

Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## **РЕГИСТР ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ (РЕГИСТР ПАВЛОВСКОЙ БОЛЬНИЦЫ). СООБЩЕНИЕ 2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ПРИ ФИЗИКАЛЬНОМ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

УДК 616.12-008.46-036.12+22

**Ключевые слова:** декомпенсация кровообращения, регистр, эпидемиология

**KEYWORDS:** CIRCULATORY DECOMPENSATION, REGISTER, EPIDEMIOLOGY

*Ссылка на эту статью:* Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;83 (2):67–75

### **РЕЗЮМЕ**

В настоящем сообщении продолжается обсуждение основных результатов регистра Павловской больницы.

### **SUMMARY**

The present report continues discussing the principal results of Pavlov's hospital registr.

### **Результаты и обсуждение**

#### **Прогностическая роль динамики веса пациента**

Современная стратегия лечения пациента, страдающего ХСН, подразумевает максимально частый (желательно не реже раза в 3 дня) контроль веса пациента. Быстрое увеличение веса, например, более 2 кг за неделю, может быть объяснено только задержкой жидкости. В такой ситуации следует предполагать перегрузку объемом, рост величины давления заполнения ЛЖ, активацию нейрогормонов и последующее ухудшение состояния (декомпенсация кровообращения), а также рост риска регоспитализации. Чем раньше будет выявлена прибавка веса, тем более эффективными будут результаты коррекции проводимой терапии, в первую очередь мочегонной терапии, что, как принято считать, в конечном итоге приведет к снижению риска летального исхода и регоспитализации [1–3]. Следует помнить, что в ряде ситуаций, особенно на начальных этапах развития декомпенсации кровообращения, перегрузка объемом не сопровождается нарастанием отеков. Так, Androne AS [4] сообщил о выраженной гемодилюции и отсутствии отеков примерно у трети пациентов на начальных этапах развития декомпенсации кровообращения. Однако у абсолютного большинства пациентов примерно за 10 дней до госпитализации происходит очевидный прирост веса, в то время как одышка, отеки и другие показатели усиливаются суще-

ственно позже [5–7]. Таким образом, обучение пациента принципам контроля веса является обязательным элементом современного лечения больного ХСН [8, 9].

Приведенные выше данные относятся к пациентам, выписанным из стационара после купирования симптомов декомпенсации и находящимся в стабильном состоянии. В современной доступной нам литературе (контролируемые клинические исследования) мы нашли анализ динамики веса пациента в период госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения в исследовании EVEREST (ретроспективные данные) [10, 11] и исследовании ESCAPE [12]. Снижение веса пациента на фоне мочегонной терапии не всегда ассоциировалось со снижением выраженности клинической симптоматики в период декомпенсации кровообращения. В исследовании EVEREST применение антагониста вазопрессина – толваптана у 4133 пациентов с декомпенсацией кровообращения и ФВ  $\leq 40\%$  привело к быстрому и значительному снижению веса, но снижение веса не сопровождалось уменьшением выраженности одышки. Более того, не удалось проследить связь величины потери веса с последующим течением заболевания, в частности, с величиной прибавки веса в последующие 180 дней после выписки. В исследовании ESCAPE анализ динамики веса у 433 пациентов с декомпенсацией кровообращения показал, что в среднем пациенты за период госпитализации

потеряли 3,7 кг. Сравнение числа развившихся осложнений в период госпитализации и числа регоспитализаций после выписки из стационара между первой и третьей третями пациентов (терцили сформированы по уровню индивидуальной потери веса) не выявил статистически значимых различий. Анализ базы данных университетской клиники Чикаго [13] показал, что примерно у половины пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения, не удается добиться снижения веса.

Анализ данных регистра Павловской больницы показал, что за период пребывания в стационаре вес пациентов снизился на  $1,72 \pm 0,93$  кг (интерпретация представленных данных имеет ограничения, так как вес при госпитализации измерялся в первые сутки, но в ряде ситуаций на фоне начатой мочегонной терапии). Анализ индивидуальных колебаний веса, представленный в таблице 1, выявил, что у каждого пятого пациента в момент выписки изменение веса либо отсутствовало, либо было минимальным и находилось в диапазоне от 0 до 1 кг. У 2,6% пациентов отмечена неэффективность проводимой мочегонной терапии – наблюдался дальнейший рост веса пациента на 1 кг и более. У 15% пациентов вес снизился на 3–5 кг и у 5% – более чем на 5 кг. Абсолютное большинство пациентов (38%) понизило вес в диапазоне от 2 до 3 кг (у 81 пациента была выполнена плевральная пункция в связи с гидротораксом и у 23 пункция брюшной полости в связи с асцитом. Эти пациенты исключены из анализа динамики веса в связи с его разовым существенным изменением). Величина снижения веса была сопоставлена с субъективной оценкой выраженности одышки. Пациентам предлагалось оценить снижение выраженности одышки по следующим критериям: выраженное снижение, умеренное и отсутствие динамики. 57% пациентов отметили уменьшение одышки как выраженное. Корреляционная связь самооценки выраженности снижения одышки с величиной снижения веса отсутствовала. Аналогичные данные были получены в рандомизированных исследованиях MEASURE-AHF и EVEREST [14, 15].

