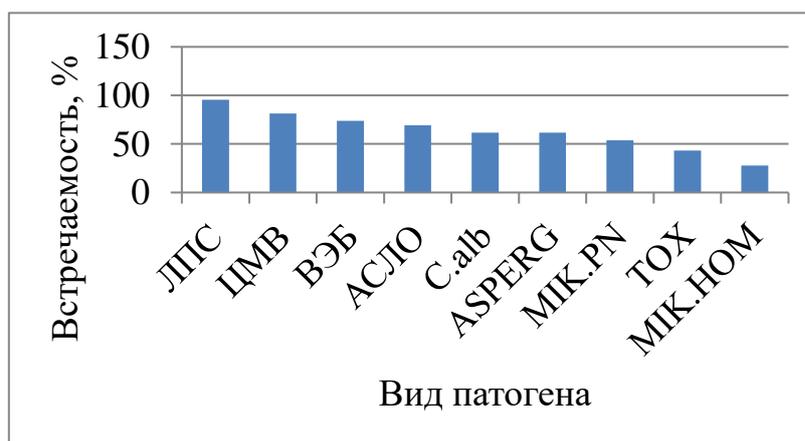


Рисунок 10 - Суммарная частота инфицирования пациентов с ОДХСН вирусными, бактериальными и грибковыми патогенами.

ЛПС – липополисахариды, ЦМВ – цитомегаловирус, АСЛ-О – антистрептолизин-О, C.alb – *Candida albicans*, ASPERG – *Aspergillus*, MYC.PN – *Mycoplasma pneumoniae*, ТОХ – *Toxoplasma gondii*, MYC.HOM – *Mycoplasma hominis*.

При отсутствии клинических проявлений инфекции по каждому из девяти исследованных патогенов инфицированность составляла более 27%, а в отношении ЛПС превышала 90%. У всех обследованных больных с ОДХСН имело место инфицирование как минимум двумя патогенами, а более чем у 90% данного контингента их было три и более.

Рисунок 11 отражает встречаемость патогенных микстозов у пациентов с ОДХСН.

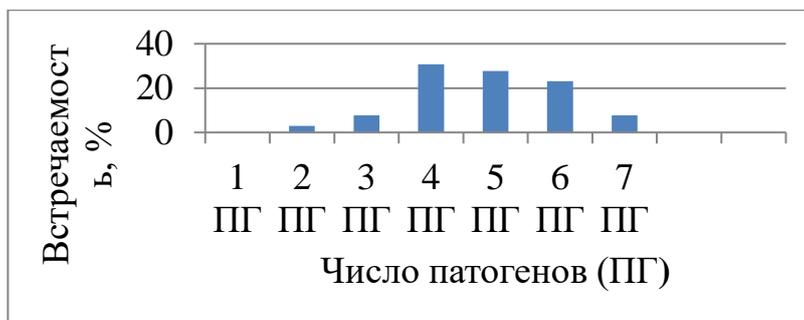


Рисунок 11 - Встречаемость патогенных микстов у пациентов с ОДХСН.

Летальные исходы в первые 12 месяцев наблюдения были связаны с количеством патогенных паттернов у пациента ($r = 0,52$, $p=0,004$). Распределение летальных исходов в зависимости от количества патогенов, выявленных у больного с ОДХСН, показано на рисунке 12.

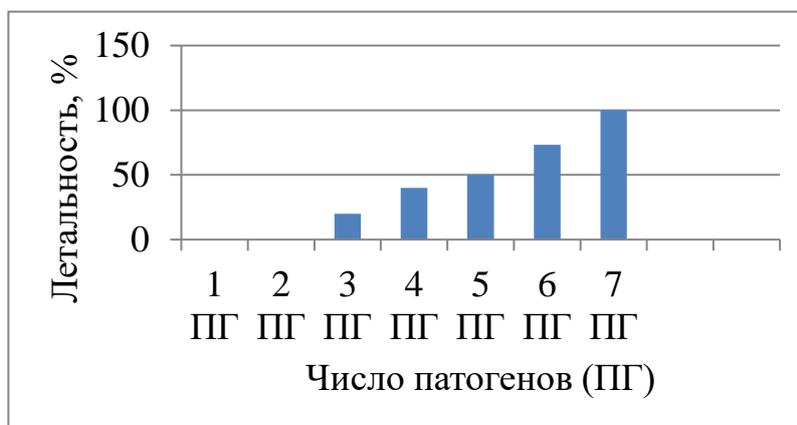


Рисунок 12 - Распределение летальных исходов в зависимости от количества патогенов, выявленных у больного с ОДХСН.

Зависимость летальности в течение года после индексной госпитализации от степени инфицированности пациента с ОДХСН вирусно-бактериальным микстом была практически линейной. Количество повторных госпитализаций по поводу новых декомпенсаций ХСН также коррелировало с числом патогенов у пациента ($r = 0,61$, $p = 0,001$). Из монопатогенов наиболее сильная корреляционная связь с летальным исходом наблюдалась у ЦМВ ($r = 0,39$, $p=0,001$). Перекрестный корреляционный анализ патогенных паттернов выявил наиболее сильные связи между IgM к ВЭБ и ФЧ 30 ($r = 0,44$, $p = 0,016$); АСЛО и IgM к ВЭБ ($r = 0,83$, $p = 0,0001$), антителами к обеим микоплазмам ($r = 0,88$, $p = 0,0001$), ЛПС ($r = 0,78$, $p = 0,0001$); ИЛ-6 и IgM к ВЭБ ($r = 0,44$, $p = 0,036$), а также ЛПС ($r = 0,47$, $p = 0,025$); IgG к ЦМВ и IgG к Candida ($r = 0,58$, $p = 0,001$), IgG к токсоплазме ($r = 0,56$, $p = 0,003$); IgM к ВЭБ и антителами к микоплазмам ($r = 0,66-0,68$, $p = 0,001$); СРБ и ЛПС ($r = 0,46$, $p = 0,009$), количеством патогенов ($r = 0,61$, $p = 0,001$), летальными исходами ($r = 0,53$, $p = 0,002$).

Таким образом, инфекционный статус пациентов с ОДХСН характеризовался частым хроническим латентным инфицированием большим количеством

патогенов. Количество инфекционных агентов, а также высокий уровень ЛПС у больных с ОДХСН ассоциировались с негативным прогнозом жизни и повторных госпитализаций, а также с ремоделированием сердца.

