

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12–008.64–036.8

©А. М. Буртяк, О. І. Іркін

ННЦ “Інститут кардіології імені академіка Н. Д. Стражеска”

ДЕКОМПЕНСАЦІЯ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ, ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ

ДЕКОМПЕНСАЦІЯ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ, ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ – Метою дослідження стало оцінити вплив клініко-лабораторних та інструментальних даних на перебіг позагоспітального періоду в пацієнтів з ДГСН. Проаналізовано та вивчено особливості перебігу захворювання та розвитку ускладнень у хворих на ДГСН. За нашими даними, до факторів, що можуть вплинути на віддалені результати, слід віднести зниження функції нирок (ШКФ) та активацію неспецифічного запального процесу (рівень лейкоцитів, СРБ, ФНП- α), розвиток пошкодження міокарда (тропонінпозитивні показники крові) й активності маркера хронічної серцевої недостатності (proBNP), а також контроль ЧСС та появи нової шлуночкової екстрасистоїї під час стаціонарного лікування при стабілізації стану. При однакових показниках систолічної функції міокарда лівого шлуночка ступінь вираження діастолічної дисфункції має достовірний вплив на подальший перебіг захворювання на амбулаторному етапі лікування після перенесеного загострення серцевої недостатності.

ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ – Целью исследования стало оценить влияние клинико-лабораторных и инструментальных данных на течение внегоспитального периода у больных ИБС, которые перенесли эпизод ОСН. Сопоставлены и изучены особенности течения заболевания и развития осложнений у пациентов с ДОСН. По нашим данным, к факторам, которые могут повлиять на отдаленные результаты, следует отнести снижение функции почек (СКФ) и активацию неспецифического воспалительного процесса (уровень лейкоцитов, СРБ, ФНО- α), развитие повреждения миокарда (тропонинположительные показатели крови) и активности маркера хронической сердечной недостаточности (proBNP), а также контроль ЧСС, появления новой желудочковой экстрасистолии во время стационарного лечения при стабилизации состояния. При одинаковых показателях систолической функции миокарда левого желудочка степень выражения диастолической дисфункции имеет достоверное влияние на дальнейшее течение заболевания на амбулаторном этапе лечения после перенесенного обострения сердечной недостаточности.

DECOMPENSATION OF CARDIAC ACTIVITY, FACTORS INFLUENCING ON REMOTE RESULTS – The aim of the research was to estimate an influence of clinical laboratory and instrumental data on a course of post-hospital period for patients with DAHF. The features of flow of disease and development of complications are confronted and studied in patients with DAHF. According to our data to the factors, that can influence on remote results it follows to take the decline of function of kidneys(SGF) and activating of heterospecific inflammatory process(white blood cell count, CRP, TNF- α), development of myocardial injury (troponins positive blood parameters) and activity marker of chronic heart failure (proBNP), also control of heart rate and appearances of new ventricular extrasistolias during stationary treatment during stabilizing of the state. At the identical indices of systole function of myocardium of the left ventricle the degree of expression of diastolic dysfunction has reliable influence on the further flow of disease on the ambulatory stage of treatment after the carried intensifying of cardiac insufficiency.

Ключові слова: довготривалий прогноз, ДГСН, ГСН, функція нирок, запалення, діастолічна дисфункція, тропонін, proBNP, лейкоцити, СРБ, ФНП- α , ШКФ, ЧСС, шлуночкова екстрасистолія.

Ключевые слова: долгосрочный прогноз, ДОСН, ОСН, функция почек, воспаление, диастолическая дисфункция, тропонин, proBNP, лейкоциты, СРБ, ФНО- α , СКФ, ЧСС, желудочковая экстрасистолия.

Key words: long-term prognosis, AHF, DAHF, kidney function, inflammation, diastolic dysfunction, troponin, proBNP, leukocytes, CRP, TNF- α , SGF, heart rate, ventricular extrasistolias.

ВСТУП Гостра декомпенсована серцева недостатність–клінічний синдром, що характеризується симптомами, які характерні для порушення діяльності серця (зниження серцевого викиду, недостатня тканинна перфузія, підвищення тиску в легеневих капілярах, застій у тканинах) (M. S. Neimnem et al., 2005).