Таким образом, оценка пациентом своего состояния, как правило, основанная на выраженности одышки, не может считаться надежным критерием эффективности

мочегонной терапии, так как субъективная оценка снижения выраженности одышки не коррелирует со снижением массы тела на мочегонной терапии. Сопоставление динамики числа дыхательных движений с выраженностью снижения веса выявило прямую корреляционную связь этих параметров только при уровне снижения веса более 5 кг ( $r=0,56$ ;  $p=0,05$ ). Данные, представленные в таблице 1, показывают, что все пациенты получали один и тот же диуретик, а дозы препарата были примерно одинаковыми в группах пациентов с различным уровнем снижения веса. С одной стороны, это свидетельствует об отсутствии титрации дозы мочегонных препаратов в реальной клинической практике и превалировании стандартных доз, редко превышающих 80–120 мг фуросемида, с другой стороны, позволяет оценить эффект средних доз мочегонных у пациентов с различными фенотипами. Наименьший эффект средние дозы мочегонных продемонстрировали у пациентов с анемией. Анемию имели 17% пациентов, снизивших вес менее чем на 1 кг. У 26% пациентов с отсутствием клинического эффекта действия мочегонных также зафиксирована анемия. Даже средние дозы мочегонных препаратов негативно повлияли на функцию почек. Сопоставление динамики веса с динамикой уровня креатинина показывает, что увеличение уровня креатинина произошло практически у всех пациентов, однако в двух группах пациентов изменения были наиболее выраженными: в группе с минимальным изменением веса, что, вероятно, свидетельствует об исходно выраженных изменениях почек у этих пациентов, и в группе пациентов с максимальным снижением веса, что можно объяснить возросшей нагрузкой на почки и, по-видимому, возросшей активностью АП. Сам факт негативного влияния петлевых диуретиков на функциональное состояние почек в период лечения декомпенсации кровообращения хорошо известен [16, 17]. Данные, представленные в таблице 1, показывают, что повреждающее действие петлевых диуретиков зависит от фенотипа пациента с декомпенсацией кровообращения и наиболее выражено при анемии.

Самый высокий процент регоспитализаций за 30 дней после выписки был в группе пациентов, не продемон-

**Таблица 1. Динамика веса пациентов**

Динамика веса	% пациентов	Доза мочегонного петлевого диуретика – фуросемида, мг	ФВ, %	СКФ, мл/мин	% пациентов с анемией	% пациентов без визуальных отеков	Динамика уровня креатинина, Δ мг/дл	Регоспитализации за 30 дней, %
< -1 кг	18	83±25	32±12	43±8	26	54	0,41±0,05	21
- 1–2 кг	15	85±19	42,5±13	51±11	5	64	0,21±0,04	11
- 2–3 кг	38	99±27	44±14	48±9	11	74	0,35±0,05	9
- 3–5 кг	21	79±21	45±15	49±15	6	76	0,37±0,1	12
> -5 кг	5	98±31	39±13	52±12	5	85	0,39±0,12	4
0 – +1 и > кг	2,6	105±17	33±14	41±14	41	34	0,46±0,3	46

