

Костомаров А. Н., Симоненко М. А., Федотов П. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

<i>Цель</i>	Выявить предикторы, ассоциированные с прогнозом пациентов из листа ожидания трансплантации сердца (ЛОТС), соответствующих 2-му классу по UNOS.
<i>Материал и методы</i>	Проведена ретроспективная оценка базы данных ЛОТС за период с 2010 по 2021 год. В исследование были включены пациенты (n=162), которые на момент включения в ЛОТС соответствовали 2-му классу UNOS и достигли конечной точки: смерть, трансплантация сердца (ТС) или исключение из ЛОТС в связи с улучшением состояния. Средний возраст составил 48±13 (от 11 до 67) лет, 80% (n=130) – мужчины, индекс массы тела – 24,9±4,4 кг/м ² . Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=131) – вышедшие из ЛОТС (улучшение функционального класса ХСН), а также сохранившие 2-й класс по UNOS до ТС; 2-я группа (n=31) – пациенты, перешедшие из 2-го в 1Б/1А класс UNOS или умершие во время нахождения в ЛОТС.
<i>Результаты</i>	Во 2-й группе больных по сравнению с 1-й наблюдалось более низкое систолическое АД – 100±17 мм рт. ст. и 107±17 мм рт. ст. соответственно (p=0,03). В 1-й группе по сравнению со 2-й было большее число пациентов с ожирением – 29 (22%) против 1 (3%) (p=0,02). Результаты лабораторных показателей: абсолютное число лимфоцитов в крови (2,0±0,7×10 ⁹ /L и 1,6±0,9×10 ⁹ /L, p=0,03), содержание альбумина в сыворотке крови (42±5 г/л и 40±6 г/л, p=0,03), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) в крови (16±4% и 18±4%, p=0,01); концентрация натрия в крови (139±4 и 136±4 ммоль/л, p=0,009). У больных из 2-й группы было большее исходное легочно-сосудистое сопротивление (4,0±2,4 ед. Вуда, против 3,2±1,4 ед. Вуда, p=0,01). Была разработана прогностическая модель (p<0,001) для определения вероятности прогноза в ЛОТС. Чувствительность модели – 75%, специфичность – 67%. Высокое ЛСС является предиктором, ухудшающим прогноз в ЛОТС; большее содержание натрия и альбумина в сыворотке крови увеличивает шансы благоприятного исхода в ЛОТС.
<i>Заключение</i>	В период ожидания ТС у 19% пациентов, соответствующих 2-му классу по UNOS, ухудшилось состояние (перешли в UNOS 1 или умерли). Наибольшее значение для прогнозирования лучшего исхода в ЛОТС у пациентов, соответствующих 2-му классу UNOS, имеют: более высокое содержание натрия и альбумина в сыворотке крови, низкое легочно-сосудистое сопротивление.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; лист ожидания трансплантации сердца; трансплантация сердца; прогноз
<i>Для цитирования</i>	Kostomarov A.N., Simonenko M.A., Fedotov P.A. Predictors Associated With Prognosis of Patients on the Waiting List for Heart Transplantation. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(12):77–81. [Russian: Костомаров А.Н., Симоненко М.А., Федотов П.А. Факторы, ассоциированные с прогнозом у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца. <i>Кардиология</i> . 2023;63(12):77–81].
<i>Автор для переписки</i>	Костомаров Артем Николаевич. E-mail: art-kostomarov@yandex.ru

Введение

ХСН является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире, за последние 16 лет отмечается увеличение числа больных ХСН с 4,9 до 8,5% [1]. Единственным эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН является трансплантация сердца (ТС) [2]. Смертность в листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) составляла в 2013 г – 12%, в 2020 г – 7,5% [3].