Роль синдрома полиорганной недостаточности в клиническом течении и исходах ОДХСН

Часть больных основной группы исследования была разделена на 2 подгруппы: СПОН(+) – 59 пациентов (мужчин 34 (57,6%) и женщин 25 (42,4%), средний возраст $70,4 \pm 11,2$ года), у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а уровень билирубина плазмы превышал $20,5 \text{ мкмоль/л}$. В группу СПОН (-) был включен 141 пациент (66 мужчин (46,8%) и 75 женщин (53,2%), средний возраст – $68,5 \pm 9,3$ года, $p > 0,05$ для групп СПОН(+) и СПОН (-)), с СКФ $> 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и билирубином $< 20,5 \text{ мкмоль/л}$.

Динамика основных клинических показателей в группах СПОН(+) и СПОН (-) на стационарном этапе отражена в таблице 7.

Таблица 7 – Динамика основных клинических показателей в группах СПОН(+) и СПОН (-) на стационарном этапе

Период, группа Параметр	Поступление		Р	Выписка		Р
	СПОН(+)	СПОН(-)		СПОН(+)	СПОН(-)	
САД <100 , n(%)	4(6,8%)	2(1,4%)	0,042	2(3,4%)	2(1,4%)	0,22
САД >140 ,n(%)	8(13,6%)	50(35,5%)	0,021	2(3,4%)	5(3,5%)	0,78
ЧСС >90 ,n(%)	47(79,7%)	85(60,3%)	0,047	10(16,9%)	8(5,7%)	0,038
СН ФК III, n(%)	22(37,3%)	76(53,9%)	0,044	45(76,2%)	108(76,2%)	0,72
СН ФК IV, n(%)	37(63,7%)	65(46,1%)	0,046	8(13,6%)	5(3,5%)	0,049
Хрипы, n(%)	32(54,2%)	57(40,4%)	0,039	4(6,8%)	2(1,4%)	0,028
Среднесуточная доза фуросемида, введенного в/в, мг/сут, $M \pm m$	-	-	-	$49,0 \pm 26,3$	$26,9 \pm 15,5$	0,030
Госпитальная летальность, n(%)	-	-	-	22(24,4%)	3(0,8%)	0,001

У пациентов с полиорганной недостаточностью отмечалась тенденция к гипотензии, было исходно больше пациентов с IV функциональным классом СН и тахикардией. Регресс явлений застоя был замедленным в группе СПОН(+), у них же отмечалось больше случаев остаточных явлений (тахикардия, застой в легких), в целом хуже был функциональный класс ХСН на момент выписки, требовались значительно большие дозы внутривенных диуретиков. Госпитальная летальность была значительно выше в группе больных с полиорганной дисфункцией.

В таблице 8 и на рисунке 13 приведены данные о динамике основных биохимических показателей, отражающих состояние системы воспаления,

функции печени и почек, а также нейрогормональный фон в зависимости от наличия СПОН.

Таблица 8 - Биохимические и иммунологические параметры в динамике в зависимости от наличия СПОН

Период, группа Параметр, ед. (норма)	Поступление		День 4-5		Выписка	
	СПОН(+)	СПОН(-)	СПОН(+)	СПОН(-)	СПОН(+)	СПОН(-)
Содержание ВНР в крови, мг/мл (0-100), М±m	1660±654	1637±453	1320±338	1469±587	1280±466	1239±370
Содержание креатинина в крови, мкмоль/л (62-100), М±m	130±28*	82±13	116±11*	90±8	101±10*	89±7
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (90-120), М±m	46,8±8,1*	79,3±17,3	53,3±5,7*	80,3±12,6	62,9±4,1*	75,7±6,1
Содержание общего билирубина в крови, мкмоль/мин (8,5-17,8), М±m	41,4±17,6*	11,8±3,6	26,6±11,0*	11,6±3,8	20,9±8,0*	11,6±4,8
Содержание вазопрессина в крови, пг/мл (0-5,2), М±m	8,3±1,3	7,8±1,1	6,9±1,1	7,3±1,7	6,4±2,2	5,8±1,8
Содержание альдостерона в крови, пг/мл (0-442), М±m	534±43*	236±35	408±44*	221±34	348±46*	229±51

*- $p < 0,05$ для групп СПОН (+) и СПОН (-)

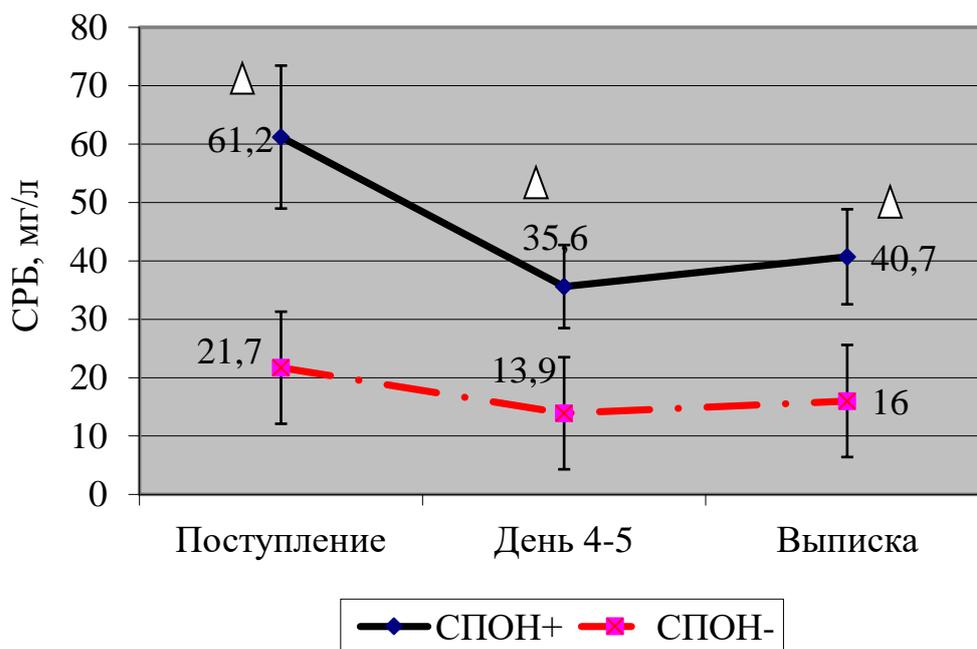


Рисунок 13 - Динамика СРБ у больных в группах СПОН(+) и СПОН(-).