стрировавших снижение веса на мочегонной терапии – 46%, и в группе с минимальным эффектом мочегонной терапии (потеря веса <1 кг) – 21%. В других подгруппах связь между величиной снижения веса пациента и частотой регоспитализаций отсутствовала. Таким образом, динамика веса пациента в период госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения, бесспорно, свидетельствует об эффективности мочегонной терапии и детерминирована фенотипом пациента. Минимальная эффективность мочегонной терапии отмечена у пациентов с анемией. Сам факт снижения веса вне зависимости от степени его снижения у большинства пациентов ассоциируется с улучшением самочувствия и в первую очередь со снижением одышки, однако самооценка выраженности одышки не может служить надежным критерием эффективности мочегонной терапии. Выраженность снижения веса не является прогностически значимым параметром при оценке риска ранней регоспитализации, однако минимальное снижение веса или его отсутствие повышают риск ранней регоспитализации. 74 пациента из числа включенных в регистр дали согласие на проведение самостоятельного мониторинга веса после выписки из стационара. Вес измерялся 1 раз в 3 дня. В группу вошли 52 пациента, снизившие вес в период госпитализации в диапазоне от 2 до 3 кг (группа А), 13 пациентов, снизив-

ших вес в диапазоне до 2 кг (группа Б) и 9 пациентов, снизивших вес более чем на 3 кг (группа С). Все пациенты получали иАПФ,  $\beta$ -АБ с персональной титрацией доз. Все пациенты получали торасемид в дозе 5–10 мг и на момент выписки из стационара имели стабильный вес. За 180 дней произошло 64 регоспитализации: 9 в группе А, 52 в группе Б и 13 в группе С. У всех регоспитализированных пациентов отмечена прибавка веса: в группе А на  $1,85 \pm 0,45$  кг, в группе Б на  $1,62 \pm 0,51$  кг, в группе С на  $2,1 \pm 0,67$  кг.

Контроль веса пациентов в домашних условиях является важным способом оценки эффективности мочегонной терапии и ближайшего прогноза. В исследовании, построенном по принципу случай–контроль [18], анализу были подвергнуты 134 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения (сравнение со 134 пациентами, не нуждавшимися в госпитализации). За 30 дней до госпитализации в этой группе была отмечена прибавка в весе статистически достоверно большая, чем в группе не нуждавшихся в госпитализации. К сожалению, прибавка в весе у пациентов с ХСН [19] имеет высокую специфичность (97%) и очень низкую чувствительность – 9% (доля позитивных результатов в популяции больных пациентов).

В своем исследовании Chaudhry SI [18] ранжировал прибавку веса пациентов на 3 группы: >2, но <5 фунтов;

>5, но <10 фунтов и более 10 фунтов. В каждой группе оценивали риск госпитализации по поводу прогрессии (декомпенсации) ХСН. В зависимости от уровня прибавки веса риск госпитализации возрастает в 2,77, 4,46 и 7,65 раза в сравнении с риском госпитализации при прибавке в весе <2 фунтов. Schiff CD [5] отметил, что у госпитализируемых пациентов прибавка веса предшествует усилению одышки.

Перегрузка объемом, приводящая к повышению давления заполнения ЛЖ и нарушению почечной гемодинамики, в свою очередь, приводящей к усилению ретенции натрия и воды, способствуют появлению III тона и застоя в малом и большом кругах кровообращения (влажные хрипы в легких, усиление одышки, набухание вен шеи, гепатомегалия). Ретроспективный анализ исследования SOLVD показал, что наличие III тона достоверно повышало вероятность регоспитализации из-за декомпенсации кровообращения [20]. Особый интерес представляет длительный мониторинг давления в правых отделах сердца. У 22 пациентов с вживленной внутрисосудистой системой мониторинга венозного давления в течение 9 месяцев анализировался уровень давления в ПЖ. У 12 пациентов с развившейся декомпенсацией отмечено повышение давления в ПЖ на  $25 \pm 4\%$  за 4 дня до манифеста симптомов, что сопровождалось ростом ЧСС на  $11 \pm 2\%$ , усилением одышки и увеличением веса. Логично объяснить такое повышение давления задержкой жидкости [21].

Исходя из того, что прибавку в весе может обнаружить любой пациент, трудно переоценить важность этого метода на постгоспитальном этапе лечения. В крупном исследовании EVEREST (включено 4133 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения) анализировались смертность и частота регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 60, 120 и 180-й день после выписки в зависимости от прибавки веса (контроль веса осуществляли в том числе и пациенты). Показано, что прибавка в весе предшествовала регоспитализации, но она была примерно одинаковой у всех больных: соответственно 1,96, 2,07 и 1,97 кг. Снижение веса после выписки не приводило к снижению регоспитализаций и смертности.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать прибавку в весе на постгоспитальном этапе как симптом, требующий анализа эффективности проводимой мочегонной терапии. Прибавка в весе у пациентов с ХСН коррелирует с усилением клинической симптоматики, повышением давления в ПЖ и ростом риска регоспитализации (но не влияет на смертность).

