

Прокопова Л. В., Ситникова М. Ю.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

## КАЛЬКУЛЯТОР «ДОСТУПНЫЙ ПРОГНОЗ» – СПОСОБ КАЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ключевые слова: прогноз, систолическая сердечная недостаточность, высокотехнологичные методы помощи, одногодичная выживаемость

Ссылка для цитирования: 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(55):30–36

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Для выбора тактики ведения, определения показаний к высокотехнологичной медицинской помощи пациенту с СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) на амбулаторном этапе медицинской помощи необходим способ прогнозирования выживаемости в течение 1 года. **Цель.** Создание способа качественной оценки прогноза выживаемости больного с СНнФВ для амбулаторного звена медицинской помощи. **Материалы и методы.** Проспективное исследование 212 пациентов с II–IV ФК ХСН неклапанной этиологии с ФВ ЛЖ (Simpson)  $\leq 35\%$  в возрасте 18–70 лет, 176 (83%) мужчин и 36 (17%) женщин, подписавших добровольное согласие на участие в исследовании. **Дизайн работы:** госпитализация пациентов в отделение, специализированное для лечения больных с СН; максимально возможная титрация переносимых доз препаратов и стабилизация состояния больных; оценка статуса, выполнение лабораторных и инструментальных исследований; наблюдение на амбулаторном этапе у кардиолога-специалиста по СН (визиты к врачу, телефонные контакты, коррекция терапии и госпитализация в специализированное отделение СН при декомпенсации); заполнение базы данных из 200 показателей; регистрация комбинированной конечной точки: смерть от ССЗ или имплантация системы для механической поддержки кровообращения (МПК) или трансплантация сердца (ТС) в течение 12 месяцев. **Результаты.** В течение 12 месяцев выжило 135 (64%) больных, 5 (2%) пациентам была имплантирована система МПК, 21 (10%) – выполнена ТС, у 51 (24%) пациента зарегистрирован летальный исход. Таким образом, комбинированной конечной точки достигли 77 человек. При разработке способа прогнозирования выживаемости был проведен множественный логистический регрессионный анализ. Получен способ качественной оценки прогноза выживаемости, включающий следующие предикторы: возраст пациента, в котором дебютировала клиника СНнФВ, частота дыхательных движений, САД, измеренное на 3–5-й минуте ортостаза, содержание лимфоцитов и ширина распределения эритроцитов по объему в сыворотке крови. При выявлении пациента с прогнозом выживаемости менее 1 года, он в кратчайшие сроки должен быть направлен на отборочную комиссию для решения вопроса о ТС либо МПК в качестве «моста» к ТС. При ожидаемом прогнозе выживаемости более 1 года показано дальнейшее амбулаторное наблюдение и решение вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора. **Заключение.** Способ качественной оценки прогноза выживаемости больного СНнФВ для амбулаторного звена медицинской помощи позволяет оценить выживаемость пациента на ближайший год, используя рутинные показатели: данные объективного осмотра, анамнеза и параметров клинического анализа крови, тем самым не требует дополнительных материальных затрат.

Prokopova L. V., Sitnikova M. Yu.

Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

## CALCULATOR “AVAILABLE PROGNOSIS”: METHOD OF EVALUATION FOR PREDICTING SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Keywords: prognosis, systolic heart failure, high-tech methods of health care, one-year survival

For citation: 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(55):30–36

### SUMMARY

**Background.** A method for predicting one-year survival of patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) is required to choose a management tactics and determine indications for high-tech care at the outpatient stage. **Aim.** To develop a method for proper prediction of survival of patients with HFrEF in outpatient clinics. **Materials and methods.** This was a prospective study of 212 patients with functional class II–IV CHF of non-valvular origin and LV EF (Simpson)  $\leq 35\%$  aged 18–70, including 176 (83%) men and 36 (17%) women who had given an informed consent to participate in the study. **Study design:** hospitalization to a specialized department for treatment of heart failure; best titration of tolerated doses and stabilization of the patient’s condition; evaluation of status; laboratory