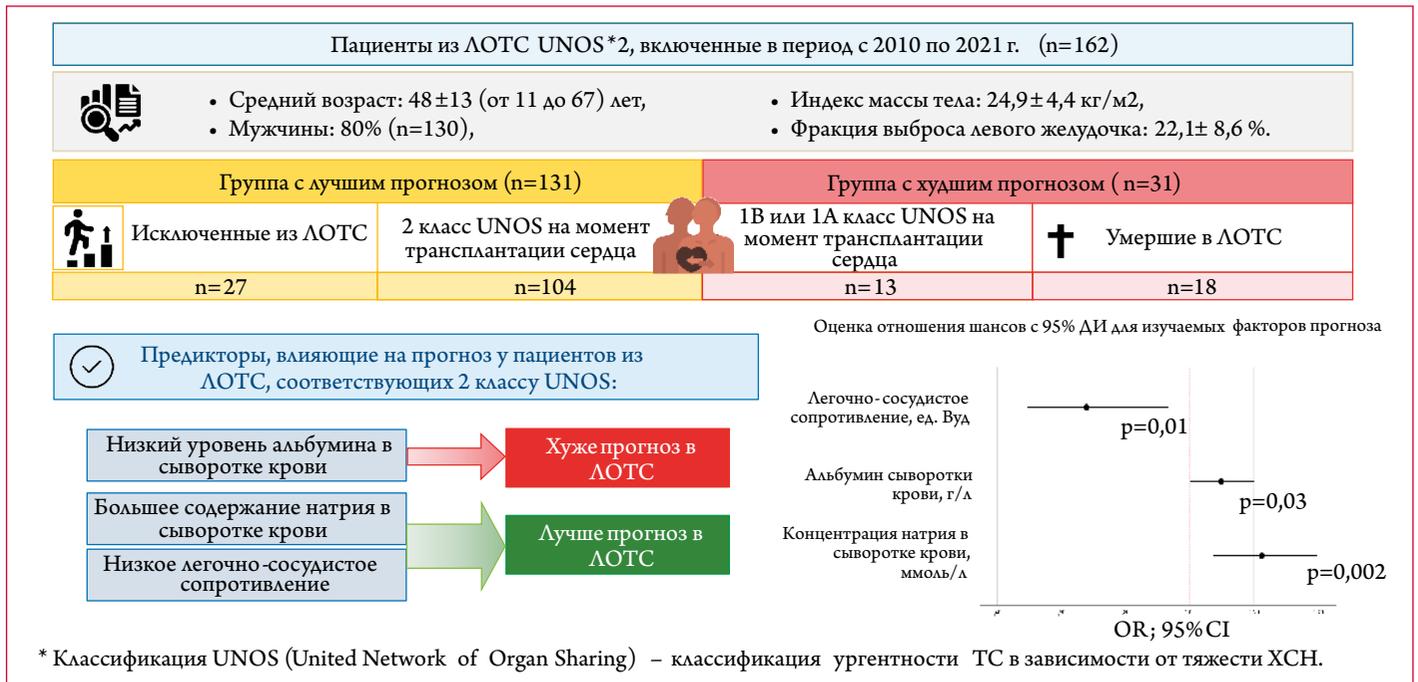
Пациенты UNOS 2 являются гетерогенной группой больных с неоднозначным долгосрочным прогнозом. В настоящее время разработанных шкал для оценки прогноза пациентов с терминальной ХСН на популяции РФ не существует, а использование зарубежных шкал носит ориентировочный характер и не отличается высокой точностью у пациентов в России [4, 5].

При оценке выживаемости части пациентов из ЛОТС без инотропной поддержки было выявлено, что продолжительность их жизни может быть сопоставима со средней выживаемостью больных после ТС [6]. Поиск предикторов лучшего или худшего прогноза этих больных является важной задачей, что сможет повысить выживаемость больных в ЛОТС за счет своевременной трансплантации у больных с худшим прогнозом и снижения числа преждевременных трансплантаций у пациентов с сохраненными резервами эффективности проводимой терапии.

Материал и методы

Для ретроспективного исследования использована база данных ЛОТС, собранная в период с 2010 по 2021 год.

Центральная иллюстрация. Факторы, ассоциированные с прогнозом у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца



ЛОТС – лист ожидания трансплантации сердца, ТС – трансплантация сердца.

Критерии включения в исследование: пациенты из ЛОТС, которые на момент включения в ЛОТС имели 2-й класс UNOS и достигли конечной точки: смерть, трансплантация сердца, исключение из ЛОТС в связи с улучшением состояния.

Средний возраст пациентов составил 48±13 (от 11 до 67) лет, преобладали мужчины – 80% (n=130), индекс массы тела (ИМТ) 24,9±4,4 кг/м², фракция выброса левого желудочка (ФВлж) – 22,1±8,6%, конечно-диастолический объем (КДО) – 272 [59; 771] мл, расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДАА) – 49±15 мм рт. ст., систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) – 1,3±0,5 см, исходное легочно-сосудистое сопротивление (ЛССисх) – 3,3±1,7 ед. Вуда.