Δ - $p < 0,05$ между группами СПОН(+) и СПОН(-).

В обеих группах было выявлено значительное повышение уровня СРБ, а также интерлейкина-6, но более выражено оно было у больных с наличием СПОН, и это различие сохранялось до момента выписки, коррелируя с повышением содержания нейростероидов, прежде всего альдостерона, который снижался в процессе лечения, но оставался высоким к моменту выписки. Сохранялись на протяжении всего периода пребывания пациентов в стационаре и статистически значимые различия по уровням креатинина, СКФ и билирубина, несмотря на то, что они снижались к выписке в обеих группах. Эти факты подтверждаются данными литературы [Арутюнов А.Г. и соавт., 2014; Арутюнов Г.П. и соавт., 2008].

На рисунке 14 изображены корреляции СПОН с различными клиническими, инструментальными и биохимическими маркерами (парные корреляционные коэффициенты Пирсона и Спирмена)

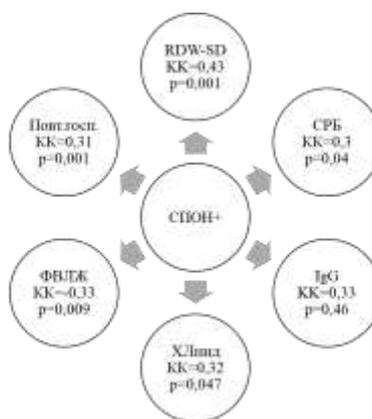


Рисунок 14 - Корреляционные связи СПОН с клиническими, ренальными, инструментальными, провоспалительными и нейрогормональными маркерами.

Выявилась взаимосвязь СПОН с маркерами воспаления, в частности, СРБ, RDW-SD, IgM, G. Отмечалось взаимовлияние полиорганной недостаточности с функцией ЛЖ, а также с повторными госпитализациями по поводу ОДХСН. Кроме того, имелась средней силы корреляционная связь СПОН с оксидантной (по показателям индуцированной ХЛ цитоплазматических клеток) и антиоксидантной системами (для последней $r = 0,32$, $p = 0,048$).

Через 12 месяцев после выписки из групп СПОН (+) и СПОН (-) умерло, соответственно, 51,9% и 31,6% больных, $p = 0,035$. t - критерий связи СПОН в ходе индексной госпитализации с летальным исходом после выписки из стационара при многофакторном анализе составил 2,69; $p = 0,01$; ОШ=1,16. Количество повторных госпитализаций по поводу ОДХСН было, соответственно, в среднем - $0,91 \pm 0,06$ в год и $0,91 \pm 0,09$ в год, $p = 0,72$ (ОШ=1,0). Таким образом, полиорганная недостаточность при ОДХСН тесно ассоциирована с воспалительным, оксидативным стрессом и нейрогормональным дисбалансом. Клиническое улучшение, при наличии полиорганной дисфункции зачастую неполное, с остаточными явлениями СПОН и провоспалительной реакции, которые коррелируют между собой и нередко сохраняются и после выписки пациента из стационара, негативно влияя на функцию ЛЖ. Кривая выживаемости Каплана –Майера в зависимости от

наличия

СПОН

приведена

на

рис.15.

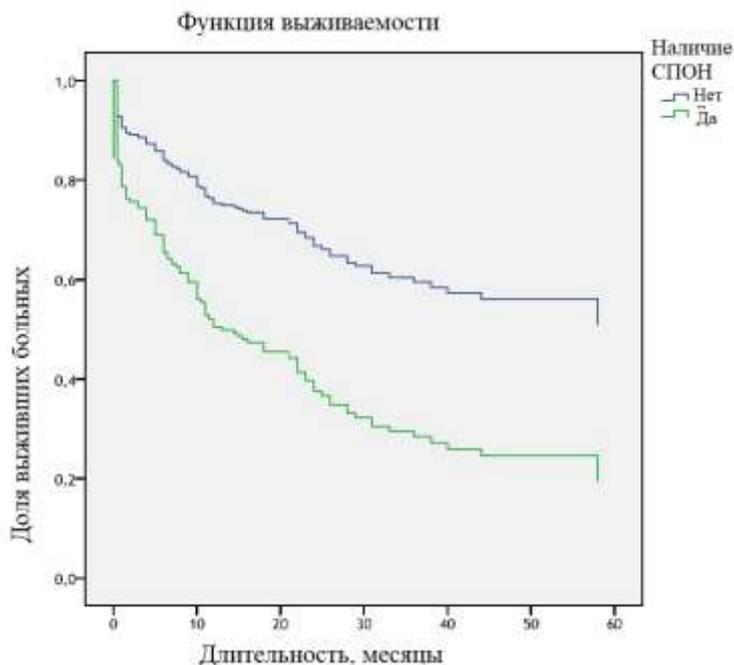


Рисунок 15– Кривая выживаемости Каплана–Майера в зависимости от наличия СПОН в период госпитализации.

Данные патоморфологического исследования

Выявленные при ОДХСН морфологические изменения в основном носили неспецифический характер и проявлялись в разной степени выраженности во всех исследуемых органах, отражая в том числе и проявления системной воспалительной реакции, в частности, лейкостазы, краевое стояние нейтрофилов в просветах сосудов, выход их в периваскулярное пространство. Изменения печени, характерные для хронического воспаления, наблюдались у большинства (58,7%) умерших и коррелировали с маркерами системной воспалительной реакции. Острое канальцевое повреждение (ОКП) почек было обнаружено у 20 (32,2%) из 62 умерших от ОДХСН (12 – в ходе первичной госпитализации, 50 – при повторных). ОКП 1 степени имелось у 12 (19,3%) человек, 2 степени у 4 (6,4%) больных, 3 степени у 4 (6,4%) пациентов. ОКП при фатальной ОДХСН в сильной степени ассоциировалось с повышенным уровнем СРБ и ИЛ-6 ($r=0,81-0,85$; $p<0,05$), RDW-CV ($r=0,84$; $p<0,05$), креатинина ($r=0,84$; $p<0,05$), корреляционная связь средней силы отмечалась с снижением гемоглобина ($r=0,43$; $p>0,05$) и повышением билирубина в крови ($r=0,58$; $p>0,05$).