В исследовании WHARF [22] контроль веса пациентов осуществлялся телекоммуникационной мониторинговой системой. Анализ результатов мониторинга показал, что этот параметр не достигает статистически

значимых различий в группах пациентов с декомпенсацией кровообращения, потребовавшей госпитализации, и в группе пациентов без декомпенсации кровообращения. В исследовании WISH [23] 344 пациента с ФВ менее 30% получали электронные весы, позволяющие транслировать результаты измерения веса непосредственно врачу. Электронный контроль веса не привел к снижению числа регоспитализаций и смертности. Суммируя противоречивые данные, следует признать, что в соответствии с большинством наблюдений прибавка в весе на постгоспитальном этапе должна рассматриваться как факт, ухудшающий прогноз, увеличивающий риск регоспитализации и требующий немедленной коррекции проводимой мочегонной терапии.

### **Прогностическая роль уровня АД**

Популяционные исследования конца 90-х годов прошлого века убедительно доказали факт прямой связи уровня САД и вероятности развития ХСН [24]. В нескольких крупных проспективных исследованиях (исследование HUYET, мета-анализ Moser M., 1996 г.) [25, 26] было показано, что контроль уровня АД снижает риск развития ХСН существенно больше, чем риск развития острого ИМ или ОНМК. В последующих популяционных исследованиях, регистрах и проспективных исследованиях (OPTIMIZE-HF, ADHERE) было установлено, что смертность (госпитальная и в течение года) у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения, обратно пропорциональна уровню АД, если исходный уровень АД выше 115 мм рт. ст. [27–32]. Этот факт с учетом изменившегося клинического портрета пациента с декомпенсацией кровообращения в современном мире (превалирование пациентов с сохраненной ФВ) привлек к себе самое пристальное внимание, так как из исследования I-PRESERVE хорошо известно, что абсолютное большинство пациентов с сохраненной ФВ имеют АГ [33]. В регистре Павловской больницы уровня САД, зафиксированные у пациентов распределились следующим образом:  $\leq 115$  мм рт. ст. – 19%, 116–140 мм рт. ст. – 47%, 141–159 мм рт. ст. – 21%,  $\geq 160$  мм рт. ст. – 13% (для сравнения: в европейском популяционном исследовании, включившим в себя 56942 пациентов, более 50% пациентов имели САД более 140 мм рт. ст.) [34]. Различие представленных данных еще раз подчеркивает большую клиническую тяжесть российских пациентов. В рамках анализа регистра была изучена смертность пациентов в зависимости от уровня исходного (зафиксированного на момент госпитализации) уровня АД. Исходя из того, что на уровень смертности существенное влияние оказывает приверженность пациента к лечению, мы выбрали для анализа точку – 30-дневная смертность, где роль комплаентности паци-



ента относительно невысока. Частота летальных исходов в группах составила: при уровне АД  $\leq 115$  мм рт. ст. – 27%, при уровне АД 116–140 мм рт. ст. – 15%, при уровне АД 141–159 мм рт. ст. – 13%, при уровне АД  $\geq 160$  мм рт. ст. – 7,5%. Достоверно различались только полярные группы ( $p=0,0001$ ). Сравнение групп по возрасту, полу, принимаемым препаратам и их дозам не выявило достоверных различий. Полярные группы различались по продолжительности заболевания: у пациентов с уровнем АД  $\geq 160$  мм рт. ст. продолжительность существования симптомов ХСН была на  $13,5 \pm 5,6$  месяцев меньшей. В ряде публикаций предлагается ввести термин «кардиорезерв» [13], во многом объясняющий связь уровня АД и исходов заболевания. Тем не менее данные регистра Павловской больницы подтвердили крайне неблагоприятное влияние на прогноз у больных с декомпенсацией кровообращения уровня АД менее 115 мм рт. ст. В регистре прослежено негативное влияние низкого уровня АД во всех группах сравнения: по полу, возрасту, продолжительности течения болезни и медикаментозной терапии, что во многом расширяет наши представления о роли этого параметра. В работе Нуун ВС [35] роль этого параметра была изучена только у пациентов пожилого возраста с декомпенсацией кровообращения.

В регистре Павловской больницы самый низкий уровень смертности зарегистрирован в группе с исходным САД более 160 мм рт. ст. Этот факт мы объяснили лучшим исходным состоянием пациентов, сформировавших эту группу. С учетом низкой приверженности к лечению пациентов в реальной клинической практике делать отдаленный прогноз на 1 год сложно, однако мировой опыт позволяет заключить, что большее САД в момент госпитализации является признаком лучшего прогноза – как 30-дневного, так и годичного [36–39].

