УДК 616-018.74-008.1–02:616.127-005.8]-037:616.12-008.46-036.12(045)

# СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Кошелева Н.А., Ребров А.П.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: kosheleva2009@yandex.ru*

В течение года независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью явились возраст [ОР 0,979, ДИ 0,914–1,048; $p = 0,10$], индекс массы тела [ОР 0,911, ДИ 0,833–0,996; $p = 0,03$], систолическое артериальное давление [ОР 1,029, ДИ 0,995–1,065; $p = 0,046$], число сердечных сокращений [ОР 0,988, ДИ 0,939–1,040; $p = 0,10$], мочевая кислота [ОР 0,991, ДИ 0,986–0,997; p = 0,003], общий холестерин [ОР 1,407, ДИ 1,001–1,979; $p = 0,04$], NT–proBNP [ОР 0,987, ДИ 0,980–0,995; p = 0,0003], высокочувствительный С-реактивный белок [ОР 0,881, ДИ 0,776–1,013; $p = 0,049$], ФВ ЛЖ [ОР 1,104, ДИ 0,202–1,893; p = 0,10] и приверженность терапии [ОР 0,374, ДИ 0,130–1,075; $p = 0,05$]. Разработанная модель, оценивающая индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в течение года, позволит улучшить тактику ведения этой категории пациентов.

**Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, факторы риска, прогноз**

# MODERN ALGORITHMS OF THE ESTIMATION OF INDIVIDUAL RISK DEVELOPMENTS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**Kosheleva N.A., Rebrov A.P.**

*Saratov State Medical University, Saratov, kosheleva2009@yandex.ru.*

Within a year independent predictors developments of cardiovascular complications of patients with chronic heart failure were age [RR 0,979, CI 0,914–1,048; $p = 0,10$], an index of weight of a body [RR 0,911, CI 0,833–0,996; $p = 0,03$], systolic blood pressure [RR 1,029, CI 0,995–1,065; $p = 0,046$], number of heart reductions [RR 0,988, CI 0,939–1,040; $p = 0,10$], uric acid [RR 0,991, CI 0,986–0,997; $p = 0,003$], the general cholesterol [RR 1,407, CI 1,001–1,979; $p = 0,04$], NT–proBNP [RR 0,987, CI 0,980–0,995; $p = 0,0003$], high-sensitivity CRP [RR 0,881, CI 0,776–1,013; $p = 0,049$], LV EF [RR 1,104, CI 0,202–1,893; $p = 0,10$] and adherence of therapy [RR 0,374, CI 0,130–1,075; $p = 0,05$]. The developed model estimating individual risk of development of cardiovascular complications of patients with chronic heart failure within year, will allow to improve tactics of conducting this category of patients.

**Keywords: chronic heart failure, risk factors, prognosis**

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, установлено, что распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн человек) [1, 2, 5]. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, даже в условиях лечения в специализированном стационаре, то есть за один год умирают до 612 тыс. больных ХСН. Возраст, пол, этиология ХСН, генетика являются необратимыми (немодифицируемыми) факторами риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Обратимые (модифицируемые) факторы также участвуют в развитии и углублении симптомов ХСН, поэтому их выявление и устранение является важнейшей диагностической и лечебной задачей.

**Цель** работы – выявление независимых предикторов неблагоприятных исходов и создание модели прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН.

## Материал и методы исследования

В исследование включены 167 пациентов (144 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст 56,0 ± 6,7 лет), госпитализированных в отделение кардиологии с симптомами ХСН. Критерии включения: наличие симптомов ХСН, развившихся после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q на ЭКГ, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, повторный инфаркт миокарда в течение 3-х месяцев перед исследованием, выраженная печеночная и почечная недостаточность. Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета. Всем больным в течение первых 24 ч с момента госпитализации исследовался общий анализ крови, креатинин крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, липидный спектр крови, мочевая кислота. Высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) определяли с помощью реактивов фирмы Diasys (Германия).