and instrumental tests; outpatient follow-up by an HF specialist (visits, telephone contacts, therapy adjustment, and admission to a specialized HF department in case of decompensation); 200-item database population; recording the composite endpoint (cardiovascular death, or implantation of a mechanical circulatory assist (MCA) device, or heart transplantation (HT) within 12 months). *Results.* For 12 months, 135 (64%) patients survived; a MCA device was implanted to 5 (2%) patients; HT was performed for 21 (10%) patients; and a fatal outcome was observed in 51 (24%) patients. Therefore, 77 patients had the composite endpoint. A method for predicting survival was developed using a multiple logistic regression analysis. The developed proper method for survival prediction included the following parameters: age of HFrEF onset; frequency of respiratory movements; systolic blood pressure measured at 3–5 min of orthostasis; lymphocyte count, and red cell distribution width. An identified patient with a predicted survival less than one year should be as soon as possible forwarded to a selection panel for considering HT or MCA implantation as a «bridge» to HT. A predicted survival longer than one year is an indication for further outpatient management and considering cardioverter defibrillator implantation. *Conclusion.* The method for proper outpatient evaluation of survival prognosis for patients with HFrEF allows to predict the one-year survival using routine indexes, such as results of objective examination, case history, and blood count, without additional expenses.

**Н**а сегодняшний день в рекомендациях по лечению СН с низкой ФВЛЖ (ФВ ЛЖ) (СНнФВ) представлен алгоритм определения показаний к высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) (рис. 1) [1–4]. Однако, вопрос прогнозирования данного заболевания остается открытым. В странах Европы и США, начиная с 1980 г. и по сегодняшний день, создаются шкалы для определения выживаемости [5–9]. Практика использования данных ресурсов как в России, так и в некоторых странах Европы, показала несоответствие ожидаемой и реальной выживаемости пациентов в течение 12 месяцев наблюдения [10–12]. Данная картина направила нас на поиск новых биомаркеров неблагоприятного исхода и создание способа прогнозирования течения заболевания у российского больного с СНнФВ в условиях оказания современной ВМП. Учитывая тот факт, что огромное количество пациентов с СНнФВ находится на амбулаторном этапе медицинской помощи, мы сосредоточились на создании простого в использовании и не требующего высоких материальных затрат способа оценки прогноза.

Цель исследования – создание способа качественной оценки прогноза выживаемости больного с СНнФВ для амбулаторного звена медицинской помощи.

## Материалы и методы

В 2011 г. в проспективное наблюдение, получившее название «Доступный прогноз», было включено 212 больных с СНнФВ, в том числе 176 (83%) мужчин и 36 (17%) женщин. Критерии включения:

- Госпитализация в связи с ХСН;
- Пациенты со стабильной на момент включения СНнФВ II–IV ФК неклапанной этиологии;
- ФВ ЛЖ (Simpson)  $\leq 35\%$ ;
- Возраст 18–70 лет;
- Подобранный терапия СНнФВ;
- Наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Перенесенный ИМ в течение последних 3 мес;
- Острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес;

- Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на длительность жизни.

Средний возраст пациентов составил  $49,7 \pm 11,5$  лет. ФВ ЛЖ составила 10–35%, в среднем –  $24,8 \pm 7,4\%$ . 102 пациента имели ишемическую и 110 – неишемическую этиологию СНнФВ; все пациенты с ИБС имели ИМ в анамнезе. Пациенты с неишемической СНнФВ были представлены 47 больными с дилатационной кардиомиопатией, 53 – с перенесенным ранее миокардитом. У 10 пациентов имелось сочетание АГ с алкогольным повреждением миокарда (в дальнейшем – «Кардиосклероз смешанного генеза с исходом в дилатацию камер сердца»). Все 212 пациентов были госпитализированы в специализированное отделение для лечения СН и у них была достигнута стабильная фаза заболевания и подобрана оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ). Пациенты получали стандартную терапию ХСН: 92% – иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина, 99% –  $\beta$ -АБ, 10% – ивабрадин, 8% – дигоксин, 50% – статины, 100% – диуретические препараты, 89% – спиронолактон, 34% – амиодарон, 25% – ди- или мононитраты, 6% – амлодипин, 46% – дезагреганты, 63% – антикоагулянты, 18% – аллопуринол. Доза  $\beta$ -АБ составляла в среднем 50% от рекомендованной [1]. 22% пациентов получали инотропную поддержку в период декомпенсации/прогрессирования ХСН. 77% пациентов отличались высокой комплаентностью – в точности соблюдали дозу и режим приема назначенных препаратов в течение предыдущего года лечения. 14% исследованных получали сердечную ресинхронизирующую терапию, 20% больных за год до включения в исследование был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). В группе пациентов с ИБС была выполнена максимально возможная реваскуляризация миокарда: 24 пациентам было выполнено АКШ, 33 – РТСА со стентированием коронарных артерий при сохранении клиники стенокардии несмотря на медикаментозное лечение ИБС. После реваскуляризации – отсутствие клиники стенокардии.