Проведена ретроспективная оценка клинических, инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, кардиореспираторное тестирование, катетеризация правых камер сердца) и лабораторных данных, терапии сердечной недостаточности на момент включения в ЛОТС.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., USA) и SPSS Statistics 26 (IBM, USA). Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего (M±sd) для нормального распределения или значения медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ])

для распределения, отличного от нормального. Эффект сдвига и достоверность различий (p) оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела–Уолиса и Манна–Уитни для независимых выборок (исследование было поисковым, поправка на множественные сравнения не применялась), Фридмана и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Бинарная логистическая регрессия построена методом пошагового исключения, представлена в виде уравнения и блотограммы (Forest plot). Также результаты бинарной классификации были получены с помощью метода ROC-анализа. Для анализа вероятности наступления события от временно-го фактора были использованы метод и кривая Каплана–Майера.

Результаты

В исследование включены 162 пациента, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=131) – пациенты, вышедшие из ЛОТС (улучшение ФК ХСН) и сохранившие 2-й класс UNOS при исходе ТС; 2-я группа (n=31) – пациенты, умершие в ЛОТС, а также перешедшие из 2-го в 1B или 1A класс UNOS за время наблюдения в ЛОТС (рис. 1).

Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1 в дополнительных материалах на сайте издания.

Среди причин ХСН в обеих группах преимущественно наблюдалось большее число пациентов с ИБС и ДКМП. При сравнении групп по этиологии ХСН бы-

ли выявлены статистически значимые различия по ИБС (68 (53%) против 11 (36%), $p=0,05$).

Во второй группе пациентов по сравнению с первой наблюдалось более низкое систолическое АД (АДс) 100 ± 17 мм рт. ст. и 107 ± 17 мм рт. ст., соответственно, ($p=0,03$), диастолическое АД значимо не различалось в обеих группах.

В первой группе по сравнению со второй отмечалось большее число пациентов с ожирением – 29 (22%) против 1 (3%), $p=0,02$.

По лабораторным показателям были значимые различия между группами по следующим показателям: абсолютное число лимфоцитов в крови ($2,0 \pm 0,7 \times 10^9/L$ и $1,6 \pm 0,9 \times 10^9/L$, $p=0,03$), содержание альбумина в сыворотке крови (42 ± 5 г/л и 40 ± 6 г/л, $p=0,03$), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) – ($16 \pm 4\%$ и $18 \pm 4\%$, $p=0,01$); концентрация натрия в крови (139 ± 4 ммоль/л и 136 ± 4 ммоль/л, $p=0,009$).

Срок нахождения в ЛОТС в группе пациентов с лучшим прогнозом составил от 1 дня до 18 месяцев, в группе с худшим прогнозом – от 3 дней до 18 месяцев. Среднее время наблюдения до исхода в ЛОТС в обеих группах сравнения не отличалось.

По результатам корреляционного анализа была построена прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии для каждого показателя в отдельности, определены доверительные интервалы, уровень значимости фактора (модель 1, рис. 2). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$\text{Модель 1: } P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \\ z = -29,8 - 0,4 \times \text{ХЛССсисх} + 0,21 \times \text{XNa} + 0,1 \times \text{Хальб},$$

где P – вероятность лучшего прогноза в ЛОТС (%), ХЛССсисх – исходное ЛСС (ед. Вуд), XNa – концентрация натрия в крови (ммоль/л), Хальб – концентрация альбумина в крови (г/л). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). На рисунке 2 сопоставлены значения отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель 1.

Пороговое значение логистической функции P (модели 1) было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза у пациентов в ЛОТС и значения логистической регрессионной функции, составила $0,8 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,7–0,9).

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 81%. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали лучшему прогнозу у пациентов в ЛОТС. По результатам анализа ROC-кривых была определена чувствительность и специфичность модели 1: 75% и 67% соответственно.

Рисунок 1. Распределение пациентов из ЛОТС по группам согласно критериям включения