Факторы прогноза летального исхода в стационаре

На финальном этапе многофакторного анализа с учетом интерактивного эффекта были сформированы две основные модели оценки риска летального исхода на стационарном этапе. Первая из них раскрыта в таблице 10.

Таблица 10– Модель прогноза риска смерти в стационаре для больных с ОДХСН

Переменная	z	p
Минимальный уровень гемоглобина в крови	-2,29	0,02
Содержание СРБ в крови при поступлении	3,56	0,0001
Содержание BNP в крови при поступлении	4,1	0,0001
Содержание креатинина в крови при поступлении (мужчины)	1,69	0,09
Содержание креатинина в крови при поступлении (женщины)	2,0	0,04

z-коэффициент регрессии

Значительно повышала риск смерти в стационаре для больного с ОДХСН такая комбинация факторов как минимальный (из всех измеренных в ходе госпитализации) уровень гемоглобина (чем меньше, тем хуже), концентрация СРБ при поступлении (чем больше, тем хуже), содержание BNP при поступлении (чем выше, тем хуже) и креатинин плазмы, имеющий интерактивный в отношении пола эффект (чем выше, тем хуже), статистически значимый только в отношении женщин.

Ввиду того, что количество умерших в стационаре (n=25) было относительно недостаточным для создания более детальной шкалы, мы не производили ранжирование по степеням риска для госпитальной летальности, ограничившись в данном случае формированием указанных групп факторов негативного прогноза. Использование данной модели предполагает определение всех указанных показателей для конкретного пациента и учет отклонений их от нормы – чем эти девиации больше, тем прогноз хуже (чувствительность модели 93%, специфичность 69% при проверке методом ROC - анализа).

Отдаленные результаты

Удалось получить информацию о судьбе всех 450 обследованных больных (100,0%), как минимум в отношении их витального статуса. Проанализированы данные опросников, предложенные 208 выписавшимся после первичной госпитализации пациентам по телефону или при личном контакте в клинике. Средняя длительность наблюдения составила – $26,3 \pm 9,3$ месяца, минимальная – 24 месяца. 191 (44,9%) пациент умер в течение 1-24 месяцев после выписки. Точно известна причина смерти 69 человек, скончавшихся в других больницах – из них 40 больных умерли от прогрессирующей ХСН (9 из этих 40 – непосредственно от ТЭЛА), 20 – от инфаркта миокарда, 5 – от инсульта, 4 – от несердечно-сосудистых причин – острая почечная недостаточность, пневмония, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, острая кишечная непроходимость. Всего у 208 пациентов, о которых удалось получить подробные сведения, в течение 24 месяцев после первичной произошло 397 повторных госпитализаций (в среднем 0,9 на одного пациента в год), из них 338 (85,1%) – по поводу декомпенсации ХСН, 44 (11,1%) – в связи с сердечно-сосудистыми

событиями (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и другие «острые» причины), 15 (3,8%) – по несердечно-сосудистым причинам (рак, обострения хронических заболеваний легких, почек, пневмонии, заболевания желудочно-кишечного тракта). При этом 56 пациентов (26,9%) не госпитализировались повторно по поводу ОДХСН ни разу. На момент контакта функциональный класс сердечной недостаточности II имели 19,6 % больных, III - 35,3%, IV – 45,1% пациентов. Под каким-либо врачебным наблюдением находились лишь 32,7 % пациентов. Кардиологами наблюдалось 10% опрошенных. При этом препараты всех четырех классов, отмеченных в последней (2016 года) редакции Национальных рекомендаций по лечению ХСН степенью настоятельности и доказанности IA (β -блокатор + ИАПФ/АРА II + АМКР + диуретик) принимали лишь 5,7% больных, а трех классов – 35,7%, то есть условно адекватную терапию ХСН получали менее половины пациентов – 41,4%. 12,2 % больных не получали вообще никакого лечения.

На рисунке 16 отображены уровни иммуновоспалительных маркеров у выживших и умерших в отдаленном периоде пациентов с ОДХСН

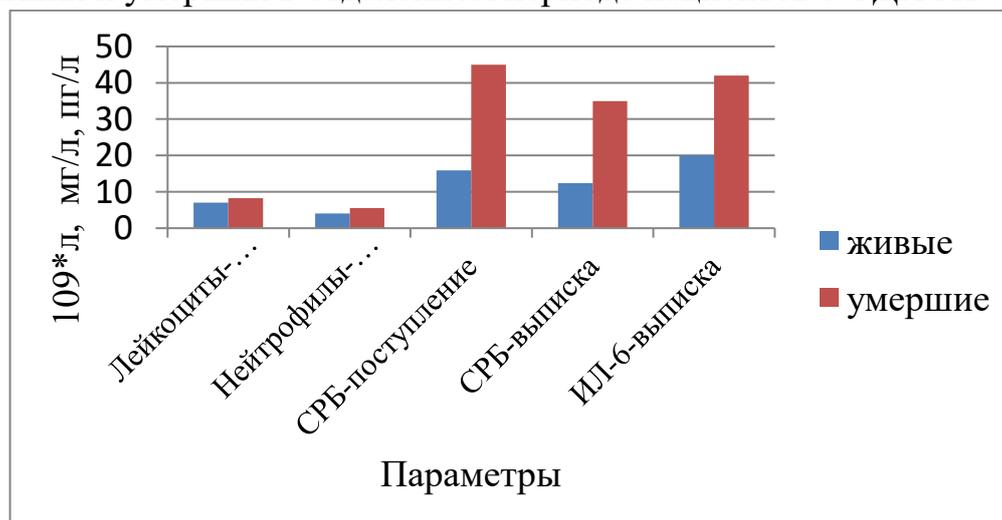


Рисунок 16 - Уровни иммуновоспалительных маркеров у выживших и умерших в отдаленном периоде пациентов с ОДХСН.

$p < 0,05$ между группами умерших и выживших в отдаленном периоде (24 мес.) для уровней СРБ при поступлении и выписке и содержания ИЛ-6.