В стабильной фазе ХСН на фоне ОМТ пациентам была проведена оценка статуса, выполнены лабораторные исследования (клинический анализ крови, рутинные параметры биохимического анализа крови) и инструментальные исследования (ЭхоКГ, Vivid 7, для визуализации структурно-

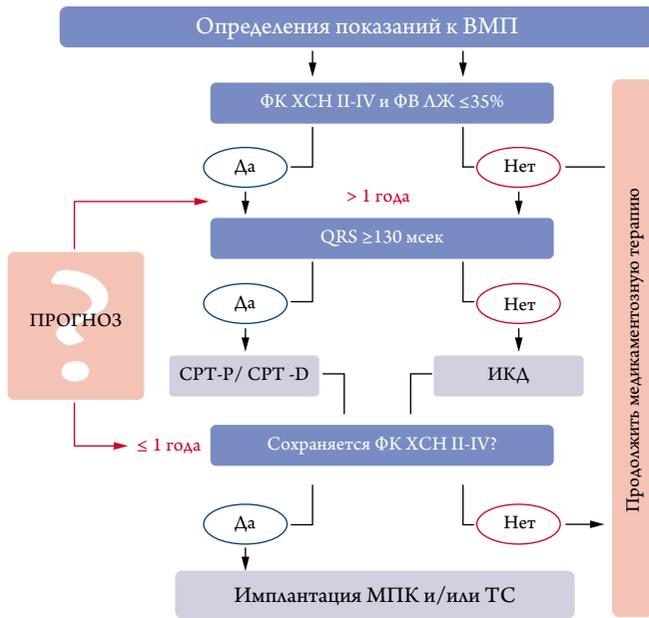


Рис. 1. Алгоритм определения показаний к ВМП

функциональных показателей сердца; Холтеровское мониторирование ЭКГ, система «Кардиотехника-07», ИНКАРТ, для оценки нарушений ритма), осмотр врачами смежных специальностей (психологом для исключения когнитивных нарушений, неврологом для исключения транзиторной ишемической атаки, острого нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, стоматологом на предмет необходимости санации полости рта). Все пациенты прошли обучение в госпитальной школе для пациентов с СН.

Была создана и заполнена база данных из 200 показателей. Все первичные данные подверглись статистическому анализу. Для описания непрерывных переменных использовалось представление в виде средних и стандартных ошибок среднего ( $M \pm m$ ), а также медиан (Me) и наблюдаемых значений min, max. Дискретные переменные были описаны частотами и относительной встречаемостью в группах анализа. Для расчета значимости непрерывных переменных применялся тест Манна-Уитни.

Для категориальных переменных были составлены таблицы сопряженности признаков  $2 \times 2$ , с последующим вычис-

лением для каждой таблицы значимости, используя тест  $\chi^2$  и точный тест Фишера. В дальнейшем проводилось вычисление отношения правдоподобия (ОП) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Проведен множественный логистический регрессионный анализ. Для модели рассчитаны критерии качества: EPV (events per predictor variable), AIC (информационный критерий Акаике).

## Результаты

В течение 12 месяцев выжило 135 (64%) больных, 5 (2%) пациентам была имплантирована система для механической поддержки кровообращения (МПК), 21 (10%) – выполнена трансплантация сердца (ТС), в 51 (24%) случаев зарегистрирован летальный исход, таким образом, комбинированной конечной точки (ККТ) достигли 77 человек. Имплантация МПК и ТС была выполнена пациентам с терминальной стадией заболевания по жизненным показаниям, в связи с чем пациенты с данными видами хирургического вмешательства отнесены к достигшим конечные точки.