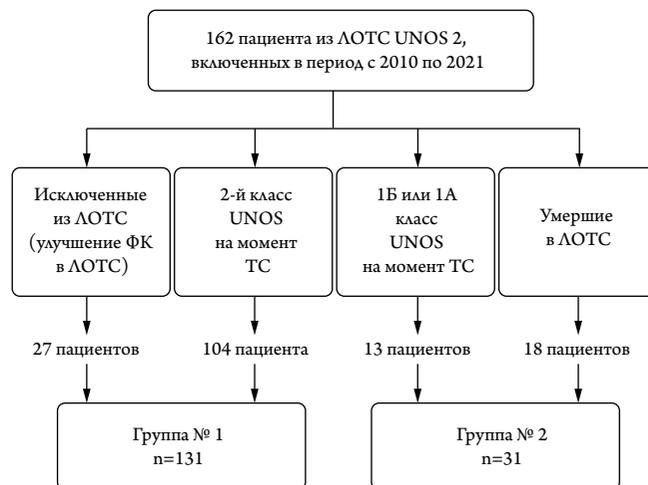
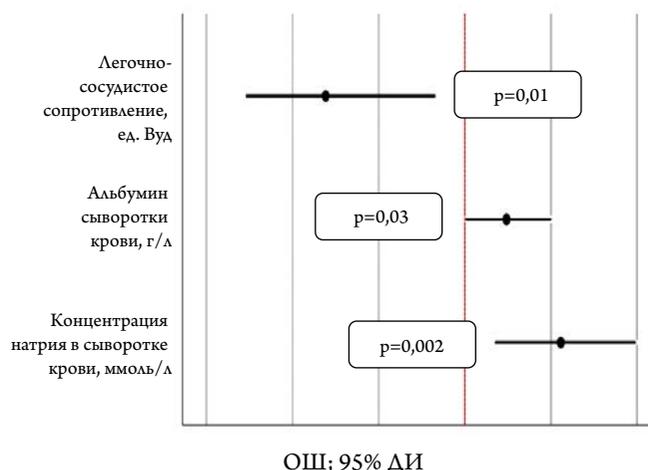


Рисунок 2. Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов прогноза, вошедших в модель 1



По результатам логистической регрессии можно определить влияние факторов на исход в ЛОТС: высокое легочно-сосудистое сопротивление (ЛСС) является предиктором, ухудшающим прогноз в ЛОТС; большее содержание натрия и альбумина в сыворотке крови увеличивает шансы благоприятного исхода в ЛОТС.

Модель рассчитана для прогноза исхода пациентов в ЛОТС в течение 18 месяцев. Заявленный способ прогнозирования, разработанный с помощью множественной логистической регрессии, содержит только рутинные лабораторные показатели и обеспечивает качественную оценку прогноза в пределах категорий: средний срок до события в ЛОТС составил 5 месяцев (от 1 дня до 18 месяцев).

Обсуждение

Прогностическая модель служит шагом для дальнейшего исследования по выявлению среди пациентов, во-

шедших в ЛОТС, больных с возможной стабилизацией и выходом из ЛОТС. Это позволит снизить число преждевременных ТС, увеличить доступность донорских органов для более тяжелых пациентов и снизить смертность в ЛОТС.

По результатам анализа, выполненного в данной работе, у ряда пациентов наблюдался тяжелый клинический статус, в том числе обусловленный правожелудочковой (ПЖ) сердечной недостаточностью. Данная группа пациентов характеризовалась худшим прогнозом. В исследованиях доказано, что дисфункция ПЖ является сильным независимым и дополнительным фактором риска худшего прогноза в общей популяции пациентов с ХСН [7]. Тяжесть состояния пациентов из ЛОТС также характеризовали такие показатели, как гипонатриемия, меньшее содержание альбумина в крови, низкие значения АД, большее значение ЛСС и больший объем диуретической терапии.

Известно, что низкий уровень альбумина вносит негативный вклад во многие клинические проявления ХСН, включая поддержание коллоидно-осмотического давления, влияние на микроваскуляризацию, транспорт различных субстанций, антиоксидантную и антитромботическую функции и активность ферментов. Тенденция к снижению сывороточного альбумина может указывать на худший исход пациентов с ХСН [8]. Гипоальбуминемия является сильным предиктором смертности пациентов. В нашей работе процент больных с гипоальбуминемией был низким, статистически значимых различий по данному фактору выявлено не было.

Гипонатриемия является распространенным нарушением электролитного баланса среди пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, маркером тяжести заболевания и предиктором неблагоприятных исходов у данных пациентов [9]. В данной работе были выявлены статистически значимые различия в группах при оценке гипонатриемии (в группе худшего прогноза 13% пациентов, в группе лучшего прогноза – 2%). Большая частота применения ацетазоламида и внутривенного фуросемида в группе 2 связана с большей выраженностью ПЖ недостаточности у этих больных, чему соответствуют данные инструментального обследования: асцит, гепатомегалия, меньший показатель TAPSE, большая выраженность ТН. При регрессионном анализе показатели, характеризующие работу ПЖ, были незначимыми по сравнению с гипонатриемией. Это объясняется тем, что гипонатриемия является отражением не только тяжести ПЖ-сердечной недостаточности, но и систолической дисфункции ЛЖ, выраженности диуретической терапии, почечной дисфункции [10].

Были получены данные о большем числе пациентов с ожирением в группе больных с лучшим прогнозом.