Уровень *NT*-фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (*NT–proBNP)* определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (Словакия). Проба с дистанционной ходьбой в течение 6 минут проводилась по стандартной методике [6]. Эхокардиография выполнялась на комплексе Acuson 128 XP/10. Обследование проводили при поступлении в стационар и в течение 12 месяцев оценивали неблагоприятные исходы. За это время фиксировались следующие конечные точки: ухудшение ХСН, развитие нестабильной стенокардии и повторного инфаркта миокарда, летальный исход, общее количество сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Конечные точки фиксировались на основании предоставляемых выписок из истории болезни. Летальный исход устанавливался при предоставлении родственниками справки и свидетельства о смерти.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. и Statgraphics. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При параметрическом характере распределения данные представлены в виде M ± SD (среднее, среднее квадратическое отклонение), при непараметрическом распределении переменные представлены в виде Me [10-90%] (медиана, 10-90 перцентиль). Для выявления порогового значения факторов риска были построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (Каплана-Мейра) с анализом достоверности различий при помощи теста log-rank. Для выявления предикторов неблагоприятного исхода заболевания использовалась логистическая регрессия с расчетом относительного риска (ОР), 95% границы доверительного интервала (ДИ) и значения критерия статистической значимости. Результатом бинарной логистической регрессии является построение уравнения вида:

$$P = e^y/(1 + e^y),$$

где $(1 – P)\cdot 100\%$ – вероятность развития события; $e$ – основание натуральных логарифмов равное 2,71;

$$y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \ldots + b_nX_n,$$

где $y$ = стандартное уравнение регрессии, $X_1$, $X_2$ … $X_n$ – независимые признаки, $b_1$, $b_2$ … $b_n$ – искомые коэффициенты регрессии, $a$ – константа. Коэффициенты регрессии находили методом максимального правдоподобия. Для определения независимых переменных использовался однофакторный регрессионный анализ. Для определения объективной ценности бинарного классификатора использовали понятия: чувствительность и специфичность модели. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

## Результаты исследования и их обсуждение

У обследуемых пациентов в течение года развилось 56 случаев ССО, в 37 случаях было ухудшение ХСН, у 18 пациентов – нестабильная стенокардия, у 9 больных – повторный инфаркт миокарда, 14 пациентов умерли. Причиной смерти была в 7 случаях декомпенсация ХСН, в 4 – повторный инфаркт миокарда, у 3 человек – внезапная коронарная смерть. У 4 больных с инфарктом миокарда и половины пациентов с летальным исходом имелась декомпенсация ХСН, что также было включено в счет ухудшения ХСН, но не регистрировалось в общем счете ССО.

Клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от развития или отсутствия ССО в течение года представлена в таблице.

Клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от развития ССО в течение года

| Показатель | I группа ССО не развились ($n$ = 111) | II группа ССО развились ($n$ = 56) | p |
|---|---|---|---|
| Пол (мужчины), n (%) | 97 (87%) | 48 (85%) | 0,76 |
| Возраст, годы | 55,1[45; 66] | 56,6 [49; 66] | 0,16 |
| Вес, кг | 82,3 ± 16,2 | 91,1 ± 22,0 | 0,03 |
| САД, мм рт. ст. | 120 [110; 150] | 120 [105;150] | 0,38 |
| ДАД, мм рт. ст. | 80 [70; 90] | 80 [70;90] | 0,27 |
| ЧСС | 68 [60; 80] | 72 [60;93] | 0,001 |
| 6-минутный тест, м | 330 [175; 500] | 250 [100;500] | 0,001 |
| ФК NYHA, абс. число, (%)<br>I<br>II<br>III<br>IV | <br>37 (35%)<br>17 (15%)<br>46 (40%)<br>11 (10%) | <br>11 (20%)<br>7 (12%)<br>17 (30%)<br>21 (38%) | |
| ФВ ЛЖ, % | 42,0 [31; 49] | 37,2 [23; 50] | 0,003 |
| Гемоглобин, г/л | 146 ± 13 | 141 ± 18 | 0,14 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,6 ± 1,3 | 5,2 ± 1,4 | 0,10 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 100 [89; 200] | 250 [90; 520] | 0,01 |
| NT–proBNP, пг/мл | 100 [89; 200] | 250 [90; 520] | 0,01 |
| вчСРБ, г/л | 1 [0,7; 3,8] | 5,8 [0,6; 58,4] | 0,01 |

Установлено, что пациенты с развившимися неблагоприятными исходами в течение года имели более высокую массу тела, большее число сердечных сокращений (ЧСС), меньшую дистанцию 6-минутного теста, более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также более высокие уровни мочевой кислоты, NT–proBNP, вчСРБ по сравнению с больными, не имеющими ССО. Во второй группе преобладали пациенты с III и IV ФК ХСН (68 %) по сравнению с первой группой, в которой такие пациенты составили 50 %.