Из 200 переменных после процедуры последовательного исключения были выявлены наиболее значимые в отношении прогноза выживаемости предикторы: возраст пациента, в котором дебютировала клиника СНнФВ, частота дыхательных движений (ЧДД), САД, измеренное на 3–5-й минуте ортостаза, относительное содержание лимфоцитов и ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Вне зависимости от этиологии ХСН группа пациентов, достигших ККТ, по сравнению с не достигшими ККТ, отличалась более молодым возрастом, в котором дебютировала клиника СНнФВ (Me 40 и 50 лет). С достижением ККТ в течение 12 месяцев ассоциировались увеличение ЧДД ( $p = 0,001$ ), более низкое САД, измеренное стоя (все  $p < 0,001$ ). Уровень лимфоцитов в сыворотке крови был достоверно ниже в группе пациентов, достигших комбинированную конечную точку ( $p = 0,032$ ). В этой же группе достоверно выше был % RDW ( $p = 0,001$ ).

В таблице 1 представлены вышеописанные показатели в двух группах в зависимости от исхода заболевания. Каждый

Таблица 1. Наиболее значимые маркеры прогноза СНнФВ в течение 12 месяцев в исследованных подгруппах

Показатель	Группы больных						Достоверность различий для Me
	Не достигшие ККТ (N=135)			Достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Me	Мин.-макс.	Среднее	Me	Мин.-макс.	
Возраст дебюта ХСН, лет	48,48	50,00	20,00-70,00	40,27	42,50	16,00-60,00	0,002
ЧДД, мин -1	15,56	16,00	12,00-24,00	18,02	18,00	14,00-25,00	<0,001
АД сист. стоя, мм рт. ст.*	106,67	110,00	80,00-140,00	90,79	90,00	60,00-125,00	0,003
АД диаст. стоя, мм рт. ст.*	69,29	70,00	50,00-90,00	61,92	60,00	45,00-80,00	<0,001
RDW**, %	15,06	14,10	11,00-13,00	17,98	17,50	12,30-28,00	<0,001
Лимфоциты, %	30,05	30,00	8,00-54,00	23,09	21,65	7,00-47,00	0,032

\* – АД «стоя», измеренное на 3–5 минуте ортостаза; \*\* – RDW – ширина распределения эритроцитов по объему

**Таблица 2.** Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент множественной регрессии	Уровень р
Возраст дебюта СНнФВ, лет	-0,075	0,002
ЧДД, мин-1	0,290	0,003
Систолическое АД, измеренное в ортостаза, мм рт.ст.	-0,040	0,008
Относительное содержание лимфоцитов (%)	-0,051	0,083
RDW (%)	0,161	0,038

параметр, вошедший в модель, проверялся на соответствие пропорциональности. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 2. Для каждого показателя были определены коэффициенты множественной регрессии.

Используя значения коэффициентов множественной регрессии для каждого показателя, включенного в модель, способ прогнозирования принял следующий вид<sup>1</sup>:

$$Z = (-0,075 \times \text{возраст дебюта СНнФВ}) + (0,290 \times \text{ЧДД}) + (-0,04 \times \text{САД}) + (-0,051 \times \text{LYM}) + (0,161 \times \text{RDW}).$$

Уровень классификации  $-1,7$  подобран исходя из чувствительности  $0,769$  и 1-специфичности  $0,234$ .

Заявленный способ прогнозирования, разработанный с помощью множественной логистической регрессии, содержит только рутинные (входящие в стандарт обследования) лабораторные показатели, обладает высокой прогностической значимостью ( $AUC=0,867$ ,  $EPV=8$ ,  $p=0,001$ ) и обеспечивает качественную оценку прогноза в пределах категорий: выживаемость пациента более или менее 1 года.