Содержание всех иммуновоспалительных параметров у пациентов, умерших в отдаленном периоде (24 месяца) было повышено по сравнению с выжившими. Этот факт может быть обусловлен большей степенью латентной инфицированности бактериально-вирусными микстами среди умерших больных, что подтверждается нашими данными, выше. Уровень СРБ при выписке имел корреляцию средней выраженности с содержанием BNP в обеих группах ($r = 0,43$ для выживших и $0,51$ для умерших, $p < 0,05$ для обеих групп), а с ФВ ЛЖ – скорее слабую связь ($r = 0,27$ и $0,25$ соответственно, $p < 0,05$ для обеих групп), что свидетельствует об известной самостоятельной роли системной воспалительной

реакции в прогнозе пациентов после перенесенного эпизода ОДХСН. Этот факт подтверждает и приведенная на рис. 17 кривая выживаемости Каплана- Майера в зависимости от уровня СРБ. Пограничным значением этого параметра было 20 мг/л.

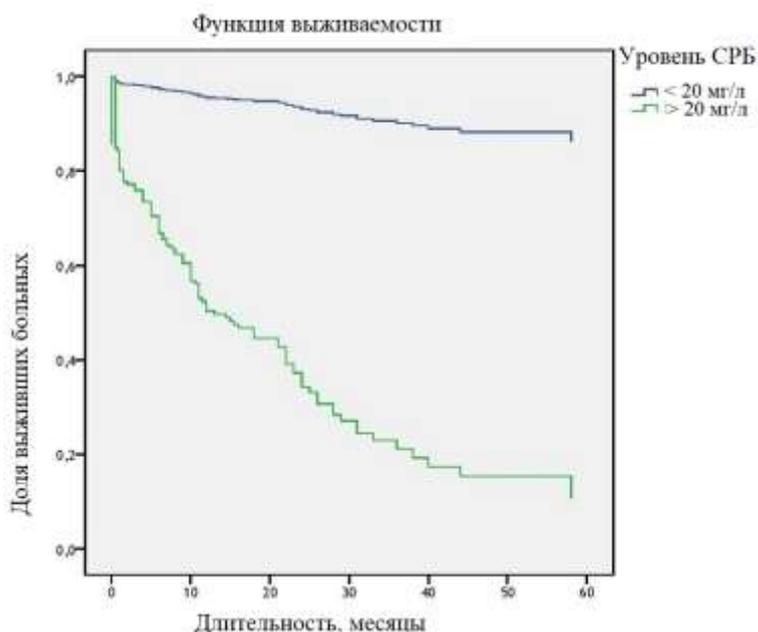


Рис. 17 - Кривая выживаемости Каплана- Майера в зависимости от уровня СРБ.

Таблица 12 суммирует данные о достижении конечных точек исследования в отдаленном периоде в группах осложненного и неосложненного течения.

Таблица 12 - Конечные точки в периоде последующего наблюдения в группах осложненного и неосложненного течения.

Параметр \ Группа	Группа осложненного те- чения n=68	Группа неосложненного течения n=357	p
Смерти от всех причин Д 30	5 (7,3%)	13 (3,6%)	< 0,05
Смерти от всех причин Д 90	10 (14,7%)	24 (6,9%)	< 0,05
Смерти от всех причин Д 360	23 (33,8%)	85 (23,8%)	< 0,05
Смерти от всех причин Д 720	45 (66,2%)	126 (35,3%)	< 0,05
Смерти от ДХСН Д30	4 (5,9%)	8 (4,6%)	0,29

Смерти от ДХСН Д90	7 (10,3%)	13 (7,4%)	0,09
Смерти от ДХСН Д360	17 (25,0%)	25 (14,4%)	0,11
Смерти от ДХСН Д720	23 (33,8%)	34 (19,5%)	0,31
Госпитализации ДХСН Д30	6 (0,17)	29 (0,17)	0,99
Госпитализации ДХСН Д90	14 (0,4)	66 (0,38)	0,81
Госпитализации ДХСН Д360	22 (0,73)	199 (1,14)	0,03
Госпитализации ДХСН Д720	30 (0,86)	308 (1,77)	0,01

В подгруппе больных с исходно осложненным течением ОДХСН после выписки отмечалась более высокая смертность от всех причин практически на всех временных отметках после первичной выписки, превышавшая в 2 раза этот показатель в группе сравнения. При этом количество смертей вследствие повторных ОДХСН было приблизительно одинаковым в обеих подгруппах. Частота госпитализаций по поводу ОДХСН до 90-го дня не различалась, а к 360-му дню стала более высокой у «неосложненных» пациентов. Этот факт можно объяснить тем обстоятельством, что наиболее тяжелые больные из первой подгруппы к данному моменту уже умерли.

Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов

Был рассмотрен этот простой, но сравнительно новый применительно к пациентам с ОДХСН показатель. На момент поступления больных в стационар средние показатели RDW-CV составили $16,3 \pm 2,9\%$, при выписке - $16,7 \pm 3,3\%$, а RDW-SD - $48,7 \pm 7,3$ фл и $53,6 \pm 8,7$ фл, соответственно. Т-тест для выяснения связи этих показателей с летальным исходом дал результаты, суммированные в таблице 13:

Таблица 13 - Статистическая значимость RDW-CV и RDW-SD для различных временных точек.

Показатель	р для 6 мес.	р для 12 мес.	р для 24 мес.
RDW-CV	0,432	0,336	0,287
RDW-SD	0,032	0,042	0,045

При однофакторном анализе лишь показатель RDW-SD продемонстрировал статистическую значимость, а RDW-CV для “острых” пациентов не был связан с летальным исходом. После применения логистической регрессии в рамках многофакторного статистического анализа оба показателя не дали значимого результата. Далее, выбрав путем пошагового эмпирического подбора пограничный уровень RDW-SD, равный 46,5 фл, разбили основную группу на две подгруппы - А и Б. В группу А вошли пациенты с RDW-SD <46,5 фл (n=173), в группу В - с RDW-SD ≥ 46,5 фл (n=249). При этом в отношении неблагоприятного исхода при сравнении подгрупп Т-критерий Стьюдента составил 6,9 (p = 0,0001). В группе RDW-SD ≥ 46,5 фл отмечались более высокие уровни встречаемости госпитализаций по всем причинам, а также летальности (p<0,01 ОШ=1,12). Таким образом, у больных с ОДХСН более существенным, по сравнению с показателем RDW-CV, в отношении прогноза является показатель RDW-SD, значения которого положительно коррелируют с уровнем СРБ, СОЭ, гемоглобина, креатинина, общего билирубина, а также имеют отрицательную корреляцию с ФВЛЖ.