При использовании кривых Каплана-Майера установлено, что в течение года декомпенсации ХСН способствовали возраст старше 60 лет ($p = 0{,}03$), IV ФК ХСН ($p = 0{,}0001$), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м$^2$ ($p = 0{,}02$), ЧСС больше 70 уд./мин ($p = 0{,}04$), дистанция 6 мин. теста $\leq 300$ м ($p = 0{,}0001$), анемия ($p = 0{,}001$), гиперурикемия ($p = 0{,}0001$), NT–proBNP больше 120 пг/мл ($p = 0{,}0001$), вчСРБ более 1,5 мг/л ($p = 0{,}001$), ФВ ЛЖ $\leq 40$ % ($p = 0{,}001$), низкая приверженность терапии ($p = 0{,}001$) и потребность в приеме мочегонных препаратов ($p = 0{,}0001$). Больного считали не приверженным терапии, если он не принимал хотя бы один препарат из комбинации – ингибитор АПФ/АРА II + ß–блокатор + антагонист альдостерона.

Факторами, определяющими развитие повторного инфаркта миокарда у больных ХСН в течение одного года, были IV ФК ХСН ($p = 0{,}01$), анемия ($p = 0{,}001$), гиперурикемия ($p = 0{,}048$), NT–proBNP более 120 пг/мл ($p = 0{,}048$), ФВ ЛЖ $\leq 40$ % ($p = 0{,}002$).

На выживаемость больных ХСН в течение года влияли IV ФК ХСН ($p = 0{,}0001$), систолическое АД меньше 120 мм рт. ст. ($p = 0{,}0001$), дистанция 6 мин. теста $\leq 300$ м ($p = 0{,}01$), анемия ($p = 0{,}0001$), гиперурикемия ($p = 0{,}0001$), СКФ $\leq 80$ мл/мин/1,73 м$^2$ ($p = 0{,}02$), NT–proBNP больше 120 пг/мл ($p = 0{,}0001$), вчСРБ более 1,5 мг/л ($p = 0{,}001$), ФВ ЛЖ $\leq 40$ % ($p = 0{,}0001$) и необходимость приема мочегонных препаратов ($p = 0{,}0001$).

В течение года наблюдения факторами, определяющими развитие ССО у больных ХСН, явились возраст старше 60 лет ($p = 0{,}03$), IV ФК ХСН ($p = 0{,}0001$), ИМТ более 30 кг/м$^2$ ($p = 0{,}04$), систолическое АД меньше 120 мм рт. ст. ($p = 0{,}03$), ЧСС больше 70 уд./мин ($p = 0{,}004$), дистанция 6 мин. теста $\leq 300$ м ($p = 0{,}0004$), анемия ($p = 0{,}02$), общий холестерин больше 5,0 ммоль/л ($p = 0{,}045$), гиперурикемия ($p = 0{,}0001$), NT–proBNP более 120 пг/мл ($p = 0{,}0001$), вчСРБ больше 1,5 мг/л ($p = 0{,}001$), ФВ ЛЖ $\leq 40$ % ($p = 0{,}0001$), неприверженность терапии ($p = 0{,}01$) и потребность в приеме мочегонных препаратов ($p = 0{,}0001$).

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода заболевания использована логистическая регрессия.

Независимыми предикторами декомпенсации ХСН в течение года явились ИМТ [ОР 0,878, ДИ 0,810–0,951; $p = 0{,}0004$], ФВ ЛЖ [ОР 1,047, ДИ 0,991–1,105; $p = 0{,}048$], NT–proBNP [ОР 0,991, ДИ 0,987–0,995; $p = 0{,}0001$]. Ухудшение течения сердечной недостаточности в наибольшей степени взаимосвязано с уровнем NT–proBNP. Чувствительность теста 90 %, специфичность 72 %. Площадь под ROC-кривой равна 0,836.

Определенные предикторы повторного инфаркта миокарда у больных ХСН обладали низкой 22 % специфичностью, из-за чего их применение не оправдано.

Независимыми предикторами летального исхода у больных ХСН в течение года явились ФВ ЛЖ [ОР 1,217, ДИ 1,021–1,452; $p = 0{,}01$], мочевая кислота [ОР 0,985, ДИ 0,971–1,000; $p = 0{,}03$], NT–proBNP [ОР 0,987, ДИ 0,971–1,002; $p = 0{,}01$]. Чувствительность теста 86 %, специфичность 70 %. Площадь под ROC-кривой равна 0,872.

В течение года независимыми предикторами развития ССО у больных ХСН явились возраст [ОР 0,979, ДИ 0,914–1,048; $p = 0{,}10$], ИМТ [ОР 0,911, ДИ 0,833–0,996; $p = 0{,}03$], систолическое АД [ОР 1,029, ДИ 0,995–1,065; $p = 0{,}046$], ЧСС [ОР 0,988, ДИ 0,939–1,040; $p = 0{,}10$], мочевая кислота [ОР 0,991, ДИ 0,986–0,997; $p = 0{,}003$], общий холестерин [ОР 1,407, ДИ 1,001–1,979; $p = 0{,}04$], NT–proBNP [ОР 0,987, ДИ 0,980–0,995; $p = 0{,}0003$], вчСРБ [ОР 0,881, ДИ 0,776–1,013; $p = 0{,}049$], ФВ ЛЖ [ОР 1,104, ДИ 0,202–1,893; $p = 0{,}10$] и приверженность терапии [ОР 0,374, ДИ 0,130–1,075; $p = 0{,}05$].