Полученная модель обладает следующими критериями качества.  $R^2$  Нэйджелкерка  $=0,71$ , т. е. модель достоверна в 71% случаев.  $\chi^2$  модели  $=132,554$  при уровне значимости  $0,001$  при 5 степенях свободы.  $EPV=8$ , что позволяет ее использовать для описательных целей. Критерий качества модели  $EPV$  (events per predictor variable) – отношение числа выходных случаев (умерших либо тех, кому провели ТС или имплантировали МПК) к числу переменных в уравнении регрессии. Для прогностических моделей критерий  $EPV$  должен быть более 5 [13]. При выявлении пациента с прогнозом выживаемости менее 1 года он в кратчайшие сроки должен быть направлен на отборочную комиссию в крупный кардиологический центр для решения вопроса о ТС либо МПК в качестве «моста» к ТС. При ожидаемом прогнозе выживаемости более 1 года, пациенту показано дальнейшее амбулаторное наблюдение и решение вопроса об имплантации ИКД.

Оценку прогноза осуществляют, например, следующим образом. Больному с СНнФВ в стабильной фазе заболевания на фоне ОМТ определяют ЧДД, уровень САД, измеренного на 3–5-й минуте ортостаза, содержание лимфоцитов и RDW в сыворотке крови, возраст пациента, в котором дебютировала клиника СНнФВ. Вычисляют Z по формуле:

$$Z = (-0,075 \times \text{возраст дебюта СНнФВ}) + (0,290 \times \text{ЧДД}) + (-0,04 \times \text{САД}) + (-0,051 \times \text{LYM}) + (0,161 \times \text{RDW}),$$

и при  $Z > -1,7$  прогнозируют выживаемость менее 1 года, а при  $Z \leq -1,7$  – более 1 года.

Приводим клинические примеры использования способа прогнозирования выживаемости.

1. Пациент А., 45 лет с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с исходом в дилатацию полостей сердца, гипертонической болезнью. Клиника СН с 43 лет, в настоящее время III ФК. Наблюдается у кардиолога, получает рекомендованную терапию, стабilen. ФВ ЛЖ 35%. Объективно: ЧДД – 16 в мин, ЧСС – 84 уд./мин, АД, измеренное на 5 минуте ортостаза – 90/60 мм рт.ст. В клиническом анализе крови – RDW 16%; лимфоциты 14%.  $Z = (-0,075 \times 43) + (0,290 \times 16) + (-0,04 \times 90) + (-0,051 \times 14) + (0,161 \times 16) = -0,323$ .

$-0,323 > -1,7$  – прогнозируется выживаемость менее 1 года.

Пациент должен быть направлен в кардиологический центр для решения вопроса о ТС либо МПК в качестве «моста» к ТС.

2. Пациентка Н., 56 лет с ИБС, атеросклеротическим постинфарктным кардиосклерозом с исходом в дилатацию камер сердца. Клиника СНнФВ с 54 лет. Жалобы на одышку при ходьбе по коридору. В покое и в ночное время одышку отрицает. Получает ОМТ, стабильна. В легких: жесткое дыхание, хрипов нет. Эхокардиография – ФВ ЛЖ 30%. АД 90/60 мм рт.ст. сидя, 90/60 мм рт.ст. стоя, ЧСС 64 уд./мин. ЧДД 14 в мин. В клиническом анализе крови: RDW 12%; лимфоциты 18%.  $Z = (-0,075 \times 54) + (0,290 \times 14) + (-0,04 \times 90) + (-0,051 \times 18) + (0,161 \times 12) = -2,576$ .

$-2,576 < -1,7$  – прогнозируется выживаемость более 1 года.

Пациенту показано дальнейшее амбулаторное наблюдение и решение вопроса об имплантации ИКД.

Заявленный способ прогнозирования выживаемости был апробирован на выборке из 157 пациентов с СНнФВ, данные реальной и ожидаемой выживаемости совпадали в 90,4%, что подтверждает высокую точность способа.