Критерии отдаленного прогноза

При многофакторном анализе методом логистической регрессии показано, что самыми статистически весомыми предикторами отрицательного прогноза для выписавшихся из стационара больных с ОДХСН были высокий функциональный класс (IV) ХСН при поступлении, уровень гемоглобина (чем ниже, тем хуже), средняя доза фуросемида, введенного внутривенно за сутки в ходе госпитализации (чем больше, тем хуже), большее количество лейкоцитов и нейтрофилов при выписке (чем выше, тем хуже), более низкая ФВ ЛЖ при поступлении; более высокое содержание в крови маркеров системного воспаления – СРБ, ИЛ-6, более высокий креатинин плазмы при поступлении и факт внутривенного введения препаратов с положительным инотропным эффектом в стационаре.

Шкала прогноза риска летального исхода пациента с ОДХСН в отдаленном периоде (к 24-му месяцу после выписки)

В таблице 14 приведены базовые данные модели шкалы риска смерти с учетом данных при выписке больного из стационара.

Таблица 14 - Базовые данные модели шкалы риска смерти с учетом данных при выписке больного из стационара.

Коэффициент Параметр при поступлении	Estimate	Стандартная ошибка	z- value	p- value
Содержание СРБ в крови, мг/л	3,02	0,47	4,21	0,0001

Содержание BNP в крови, пг/мл	2,79	0,53	3,15	0,0002
Возраст, лет	2,55	0,70	3,7	0,010
Женский пол(по сравнению с мужским)	- 1,34	0,51	- 3,4	0,001

Ключевыми параметрами с наибольшей статистической силой на момент выписки оказались содержание в крови СРБ и BNP, возраст и пол. Балльная оценка применительно к показателям на момент выписки: СРБ ≥ 20 мг/л – 4 балла, СРБ < 20 мг/л – 0 баллов; BNP ≥ 600 пг/мл – 3 балла, BNP < 600 пг/мл – 0 баллов; Возраст менее 61 года – 0 баллов, возраст 61-74 года – 1 балл, возраст ≥ 75 лет – 2 балла; мужской пол – 1 балл, женский пол – 0 баллов. Шкала имеет на три градации – низкий риск – 0-2 балла, средний риск – 3-7 баллов и высокий риск – 8-10 баллов. При проверке применимости шкалы к постгоспитальной летальности на нашем контингенте больных, получены следующие результаты: низкий риск – 152 больных (выжило 150, умерло 2, летальность 1,3%), средний риск – 98 больных (выжило 45, умерло 53, летальность – 54,1%), высокий риск – 108 пациентов (выжило 6, умерло 102, летальность 94,4%), что доказывает валидность разработанной шкалы риска летального исхода.

Площадь под кривой (ППК) при ROC-анализе составила 0,88, чувствительность данной модели = 0,88, специфичность = 0,27.

Модель прогноза риска летального исхода пациента с ОДХСН в отдаленном периоде (к 12-му месяцу после выписки)

Данная модель приведена в таблице 15.

Таблица 15 - Параметры для модели оценки риска летального исхода через 12 месяцев после выписки больного из стационара (с учетом данных при выписке).

Коэффициент Параметр при поступлении	Estimate	Стандартная ошибка	z- value	p- value
Содержание СРБ в крови, мг/л	0,034	0,007	4,2	0,001
Содержание BNP в крови, пг/мл	0,002	0,0002	7,6	0,0001
Женский пол(по сравнению с мужским)	- 0,62	0,32	- 1,96	0,049

Валидность 12-месячной модели выше, чем 24-месячной – ППК = 0,89, чувствительность = 0,91, специфичность = 0,33.

Модель прогноза риска летального исхода пациента с ОДХСН в отдаленном периоде (к 6-му месяцу после выписки)

Данная модель приведена в таблице 16.

Таблица 16 - Параметры для модели оценки риска летального исхода через 6 месяцев после выписки больного из стационара (с учетом данных при выписке).

Коэффициент Параметр при поступлении	Esti- mate	Стан- дартная ошибка	z- value	p- value
Содержание СРБ в крови, мг/л	0,031	0,007	4,4	0,0001
Содержание BNP в крови, пг/мл	0,002	0,0002	7,4	0,0001
Содержание натрия в крови, ммоль/л	- 0,88	0,39	- 2,01	0,03
RDW-SD, фл	0, 52	0, 25	1,96	0,05

Валидность 6-месячной модели аналогична 12-месячной: ППК = 0,91, чувствительность = 0,91, специфичность = 0,40, что несколько выше, чем в 12 и 24 месяца.

Модель прогноза риска летального исхода пациента с ОДХСН в отдаленном периоде (к 3-му месяцу после выписки)

Данная модель приведена в таблице 17.

Таблица 17 - Параметры для модели оценки риска летального исхода через 3 месяца после выписки больного из стационара (с учетом данных при выписке)

Коэффициент Параметр при поступлении	Esti- mate	Стан- дартная ошибка	z- value	p- value
Содержание нейтрофилов в крови, 10 ⁹ /л	0,9	0,41	2,0	0,047
Содержание BNP в крови, пг/мл	0,002	0,0004	6,1	0,0001
Возраст, лет	- 0,88	0,39	- 2,01	0,03
Доза фуросемида, введенного внутривен- но в среднем за сутки,	0, 03	0, 013	2,36	0,02

МГ				
----	--	--	--	--

Валидность 3-месячной модели оказалась самой высокой из четырех – ППК = 0,97, чувствительность = 0,95, специфичность = 0,40. Таким образом, данная модель, как и все приведенные выше обладает высокой статистической значимостью, но следует иметь в виду то, что она опирается на наименьший объем данных в отношении летальных исходов.

ВЫВОДЫ

1. У больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности отмечается активация иммунитета и системная воспалительная реакция коррелирующие с нейрогормональным дисбалансом и оксидативным стрессом, следствием которых является нарушение функции и структуры почек, часто в виде острого канальцевого повреждения (32% случаев), а также печени по типу хронического воспаления (58,3% случаев).

2. Напряжение системы иммунитета с последующей системной воспалительной реакцией проявляются гиперпродукцией цитокинов, иммуноглобулинов А и G, кластера лимфоцитов CD 25, подъемом уровня С-реактивного белка, лейкоцитов, нейтрофилов, коэффициента анизотропии эритроцитов, которые при осложненном течении острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности персистируют, а у пациентов, умерших в стационаре, носят проградентный характер.