Используя уравнение логистической регрессии:

$$P = e^y/(1 + e^y),$$

где $(1 - P)\cdot 100$ % – вероятность развития события; $e$ – основание натуральных логарифмов равное, 2,71;

$$y = 5{,}455 - 0{,}258\cdot \textit{возраст}\ (\text{моложе 60 лет} = 0\ \textit{или}\ \text{старше 60 лет} = 1) - 0{,}098\cdot \textit{ИМТ} - 0{,}018\cdot \textit{ЧСС} + 0{,}029\cdot \textit{САД} + 0{,}317\cdot \textit{общий холестерин} - 0{,}009\cdot \textit{мочевая кислота} - 0{,}014\cdot \textit{NT–proBNP} - 0{,}139\cdot \textit{вчСРБ} - 0{,}010\cdot \textit{ФВ ЛЖ} - 1{,}040\cdot \textit{приверженность терапии}\ (\text{да} = 0\cdot \textit{или}\ \text{нет} = 1),$$

можно рассчитать индивидуальный риск развития ССО у больного ХСН в течение трех лет. Чувствительность теста 96%, специфичность 70%. Площадь под ROC-кривой равна 0,960.

В последние годы предпринимаются попытки создания простых алгоритмов прогнозирования выживаемости при ХСН [4, 8]. В 2006 году появилась Сиэттлская модель сердечной недостаточности (Seattle Heart Failure Model, SHFM), с помощью которой можно рассчитать вероятную продолжительность жизни отдельного пациента с ХСН. При расчете необходимо учитывать 28 различных параметров (из них 13 – клинические признаки, характеризующие состояние больного, 15 – варианты текущей терапии) [7]. Развитие представлений о ХСН, определение роли мозгового натрийуретического пептида (МНП) и *NT–proBNP* в прогнозировании у этой категории пациентов привели к созданию в 2009 году отечественной модели, МНП – возрастная модель выживаемости (НЕВА-75) [3]. НЕВА-75 создана для пациентов старше 75 лет и учитывает возраст и уровень МНП. Алгоритм прогнозирования развития ССО в течение года у больных ХСН, созданный нами, позволяет рассчитать индивидуальный риск, учитывая все основные доказанные современные факторы риска, в том числе и *NT–proBNP*.

## Заключение

1. Факторами, способствующими декомпенсации ХСН в течение года, являются индекс массы тела, фракция выброса левого желудочка и NT–proBNP. Наибольшим прогностическим значением обладает NT–proBNP.

2. На выживаемость больных с ХСН влияют фракция выброса левого желудочка, уровень мочевой кислоты и NT–proBNP.

3. Независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН являются возраст, индекс массы тела, число сердечных сокращений, систолическое АД, общий холестерин, мочевая кислота, NT–proBNP, высокочувствительный СРБ, фракция выброса левого желудочка и приверженность терапии.

4. Разработанная модель, оценивающая индивидуальный риск развития ССО у пациентов с ХСН в течение года, позволит улучшить тактику ведения больного: определить характер визитов наблюдения, оценить возможности медикаментозного или хирургического лечения.

## Список литературы

1. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) / Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – №7(3). – С. 3–7.

2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2009. – №2. – С. 64–106.

3. Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2009. – №6(56). – С. 322–334.

4. Discordance between patient-predicted and model-predicted life expectancy among ambulatory patients with heart failure / L.A. Allen, J.E. Yager, M.J. Funk et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299(21). – P. 253–2542.

5. 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 (ES1CM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos et al // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29(19). – P. 2388–2442.

6. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure / G.H. Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson et al. // Can Med Assoc J. – 1985. – Vol. 132(8). – P. 919–923.

7. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Linker et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113(11). – P. 1424–1433.

8. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac TransplantCandidates – 2006 / M.R. Mehra, J. Kobashiqawa, R. Starling et al. // J Heart and Lung Transplantat. – 2006. – Vol. 25(19). – P. 1024–1042.

**Рецензенты:**

Черненков Ю.В., д.м.н., профессор, проректор по НИР ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов;

Шварц Ю.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 19.10.2011.