## Обсуждение

Современные рекомендации по лечению СНнФВ предлагают более 60 прогностических ФР, анализ которых в рутинной клинической практике крайне затруднителен из-за высоких материальных затрат и ограниченного времени,

<sup>1</sup> – Прокопова Л. В., Ситникова М. Ю., Смирнов Б. И. Способ прогнозирования выживаемости больного ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Патент № 2017121757/14(037656) от 20.06.2017. Доступно на: <http://www.findpatent.ru/patent/264/2646749.html>

отпущенного для осмотра пациента. На протяжении 20 лет активно создаются и модифицируются уже существующие алгоритмы прогнозирования. В 1997 г. была создана модель Heart Failure Survival Score (HFSS), включающая золотой стандарт прогнозирования СНнФВ – показатель потребления кислорода на пике нагрузки ( $VO_2$  peak), определяемый во время выполнения кардиореспираторного теста (КРТ) [6]. Но, по причине отсутствия дорогостоящего оборудования и высококвалифицированного персонала для проведения данного теста, поиск более доступного метода стратификации одногодичной выживаемости у больного СНнФВ продолжались. Итогом работы по изучению ФР течения СНнФВ в провинции Онтарио (Канада) в 1999-2001 г. явилась модель, включившая сопутствующую патологию – EFFECT (The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment) [8]. Но, из-за необходимости привлечения специалистов смежных специальностей, она не получила распространения, и попытки упрощения процесса прогнозирования одногодичной выживаемости продолжались. В 2005 г. в США была создана Heywood's model [7], включающая два параметра: ФВ ЛЖ и уремию. Тем не менее, широкого распространения данная модель не получила из-за отсутствия индивидуального подхода к получаемому прогнозу. В 2006 г. коллективом американских исследователей во главе с W.C. Levy на выборке пациентов из США был построен калькулятор из доступных маркеров течения СНнФВ – шкала Seattle Heart Failure Model (SHFM – Сиэттлская шкала), прошедшая апробацию на выборках пациентов из Канады и Италии. SHFM содержит 28 рутинных показателей (клинические, лабораторные, инструментальные данные и варианты лечения) [9]. Однако, из-за полученной негативной практики использования данной шкалы как в России, так и в Европе [10–12], она не применяется во многих странах.

Активное изучение патогенетических биомаркеров СНнФВ послужило поводом для включения их в шкалы прогнозирования течения заболевания [14]. В 2007 г. был создан алгоритм NEVA-75 для пациентов старшей возрастной группы, впервые включающий концентрацию мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови<sup>2</sup>. В Испании в 2008 г., по результатам исследования MUSIC, была смоделирована шкала, содержащая такие маркеры патогенеза, как N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и маркер повреждения миокарда – качественный тропониновый тест [15]. Шкала, содержащая галектин-3 и цистатин С, была получена в России в 2012 г.<sup>3</sup> Однако, высокие материальные и временные затраты для их выполнения послужили поводом к поиску простого в ежедневном применении и дешевого способа прогнозирования СНнФВ.

В результате исследования «Доступный прогноз» разработан способ качественной оценки одногодичной выживаемости пациентов с СНнФВ, основанный на рутинных клинико-лабораторных параметрах. Определение клинико-лабораторных показателей в стабильной фазе СН на фоне ОМТ СНнФВ обеспечивает повышение точности получаемого прогноза.

На первом этапе работы «Доступный прогноз» была изучена прогностическая значимость более 200 ФР у стабильного пациента СН на фоне ОМТ [16]. Процедурой пошагового исключения из рутинных маркеров неблагоприятного прогноза выделены следующие: возраст пациента, в котором дебютировала клиника СНнФВ, частота дыхательных движений, уровень САД, измеренного на 3–5 минуте ортостаза, содержание лимфоцитов и ширина распределения эритроцитов по объему в сыворотке крови (RDW).

В ходе исследования впервые установлена прогностическая значимость такого клинического параметра, как более молодой возраст начала клиники ХСН (Me=40 и 50 лет). Его просто уточнить, узнав время дебюта первых симптомов СН. В Европейских рекомендациях приведены такие анамнестические маркеры, как длительности СН и более старший возраст пациента [2].

В исследовании «Доступный прогноз» более низкий уровень АД, измеренный в ортостазе, также выступал в качестве ФР с большой прогностической ценностью ( $p=0,001$ ). Наличие ортостатической гипотензии у пациента в 2 раза ухудшает его выживаемость, что нашло свое отражение в ряде зарубежных работ [17], а также увеличивает риск последующих госпитализаций [18].

Практика терапии СНнФВ показывает, что именно уровнем АД лимитируется достижимость «целевой» дозы основных препаратов для лечения СНнФВ. Необходимо помнить о данном маркере и на этапе подбора диуретической терапии, поскольку это позволяет привести к минимуму риск развития гиповолемии.