В рамках National Heart Failure Project [34] было проанализировано влияние исходного уровня САД, ДАД в момент госпитализации на годичную смертность у 56942 пациентов старших возрастных групп ( $79,7 \pm 22,8$  года). Средний уровень САД в момент госпитализации составил  $147,0 \pm 92,3$  мм рт. ст., ДАД –  $77,9 \pm 55,1$  мм рт. ст. У 15% пациентов уровень САД превышал 180 мм рт. ст. 30-дневная смертность составила 9,8%, годичная смертность 37,5%. Приняв за референтное значение уровень смертности при САД 120–149 мм рт. ст. (то есть за 1), установлено, что уровень САД  $< 90$  мм рт. ст. увеличивает риск смерти в 2,18 раза, при уровне 90–119 мм рт. ст. риск летального исхода возрастает в 1,57 раза, при дальнейшем росте давления риск смерти снижался. Так, при уровне САД 150–179 мм рт. ст. он составил 0,71. Аналогичная динамика отмечена и для диастолического ДАД. Рост ДАД сопровождался

снижением смертности. Среднее пульсовое давление было 66 мм рт. ст. Чем выше был уровень пульсового давления, тем ниже был риск летального исхода.

### **Скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина**

Впервые влияние рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на прогноз больных с декомпенсацией кровообращения было определено в исследовании Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy [40]. В исследовании участвовали 1906 пациентов, страдающих декомпенсацией кровообращения, развившейся после перенесенного ИМ. По уровню СКФ пациенты были распределены в подгруппы:  $> 76$  мл/мин; 59–76 мл/мин; 44–58 мл/мин;  $< 44$  мл/мин. В группах анализировалась частота летальных исходов. Продолжительность наблюдения – максимальная 1091 день, средняя – 343 дня. Оказалось, что риск летального исхода при СКФ  $< 44$  мл/мин по сравнению с группой пациентов, имеющих СКФ  $> 76$  мл/мин, возрастает в 2,85 раза. Смертность в группах со СКФ  $< 44$  мл/мин и 44–58 мл/мин достоверно не различалась, однако риск летального исхода во второй группе (СКФ 44–58 мл/мин) возрастал по сравнению с группой СКФ  $> 76$  мл/мин в 1,91 раза. Самый высокий риск развития летального исхода наблюдался у пациентов при сочетании ФК IV и СКФ  $< 44$  мл/мин и был в 6 раз выше, чем при ФК  $< III$  и СКФ  $> 76$  мл/мин. Наблюдательные исследования, выполненные в последнее десятилетие, показали, что у пациентов с декомпенсацией кровообращения СКФ ниже 60 мл/мин встречается с частотой от 30 до 40% [41, 42].

В 2006–2007 гг. были выполнены два системных анализа и мета-анализ, проанализировавшие влияние изменения функционального состояния почек на исходы декомпенсации кровообращения и 6-месячный прогноз после выписки из стационара. Анализ 54305 пациентов с декомпенсацией кровообращения показал, что сам факт снижения СКФ и рост уровня креатинина на 47% увеличивают риск летального исхода в течение 6 месяцев после выписки [43–45]. В исследовании Damman K. [45] было обнаружено, что факт снижения СКФ в период госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения на 61% увеличивает риск летального исхода в период от 2 до 6 месяцев после выписки и на 30% увеличивает риск повторных госпитализаций. Ряд крупных проспективных исследований позволил прийти к выводу, что мониторинг динамики СКФ и уровня креатинина является необходимой процедурой в период госпитализации пациента по поводу декомпенсации кровообращения, позволяющей анализировать параметры раннего прогноза [28, 31, 46–48].

Повышение уровня креатинина отмечается у 40% пациентов, госпитализируемых по поводу декомпенсации ХСН. Рост уровня креатинина в первую очередь можно объяснить применением высоких доз диуретиков [49, 50]. Исследование 318 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения и находившихся под наблюдением  $480 \pm 363$  дней, показало, что увеличение дозы фуросемида  $> 100$  мг/сут увеличивало риск роста уровня креатинина в 2,18 раза (в работе анализировались и другие факторы: уровень анемии, давления заполнения ЛЖ, СД и т.д., но влияние дозы петлевого диуретика было наибольшим).