Многочисленные публикации доказали, что существует статистически значимое преимущество в выживаемости у пациентов с ожирением и ССЗ, в том числе с сердечной недостаточностью [11].

Низкое АД при ХСН может быть обусловлено несколькими причинами: низкая сердечная функция, гиповолемия (чаще всего вызванная применением диуретиков), вазодилатация, связанная с лечением, и измененная вазореактивность, ассоциированная с сопутствующими заболеваниями (например, сахарный диабет 2 типа) [12]. По данным литературы, увеличение исходного АДс на каждые 10 мм рт. ст. является защитным фактором, уменьшающим риск смертности [13]. Низкий уровень давления – важный параметр, который ограничивает титрование препаратов для лечения пациентов с ХСН, ухудшает прогноз пациентов, что может быть связано с гипоперфузией органов и тканей на фоне низкого АД [13].

По результатам нашего анализа пациенты из ЛОТС в группе с худшим прогнозом имели большее ЛСС. Легочная гипертензия (ЛГ) является прогностическим фактором смертности от всех причин в группе больных с сердечной недостаточностью, повышение РСДЛА на 5 мм рт. ст. связано с увеличением риска смерти на 6% [14]. Вероятно, у пациентов с ХСН и тяжелой ЛГ происходит раннее ремоделирование сосудов, вызывая реактивную или «посткапиллярную ЛГ с прекапиллярным компонентом», что оказывает влияние на функцию ПЖ [15].

Выводы

1. В период ожидания ТС у 19% пациентов, соответствующих 2-му классу по UNOS, состояние ухудшилось (пациенты перешли в UNOS 1 или умерли).
2. Больные с прогрессированием ХСН во время нахождения в ЛОТС исходно имели более тяжелый клинический статус.
3. Для определения прогноза пациентов из ЛОТС была построена простая бинарная логистическая модель. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на прогноз у пациентов из ЛОТС, соответствующих 2 классу UNOS, являются: низкое содержание натрия и альбумина в сыворотке крови, высокое ЛСС (на момент включения в ЛОТС).

Ограничение исследования

Исследование является ретроспективным, одноцентровым. Лечение больных осуществлялось специалистами по сердечной недостаточности, использование модели было рассчитано на пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию. Требуется дальнейшее исследование в данном направлении с учетом объема выборки и малого числа пациентов в группе с худшим прогнозом.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Разработка нового подхода оценки течения и прогноза пациентов с ХСН при трансплантации сердца»

на основе анализа микрочастиц и свободно-циркулирующей ДНК», ЕГИСУ № 122012600245–1.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.11.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;23(3):8–34. [Russian: Готьє С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(3):8–34]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34
- Prokopova L.V., Sitnikova M.Yu. Calculator “Available prognosis” - method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;58(S5):30–6. [Russian: Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю. Калькулятор «Доступный прогноз» – способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(S5):30–6]. DOI: 10.18087/cardio.2438
- Prokopova L.V., Kashuba S.M., Galenko V.L., Fedotov P.A., Smirnov B.I., Sitnikova M.Yu. Role of simple clinico-laboratory parameters in one-year prediction of IEF HF course in the epoch of high-tech methods of health care: the available prognosis study. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(3):137–44. [Russian: Прокопова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л., Федотов П.А., Смирнов Б.И., Ситникова М.Ю. Роль простых клинико-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз». Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16(3):137–44]
- Hoercher KJ, Nowicki ER, Blackstone EH, Singh G, Alster JM, Gonzalez-Stawinski GV et al. Prognosis of patients removed from a transplant waiting list for medical improvement: Implications for organ allocation and transplantation for status 2 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135(5):1159–66. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.017
- Pueschner A, Chatranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W et al. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1225–36. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.013
- Khazova E.V., Bulashova O.V., Amirov N.B. Hypoalbuminemia and chronic heart failure. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(4):80–5. [Russian: Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Гипоальбуминемия и хроническая сердечная недостаточность. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(4):80–5]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).80-85
- Madan VD, Novak E, Rich MW. Impact of Change in Serum Sodium Concentration on Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure and Hyponatremia. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):637–43. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961011
- Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(10):1139–46. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs099
- Simonenko M. Obesity paradox in heart failure: A matter of debate. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(16):1748–50. DOI: 10.1177/2047487319861473
- Cautela J, Tartiere J, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1357–65. DOI: 10.1002/ejhf.1835
- Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91–100. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014
- Szwejkowski BR, Elder DHJ, Shearer F, Jack D, Choy AMJ, Pringle SD et al. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):162–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr159
- Dzudie A, Kengne AP, Thienemann F, Sliwa K. Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004843. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004843