В калькулятор оценки выживаемости пациентов с СНнФВ вошли два параметра, автоматически включаемые в отчет по гемограмме: % RDW и % лимфоцитов в сыворотке крови. Сниженный уровень лимфоцитов (%) при СН объясняется тем, что ИЛ-6 стимулирует выделение кортикотропин-релизинг-гормона, который в свою очередь стимулирует секрецию АКТГ. Под воздействием АКТГ секретируется кортизол с последующим уменьшением лимфоцитов [19]. Снижение относительного содержания лимфоцитов (%) является независимым маркером неблагоприятного прогноза при СНнФВ и подтверждено в качестве прогностического маркера в ряде работ [20–22].

<sup>2</sup> – Ситникова М. Ю., Лелявина Т. А., Дорофейков В. В. Способ прогнозирования выживаемости пациентов старческого возраста с ХСН. Патент № 2007126115/14 от 09.07.2007. Доступно на: <http://www.freepatent.ru/images/patents/108/2355316/patent-2355316.pdf>

<sup>3</sup> – Щукин Ю. В., Березин И. И. Способ прогнозирования выживаемости больных с ХСН. Патент № 2012117027/15 от 26.04.2012. Доступно на: <http://www.freepatent.ru/images/patents/471/2480749/patent-2480749.pdf>

**Продлевает  
трудоспособность  
пациента  
с артериальной  
гипертензией\***

Менее изучен показатель ширины распределения эритроцитов по объему. Важно, что этот показатель тесно коррелирует с уровнем NT-proBNP – ( $r=0,52$ ;  $p=0,001$ ) [23]. Нами в предыдущих исследованиях впервые в России была подтверждена его связь с прогнозом СН, которая ранее обсуждалась в работах ряда зарубежных [24], а позже – и отечественных коллег [25]. Повышение % RDW отражает основные патологические процессы, приводящие к прогрессированию СН – воспалительные стресс и нарушение обмена железа [26]. При СНнФВ развивается так называемый «ретикулоэндотелиальный блок», опосредуемый гиперэкспрессией гепсидина – пептид-гормона, который секретируется в печени и является регулятором метаболизма железа. Гепсидин активируется при гипоксии и воспалении [27], уменьшает поглощение железа из кишечника и ретикулоэндотелиального депо. Кроме того, воспалительные цитокины могут непосредственно ингибировать эритропоэтин-индуцированное созревание эритроцитов, что и отражается в увеличении RDW [28].

### Заключение

Калькулятор для качественной оценки прогноза выживаемости больного СНнФВ «Доступный прогноз» подходит для амбулаторного звена медицинской помощи, позволяя быстро оценить выживаемость пациента на ближайший год при наличии рутинных показателей. Необходима дальнейшая апробация метода на более широкой выборке подобных больных.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграбекова Ю. А., Васюк Ю. А. и др. Хроническая СН (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):3–40.] DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62 (16):e147–239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019
4. Ситникова М. Ю., Федотов П. А., Прокопова Л. В. Высокотехнологичные методы лечения ХСН. Кардиология: Новости, мнения, обучение. 2017;(2 (13)):104–19. [Sitnikova M. Yu., Fedotov P. A., Prokopova L. V. High-technology chronic heart failure therapeutic interventions. Cardiology: news, opinions, training. 2017;2(13):104-9.]
5. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. J Am Coll Cardiol. 2002;39 (1):60–9. PMID:11755288



- Доказанная органопротекция<sup>1</sup>
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов<sup>2</sup>
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата<sup>2</sup>

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

\*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

<sup>1</sup>Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

<sup>2</sup>Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665  
Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

6. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95 (12):2660–7. PMID:9193435
7. Heywood JT, Elatre W, Pai RG, Fabbri S, Huiskes B. Simple Clinical Criteria to Determine the Prognosis of Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2005;10 (3):173–80. DOI:10.1177/107424840501000305
8. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting Mortality Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Derivation and Validation of a Clinical Model. *JAMA*. 2003;290 (19):2581. DOI:10.1001/jama.290.19.2581
9. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113 (11):1424–33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
10. Шляхто Е. В., Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Иванов С. Г., Трушкина М. А., Федотов П. А. и др. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных ХСН. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (Нева –75) и сизэттаской модели СН (SEATTLE HEART FAILURE MODEL) у больных 75–85 лет. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2009;10 (1):4–7. [Shlyakhto E. V., Sitnikova M. Yu., Lelyavina T. A., Ivanov S. G., Trukshina M. A., Fedotov P. A. et al. Current algorithms for evaluation of prognosis in patients with CHF. Comparative characteristics of BNP – age-related model of SurVivAl (NEVA-75) and Seattle Heart Failure Model in patients aged 75–85 years. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10 (1):4–7] DOI:10.18087/rhfj.2009.1.1153
11. Краснова О. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Федотов П. А. Эффективность Сизэттаской модели выживаемости при ХСН для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2012; (5):58–62. [Krasnova O. A., Sitnikova M. Y., Ivanov S. G., Fedotov P. A. Effectiveness of the seattle heart failure model in predicting the long-term prognosis among men with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; (5):58–62.] DOI:10.15829/1560-4071-2012-5-58-62
12. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AHB, и др. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(2):183–90. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020
13. Vittinghoff E, McCulloch C E. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(6):710–8. DOI:10.1093/aje/kwk052
14. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148–59. DOI:10.1056/NEJMra0800239
15. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, и др. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1088–96. DOI:10.1093/eurheartj/ehp032
16. 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 СНнФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(3 (90)):137–44. [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):137–144]
17. Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Failure Reviews*. 2016;21 (5):529–38. DOI:10.1007/s10741-016-9541-z
18. Ситникова М. Ю., Борцова М. А., Иванов С. Г., Леявина Т. А., Лясникова Е. А., Прокопова ЛВ, и др. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больных ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программы физической реабилитации к уточнению доступных для исследования ФР. *Трансляционная Медицина*. 2015; (5 (34)):62–72. [Sitnikova M. Yu., Bortsova M. A., Galenko V. L., Ivanov S. G., Kashuba S. M., Lelyavina T. A. et al. Continuum stages for prognosis improvement in different subgroups of heart failure patients: from the organization of management and optimization of physical rehabilitation program to specification of risk factors. *Translational medicine*. 2015;5(34:62-72.)
19. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):127–37. PMID:9441573
20. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP et al. Predictive Value of Low Relative Lymphocyte Count in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights from the EVEREST Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5 (6):750–8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.970525
21. Acanfora D, Gheorghiane M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, и др. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2001;142(1):167–73. PMID:11431674
22. Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Федоров А. Н., Скородумова Е. Г. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной СН. *Кардиология*. 2017; 57(6):33–9. [Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A., Fedorov A. N., Skorodumova E. G. New Scale for Assessment of Prognosis of Survival for Two Years After Hospitalization Because of Acute Decompensation of Heart Failure. *Cardiologia*. 2017;57(6):33-9.] DOI:10.18565/cardio.2017.6.33-39
23. Прокопова Л. В., Ситникова М. Ю., Дорофейков В. В., Леявина Т. А. Место нерутинных биомаркеров СНнФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от «доступного прогноза»? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016; 17(2 (95)):82–90. [Prokopova L. V., Sitnikova M. Yu., Dorofeykov V. V., Lelyavina T. A., Kashuba S. M. The place of non-routine HF-IEF in evaluation of one-year survival: where does the road go from “available prognosis”? *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (2):82–90] DOI:10.18087/rhfj.2016.2.2193
24. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(12):1155 – 62. DOI:10.1093/eurjhf/hfp147
25. Костенко В. А., Ситникова М. Ю., Скородумова Е. А., Скородумова Е. Г., Федоров А. Н. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):26–30. [Kostenko V. A., Sitnikova M. Y., Skorodumova E. A., Skorodumova E. G., Fedorov A. N. Predictive value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):26-30. (In Russ.)] DOI:10.15829/1560-4071-2017-12-26-30
26. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16 (3):230–8. DOI:10.1016/j. cardfail. 2009.11.003
27. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(7):1755–8. DOI:10.1172/JCI32701
28. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83–90. DOI:10.1191/0267659105pf7930a

Материал поступил в редакцию 22/11/2017