Не меньшую роль в нарушении функции почек играет снижение уровня САД. Так, установлено, что снижение САД на 10 мм рт. ст. увеличивает риск роста уровня креатинина у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения, на 30% [51, 52]. Рост уровня креатинина чаще всего отмечался у пациентов, получавших высокие дозы вазодилататоров и у пациентов с исходно низким САД, получавших высокие дозы мочегонных препаратов. Во всех наблюдательных исследованиях отмечено, что рост уровня креатинина наиболее значим у пациентов с исходной хронической болезнью почек – ХБП (значения СКФ  $< 60$  мл/мин), госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения. В контролируемом клиническом исследовании СОАСН [43] анализ 1023 пациентов с исходной СКФ  $55 \pm 21$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, страдающих декомпенсацией кровообращения, показал, что снижение СКФ повышает риск летального исхода и дальнейшей прогрессии почечной дисфункции на 63%.

Индивидуальный анализ и интерпретация динамики уровня креатинина сложны в реальной практике. Известно, что уровень креатинина повышается после начала лечения иАПФ или сартанами [53], но эта терапия в долгосрочном аспекте имеет нефропротективные значения. Кратковременный рост уровня креатинина после форсированной мочегонной терапии, который отмечается практически у всех пациентов [53], не оказывает влияния на отдаленный прогноз [54–58]. Тем не менее при всех ограничениях следует считать, что рост уровня креатинина в период острой декомпенсации кровообращения на фоне абсолютной приобретенной олигонефронии, как показали исследования PROTEC и EVEREST [57, 58], обладает отрицательным прогностическим значением. Следовательно, необходимо различать короткие по времени изменения уровня креатинина, как правило, обусловленные каким-то воздействием на почки, и длительные изменения, обусловленные системными изменениями, что характерно для пациента с декомпенсацией кровообращения на этапе госпитального лечения и постгоспитального наблюдения. Можно считать, что для оцен-

ки прогноза имеет значение не столько абсолютное значение уровня креатинина, сколько скорость его прироста. Так, в исследовании Metra M [59] было установлено, что прирост уровня креатинина, превышающий 0,3 мг/дл, обладает негативным прогностическим влиянием на риск развития летального исхода и регоспитализаций.

Главный вывод всех исследований: ухудшение функции почек в период острой декомпенсации кровообращения, обусловленное высокими дозами мочегонных препаратов, анемией, снижением САД, снижением ФВ, приводит к росту риска летального исхода как в период госпитализации, так и в период до 6 месяцев после выписки. Сохранение признаков застоя в момент выписки и снижение функции почек увеличивает риск летального исхода в 5,35 раза [59]. Рост уровня креатинина и протеинурии, снижение СКФ на фоне развивающейся резистентности к диуретикам и генерализация являются признаками неблагоприятного прогноза, должны восприниматься врачом, как особый фенотип больных с декомпенсацией кровообращения, и требуют исходного начала мочегонной терапии с комбинации препаратов. Результаты анализа регистра Павловской больницы показывают, что СКФ  $\leq 60$  мл/мин зафиксирована у 63%, а меньше 30 мл/мин у 18% пациентов, уровень креатинина, превышающий 1,5 мг/дл, у 56% пациентов, уровень мочевины, превышающий 6,5 ммоль/л, у 43%. За период госпитализации прирост уровня креатинина различной степени отмечен у 82% пациентов, а у 32% более 0,3 мг/дл. Сравнение частоты развития комбинированного показателя – частота регоспитализаций + частота летальных исходов за период 30 дней после выписки с уровнем прироста креатинина было выполнено в следующих группах: прирост  $< 0,3$  мг/дл,  $0,3–0,5$  мг/дл,  $> 0,5$  мг/дл. Показано, что изучаемый комбинированный показатель составил: 9, 19 и 43%. Таким образом, данные регистра Павловской больницы подтвердили отрицательное прогностическое значение прироста уровня креатинина в период госпитализации. Динамика уровня мочевины соответствовала динамике уровня креатинина у абсолютного большинства пациентов, однако у 27 пациентов был отмечен значимый прирост уровня мочевины и незначительный прирост уровня креатинина. С учетом того, что у пациентов было исключено желудочно-кишечное кровотечение и пациенты не находились на преимущественно белковом питании, эта группа представляла большой клинический интерес. Ретроспективный анализ показал, что 23 пациента умерли в период декомпенсации, а 4 – в ранний период после выписки. Результаты аутопсии не дали объяснения обнаруженным изменениям. Нами при трактовке этой ситуации было предположено, что произошло резкое повышение катаболизма собственного белка на фоне мальнутриции и гиперактивации антидиуретического

гормона на фоне проводимой терапии. Истинная частота встречаемости такого симптома остается невыясненной и требует дальнейшего изучения. Однако сам факт увеличения уровня мочевины является прогностическим предвестником неблагоприятного течения болезни.