3. Важным компонентом патогенеза острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, индуцирующим системную воспалительную реакцию, является наличие у пациентов хронической латентной инфекции в виде комплекса патогенов, среди которых наиболее распространены вирусы цитомегалии и Эпштейна-Барр, стрептококки и микоплазмы, что ассоциируется с повышением уровней маркеров воспаления, активацией антибактериальной и противовирусной защиты. Количество патогенных паттернов у пациента, превышающее три является негативным прогностическим фактором.

4. При оценке краткосрочного прогноза у больных, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, наиболее важными предикторами летального исхода являлись повышенное содержание в крови С-реактивного белка (> 20 мг/л), нейтрофилов, интерлейкина-6, мозгового натрийуретического пептида и креатинина, а также пониженный уровень гемоглобина.

5. Наиболее значимыми в отношении прогноза пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в отдаленном периоде были показатели уровней С-реактивного белка >20 мг/л и мозгового натрийуретического пептида >600 пг/мл в крови, фракция выброса левого желудочка <33%, мужской пол и возраст больных >75 лет. На их основании создана шкала для предсказания вероятности основных исходов (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности) при длительном (24 месяца) наблюдении после стабилизации состояния пациентов, учитывающая гендерные различия, и прогностические модели для 3-, 6- и 12-месячных периодов после пере-

несенной острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, причем первые 90 дней после выписки являлись наиболее опасными для прогноза.

б. Постгоспитальная система оказания помощи пациентам, перенесшим острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, в настоящее время характеризуется слабым качеством наблюдения (лишь 32% больных находятся под врачебным наблюдением), неудовлетворительным медикаментозным ведением заболевания (только 41% пациентов получает препараты хотя бы трех из четырех рекомендованных основных групп, а максимально переносимые их дозировки – лишь 6% обследованных) и практическим отсутствием преемственности в отношении высокотехнологических методов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в течение госпитализации целесообразно определять С-реактивный белок (как минимум дважды), подробную лейкограмму (не менее трех раз), коэффициент анизотропии эритроцитов и выполнять эхокардиографию (дважды) с целью оптимизации лечебной тактики.
2. Для верификации прогноза пациента определять уровень мозгового натрийуретического пептида в динамике (не менее двух раз), интерлейкина-6 и инфекционный статус (антитела к стрептококкам, вирусам, микоплазмам, токсоплазмам, кандидам, аспергиллам, хламидиям, липополисахаридам).
3. Для выделения категории пациентов высокого риска, требующих особого внимания в плане вторичной профилактики острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, оценки выживаемости и определения стратегии лечения, включая наличие показаний и противопоказаний к высокотехнологичным вмешательствам целесообразно применение шкал риска летального исхода при поступлении и выписке.
4. Особого внимания требуют пациенты с высокими (более 20 мг/л) уровнями С-реактивного белка в стационаре, необходимо стремиться к максимально полному выявлению у них очагов инфекции с желательным проведением компьютерной томографии грудной клетки для диагностики рентген-негативных пневмоний.
5. Пациенты с высокими (более 20 мг/л) уровнями С-реактивного белка на момент выписки нуждаются в динамическом наблюдении в ближайшие три месяца, так как после перенесенной острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности этот период времени является наиболее уязвимым в отношении повторных госпитализаций и летального исхода.
6. Оценка риска внутрибольничной летальности может быть проведена на основании шкалы, включающей показатели содержания гемоглобина, С-реактивного белка, мозгового натрийуретического пептида, креатинина, нейтрофилов и интерлейкина-6 в крови.
7. Оценка риска 12 - месячной летальности может быть основана на показателях содержания С-реактивного белка, мозгового натрийуретического пептида в крови, возраста и пола пациента.

8. Оптимизация амбулаторного ведения больных, перенесших госпитализацию по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности возможна путем создания преемственной этапной системы оказания помощи, включающей школу для пациентов, постоянное наблюдение квалифицированным кардиологом или специалистом по сердечной недостаточности и возможность отбора кандидатов на высокотехнологичное лечение.

Научные публикации по теме диссертации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Отдаленные результаты инвазивных методов лечения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, М.В. Капутин, Д.В. Овчаренко, А.Н. Федоров //Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2012.- №4.- С.62-64. (0,12 п.л., автора – 0,10 п.л.)
2. Влияние дисфункции почек с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови на течение и прогноз инфаркта миокарда /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгоф //Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2013.- №2(46).-С.55-59. (0,2 п.л., автора – 0,16 п.л.)
3. Локальный регистр инфаркта миокарда в многопрофильном стационаре /В.А.Костенко, Е.А. Скородумова, А.С. Повзун, Ю.П. Мажара, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2013.-№3.- С.66-69. (0,16 п.л., автора – 0,11 п.л.)
4. Отдаленные результаты тромболитической терапии /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, Ю.П. Мажара, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2013.-№1.-С.34-36. (0,12 п.л., автора – 0,10 п.л.)
5. Активация системного воспаления и нейрогормональный дисбаланс как возможные предикторы негативного прогноза у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью /В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2014.-№4.- С.74-76. (0,12 п.л., автора – 0,10 п.л.)
6. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и особенностей клинического течения инфаркта миокарда на госпитальном этапе/В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгоф //Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2014.-№2 (50).- С. 37-40. (0,16 п.л., автора – 0,12 п.л.)
7. Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде / Е.А. Скородумова, А.Г. Обрезан, М.В. Александров, В.А. Костенко, А.Н.Федоров //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина.- 2014, выпуск 4.-С.50-55. (0,24 п.л., автора – 0,18 п.л.)
8. Результаты стентирования коронарных артерий в первые сутки инфаркта миокарда через пять лет /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. - 2014.-№1. - С.64-66. (0,12 п.л., автора – 0,10 п.л.)
9. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью /В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, Е.А. Скородумова