Анализируя уровень мочевины, необходимо учитывать, что у пациентов с низкой ФВ ЛЖ стойкая гиперактивация РААС приводит не только к поддержанию кровотока, но и к неосмотическому стимулированию синтеза аргинина, вазопрессина (антидиуретического гормона, АДГ). Рост активности АДГ увеличивает реабсорбцию мочевины и повышает ее содержание в крови. Гиперактивация АП приводит к усилению реабсорбции натрия и воды в дистальном канальце, что уменьшает количество первичной мочи, поступающей в дистальные отделы канальца. Скорость тока первичной мочи замедляется, что, в свою очередь, приводит к усилению реабсорбции мочевины и, следовательно, к увеличению ее концентрации в крови.

Итак, рост уровня мочевины – это отражение гиперактивации нейрогормонов, нарушения метаболизма белков и функции почек. В исследовании OPTIME-SHF была обнаружена связь между уровнем венозного давления и уровнем азота мочевины. Предполагается, что венозный застой в почках активизирует синтез АП, который, в свою очередь, влияет на реабсорбцию мочевины.

Таким образом, мочевина может рассматриваться, как один из показателей, отражающих состояние пациента с синдромом декомпенсации кровообращения [60]. Анализ связи уровня мочевины и частоты развития летального исхода на 30, 90 и 365-й день после выписки из стационара у 26 288 пациентов с синдромом декомпенсации кровообращения [61], ранжированных в группы в зависимости от уровня азота мочевины 10–20; 20–40 и > 40 мг/дл, показал, что рост уровня азота мочевины >40 мг/дл повышает риск смерти по сравнению с уровнем азота мочевины 10–20 мг/дл в 5,12 раза. По-видимому, рост уровня мочевины становится самостоятельным прогностическим фактором в ситуациях, когда уровень креатинина не претерпел значимых изменений.

Таким образом, данные регистра Павловской больницы позволяют считать, что учет просто определяемых параметров состояния пациента с декомпенсацией кровообращения (АД, уровень креатинина, вес, СКФ, ЧСС) позволяет врачу уже в ходе первого контакта с пациентом определить клинический фенотип пациента (стойко сниженное САД, стойкая тахикардия, быстро прогрессирующее увеличение уровня креатинина, выраженное и быстрое увеличение веса) и его прогноз. Интерпретация приведенных выше параметров у пациентов с декомпенсацией кровообращения отличается от таковой у других пациентов и требует специальных знаний.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)/ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10 (10):933–989.
2. Lainscak M, Blue L, Clark AL et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011;13 (2):115–126.
3. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003 Mar;24 (5):442–63.
4. Androne AS, Katz SD, Lung L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107 (2):226–229.
5. Schiff GD1, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003 Jun 1;114 (8):625–30.
6. Weibel AR1, Frazier SK, Moser DK, Lennie TA. Daily variability in dyspnea, edema and body weight in heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2007 Mar;6 (1):60–5.
7. Lewin J1, Ledwidge M, O'Loughlin C et al. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail.* 2005 Oct;7 (6):953–7.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112 (12):e154–235.
9. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO et al. Executive summary: Heart Failure Society of America 2006 comprehensive heart failure practice guidelines. *J Card Fail.* 2006 Feb;12 (1):10–38.
10. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007 Mar 28;297 (12):1319–31.
11. Blair JE, Khan S, Konstam MA et al. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2009 Jul;30 (13):1666–73.
12. Mehta RH, Rogers JG, Hasselblad V et al. Association of weight change with subsequent outcomes in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE). *Am J Cardiol.* 2009 Jan 1;103 (1):76–81.
13. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation.* 2005;112 (25):3958–3968.
14. Allen LA1, Metra M, Milo-Cotter O et al. Improvements in signs and symptoms during hospitalization for acute heart failure follow different patterns and depend on the measurement scales used: an international, prospective registry to evaluate the evolution of Measures of Disease Severity in Acute Heart Failure (MEASURE-AHF). *J Card Fail.* 2008 Nov;14 (9):777–84.
15. Blair JE, Khan S, Konstam MA et al EVEREST Investigators. Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2009 Jul;30 (13):1666–73.
16. Domanski M1, Norman J, Pitt B et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 20;42 (4):705–8.
17. Hasselblad V1, Gattis Stough W, Shah MR et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007 Oct;9 (10):1064–9.
18. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116 (14):1549–1554
19. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C et al. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail.* 2005 Oct;7 (6):953–7.
20. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23;345 (8):574–81.
21. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 (4):565–571.
22. Goldberg LR1, Piette JD, Walsh MN et al. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: the Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) trial. *Am Heart J.* 2003 Oct;146 (4):705–12.
23. Lyngå P1, Persson H, Hägg-Martinell A et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Apr;14 (4):438–44.
24. Levy D, Larson MG, Vasari RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275 (20):1557–1562.
25. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Apr;27 (5):1214–8.
26. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2008;358 (18):1887–1898.
27. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med.* 2006;355 (3):260–269.
28. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293 (5):572–580.
29. Gheorghiade M1, Abraham WT, Albert NM et al; for the OPTIMIZE-HF Investigators Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006 Nov 8;296 (18):2217–26.
30. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long-term Survival in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure 14-Year Follow-up From a Prospective Randomized Trial. *Arch Intern Med.* 2006;166 (17):1892–1898.
31. Lee DS1, Austin PC, Rouleau JL et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003 Nov 19;290 (19):2581–7.
32. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149 (2):209–216.
33. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10 (2):149–156.
34. Vidán MT, Bueno H, Wang Y et al. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Feb;12 (2):148–55.
35. Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Identification of older patients with heart failure who may be candidates for hospice care: deve-