- думова, В.В. Сорока, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгоф //Сибирский медицинский журнал. -2014.-№3.-С.37-40. (0,16 п.л., автора – 0,12 п.л.)
10. Immune status in patient with decompensated heart failure: clinical implications /V. Kostenko, O. Ariskina, A. Fedorov, I. Osipova, L. Pivovarova, E. Skorodumova //ESC Congress 2014. Eur.Heart J.-2014.-Vol.35,Suppl.1. -P.504. (0,04 п.л., автора – 0,03 п.л.)
11. Клинические и иммуновоспалительные аспекты течения инфаркта миокарда, ассоциированного с сахарным диабетом, на госпитальном этапе /Е.А. Скородумова, В. А. Костенко, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров //Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015.-№ 3 (11). -С.287-290. (0,16 п.л., автора – 0,11 п.л.)
12. Опыт применения терапии с иммуномодуляторами и противовоспалительным потенциалом при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, А.Н. Федоров //Скорая медицинская помощь. -2015.-№1.-С.65-69. (0,2 п.л., автора – 0,18 п.л.)
13. Острая декомпенсация сердечной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в свете концепции системной воспалительной реакции и напряженного иммунного ответа / В. А. Костенко, Е.А. Скородумова, О. Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, М.Ю. Ситникова, А. Н. Федоров, В.А. Шлякова //Журнал сердечная недостаточность.- 2015.-Т.16, №5.- С. 263-269. (0,28 п.л., автора – 0,23 п.л.)
14. Ошибки диагностики острой сердечной недостаточности на догоспитальном этапе /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.В. Рысев //Скорая медицинская помощь. - 2015.- №2.- С.16-19. (0,16 п.л., автора – 0,13 п.л.)
15. Полиорганный дисфункция и системное воспаление при острой сердечной декомпенсации – взаимовлияние на клиническое течение и прогноз /В.А. Костенко, Е.А. Скородумова, А.Г. Обрезан, М.В. Александров, В.С. Черный, А.Н.Федоров //Вестник Российской военно-медицинской академии. -2015.- №1.-С.54-58.(0,2 п.л., автора – 0,15 п.л.)
16. The Role of Hepatic Dysfunction in Clinical Course and Prognosis for Patients with Decompensated Systolic Heart Failure/V. Kostenko, E. Skorodumova, A. Fedorov// European Journal of Heart Failure.- 2015.- Vol.17,Suppl.1.- P. 160.(0,04 п.л., автора – 0,03 п.л.)
17. Модификация концепции сердечно-сосудистого континуума на основе представлений о коморбидности и метавоспалении /Е.Ю.Ковальчук, В.А.Костенко, В.В.Сорока, О.В.Алексеев //Medline.ru. - 2015. - Т.16.-С.596-608.(0,52 п.л., автора – 0,30 п.л.)
18. Клинико-электрокардиографическая характеристика инфаркта миокарда, протекающего на фоне хронической болезни почек /Е.А. Скородумова, М.В. Александров, А.Г. Обрезан, В.А. Костенко, А.В. Рысев, А.Н. Федоров //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им.И.И. Мечникова.- 2016. – Т.8, №1. - С.117-122.(0,24 п.л., автора – 0,15 п.л.)

19. Результаты двухлетнего наблюдения за пациентами, перенесшими госпитализацию по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности /Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н. //Медицина в Кузбассе.-2016.– Т.16, №1.-С.27-32.(0,24 п.л., автора – 0,20 п.л.)
20. Отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда на фоне сахарного диабета /Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, А.В. Рысев, А.В. Сиверина, А.Н. Федоров //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им.И.И. Мечникова.- 2016. – Т.8, №2. - С.27-32.(0,24 п.л., автора – 0,16 п.л.)
21. Sex-determined differences of short- and long-term prognosis of mortality in patients hospitalized with acute decompensated heart failure /V. Kostenko, M. Sitnikova, E. Skorodumova, A. Fedorov // European Journal of Heart Failure.- 2016.- Vol.18 (Suppl.1).- P. 41.(0,04 п.л., автора – 0,03 п.л.)
22. Ширина распределения эритроцитов – потенциально новый маркер острой декомпенсации сердечной недостаточности/В.А.Костенко, Е.А.Скородумова, Е.Г., Скородумова, А.В. Рысев//Кардиология.Новости.Мнения.Обучение.- 2017.-№1.- С.40-44.(0,2 п.л., автора – 0,16 п.л.)
23. Нерешенные вопросы вторичной профилактики декомпенсации хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике /В.А.Костенко, Е.А.Скородумова, Е.Г.Скородумова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2017.- № 16.- С. 40.(0,04 п.л., автора – 0,03 п.л.)
24. Прогностическое значение некоторых показателей качества жизни у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и связь их с маркерами системной воспалительной реакции/В.А.Костенко, Е.Г.Скородумова, Е.А.Скородумова, А.В.Рысев, Н.А.Дымникова //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им.И.И. Мечникова.- 2017. – Т.9, №2 - С.73-77.(0,2 п.л., автора – 0,16 п.л.)
25. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности /В.А.Костенко, М.Ю.Ситникова, Е.А.Скородумова, А.Н.Федоров, Е.Г.Скородумова //Кардиология.- 2017.- №6.- С.33-39.(0,28 п.л., автора – 0,21 п.л.)
26. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности /В.А.Костенко, М.Ю.Ситникова, Е.А.Скородумова, Е.Г.Скородумова, А.Н.Федоров //Российский кардиологический журнал.- 2017.- №12.- С.26-30.(0,2 п.л., автора – 0,18 п.л.)

Список используемых сокращений

АА – антиоксидантная активность

АГ – артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСК – антистрептокиназа
АСЛ-О - антистрептолизин - О
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АФА – антифосфолипидная активность
ВГН – верхняя граница нормы
ВЭБ - вирус Эпштейна - Барр
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДХСН – декомпенсированная сердечная недостаточность
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
КК – коэффициент корреляции
КСО – конечный систолический объем
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛПС – липополисахариды
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКП – острое канальцевое повреждение
ОКС – острый коронарный синдром
ОСН – острая сердечная недостаточность
ПГ - патоген
ПИТ – палата интенсивной терапии
ППК – площадь под кривой
ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор
РСТ – ресинхронизирующая терапия
САД – систолическое артериальное давление
СВ – системное воспаление
СВР – системная воспалительная реакция
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФНО – фактор некроза опухолей
ФП – фибрилляция предсердий
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиограмма
BNP – мозговой натрийуретический пептид
CD – кластер лимфоцитов
EPSS – митрально-септальная сепарация
Ig – иммуноглобулин
NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
r – коэффициент парных корреляций Пирсона
RDW-CV – коэффициент вариации анизотропии эритроцитов
RDW-SD – стандартное отклонение коэффициента вариации анизотропии эритроцитов