- lopment of a simple four-item risk score. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Jun;56 (6):1111–5.
36. Zannad F1, Mebazaa A, Juillière Y et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006 Nov;8 (7):697–705.
  37. Grigorian-Shamagian L, Gonzalez-JuAnatey JR, Vazquez R et al. Association of blood pressure and its evolving changes with the survival of patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008;14 (7):561–568.
  38. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151 (1):76–83.
  39. Abraham WT1, Fonarow GC, Albert NM et al; on behalf of the OPTIMIZE-HF Investigators Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 29;52 (5):347–56.
  40. Hillege HL, Girbes AR, De Cam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102 (2):203–210.
  41. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113 (5):671–678.
  42. McAlister FA, Ezekowitz J, Toneli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004;109 (8):1004–1009.
  43. Damman KI, Jaarsma T, Voors AA et al. COACH investigators. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail.* 2009 Sep;11 (9):847–54.
  44. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 (10):1987–1996.
  45. Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13 (8):599–608.
  46. Butler J, Chirovsky D, Phatak H et al. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail.* 2010 Nov;3 (6):726–45.
  47. Filippatos G1, Rossi J, Lloyd-Jones DM et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail.* 2007 Jun;13 (5):360–4.
  48. Klein L, Massie BM, Leimberger JD et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail.* 2008;1 (1):25–33.
  49. Metra M, Nodari S, Parrinello G et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2008 Feb;10 (2):188–95.
  50. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 (1):61–67.
  51. Testani JM1, Coca SG, McCauley BD et al. Impact of changes in blood pressure during the treatment of acute decompensated heart failure on renal and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2011 Aug;13 (8):877–84.
  52. Voors AA1, Davison BA, Felker GM et al. Pre-RELAX-AHF study group. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2011 Sep;13 (9):961–7.
  53. Ruggenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J.* 2011;32 (20):2476–2478.
  54. Metra M1, Davison B, Bettari L et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure?: the role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012 Jan;5 (1):54–62.
  55. Testani JM1, Chen J, McCauley BD et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010 Jul 20;122 (3):265–72.
  56. Felker GM1, Lee KL, Bull DA et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364 (9):797–805.
  57. Metra M1, O'Connor CM, Davison BA et al. Early dyspnoea relief in acute heart failure: prevalence, association with mortality, and effect of rolofylline in the PROTECT Study. *Eur Heart J.* 2011 Jun;32 (12):1519–34.
  58. Blair JE, Pang PS, Schrier RW et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2011;32 (20):2563–2572.
  59. Metra M1, Davison B, Bettari L et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012 Jan;5 (1):54–62.
  60. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008 May;1 (1):2–5.
  61. Beier KI, Eppanapally S, Bazick HS et al. Elevation of BUN is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of 'normal' creatinine. *Crit Care Med.* 2011 Feb;39 (2):305–13.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 13/01/2014