В Україні хвороби системи кровообігу (ХСК) у 2007 році спричинили 63,0 % усіх смертей (у містах – 61,4 %, в селах – 65,5 %). Ця патологія складає 60 % смертей серед осіб пенсійного віку. В працездатного населення з 2004 року хвороби серця і судин превалюють у структурі смертності. Внесок працездатного населення у статистику смертності від серцево-судинних захворювань у 2007 році становив 11,7 % [1]. Необхідність оптимізації ведення хворих із ХСН на амбулаторному етапі, складність цієї роботи і справжній стан справ багато в чому стало очевидно після завершення дослідження ЕПОХА-О-ХСН. Це дослідження ґрунтувалося на аналізі звернень 4586 хворих із симптомами ХСН в стаціонари та поліклініки. Результати наочно демонструють, що в країні основні зусилля спрямовані на стаціонарне лікування декомпенсованої ХСН, а не на її ранню діагностику та профілактику, прогресування в амбулаторних умовах [2]. Останнім часом деякі дослідники пропонують проводити моніторинг вмісту в плазмі крові сТnI та/або сТnT у пацієнтів з документованою хронічною СН із метою додаткової оцінки ризику виникнення несприятливого прогнозу і ризику повторних госпіталізацій внаслідок декомпенсації СН. Так, за даними W. L. Miller і співавт. (2007), елевація концентрації в плазмі крові сТnT вище нормального рівня (<0,01 нг/мл) призводила до 3,4-кратного підвищення ризику настання летального результату, потреби в трансплантації серця або ургентної госпіталізації [3].

Системне запалення вже давно визнане в якості предиктора дестабілізації гострої застійної серцевої недостатності (ДГСН). За даними Dr. Christian Mueller (Швейцарія, 2006), в дослідженні оцінювали про-

гностичну роль запалення серед 214 пацієнтів із гострими проявами декомпенсації хронічної серцевої недостатності. Дослідники прийшли до висновку, що запалення є значним і незалежним предиктором довгострокової смертності у пацієнтів із гострими проявами декомпенсації ХСН [4]. Сильними предикторами смертності при коротко- і довготривалому спостереженні є підвищені рівні NT-proBNP та ІЛ-6 [5]. В дослідженні D. Logeart (Франція, 2004) досліджували В-тип натрійуретичного пептиду для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку повторної госпіталізації після декомпенсованої серцевої недостатності. Автори прийшли до висновку, що одного визначення аналізу BNP недостатньо для прогнозування результату, незалежно від вихідного рівня BNP. Вимірювання в динаміці показників – це простий і надійний тест для виявлення пацієнтів високого ризику [6].

Кардіоренальний синдром – патофізіологічний розлад серця та нирок, при якому гостра чи хронічна дисфункція одного з цих органів веде до гострої чи хронічної дисфункції іншого [7]. G. Fonarow (Лос-Анджелес, США, 2005): з банку даних Національного реєстру гострої декомпенсованої серцевої недостатності отримав відомості про 33 046 госпіталізацій з приводу загострення СН. Автори вважають, що ризик-стратифікація хворих із загостренням СН може бути проведена за допомогою простих і доступних клініко-лабораторних даних, таких, як ШКФ, рівня сечовини, креатиніну, АТ та ЧСС [8]. У зв'язку з тим, що механізм кардіоренальної взаємодії до кінця не вивчений, тому не існує чіткої позиції відносно методів ефективного впливу на неї. Не дивлячись на відчутний прогрес, досягнутий у вивченні впливу зниженої функції нирок на перебіг ГСН, існує багато невирішених питань у його довгостроковому прогнозуванні.

Якщо з систолічною дисфункцією клініцисти стикаються вже давно, і тактика лікування таких пацієнтів має доказову базу й алгоритми залежно від симптомів, то до останнього часу немає переконливих даних про правильне лікування пацієнтів з діастолічною дисфункцією. Відсутні діагностичні маркери значущі для таких пацієнтів. У дослідженні, проведеному С. Halley в клініці Клівленда, було отримано результати про те, що діастолічна дисфункція є незалежним прогностичним критерієм смертності у хворих із серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією [9–11]. За даними M. Gheorghade, S. Pang для хворих із систолічною дисфункцією характерні такі фактори ризику, як чоловіча стать й ішемічний анамнез. При діастолічній дисфункції з факторів ризику переважає артеріальна гіпертензія [12]. Було встановлено, що як у формуванні, так і в прогресуванні серцевої недостатності (СН), у тому числі й ГСН, відіграє важливу роль діастолічна функція лівого шлуночка. Деякі дослідження показали, що незалежно від рівня ФВ лівого шлуночка серця вираженість діастолічної дисфункції міокарда визначав однаковий прогноз у хворих із хронічною серцевою недостатністю [13, 14]. ХСН є прогресуючим синдромом, і пацієнти, які мають безсимптомну ХСН, протягом 1–5 років можуть перейти в групу найтяжчих хворих, що погано піддаються лікуванню. Рання

діагностика ХСН і дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), а, отже, і ранній початок лікування таких хворих – запорука успіху в профілактиці смертності від серцевої недостатності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Всіх пацієнтів (n=42), які перенесли ДГСН, для спостереження було поділено на 2 групи: першу групу склали 15 пацієнтів, у яких після виписки із стаціонару спостерігався сприятливий позагоспітальний період. У другу групу увійшли 27 хворих, які перенесли ДГСН, та в позагоспітальному періоді відбулось прогресування СН або смерть. Спостерігали 1 рік. Клінічні та інструментальні обстеження проводили на 10 добу перебування у стаціонарі. Для статистичної обробки результатів використано багатофакторну регресію Кокса та побудову кривих прогнозування Каплана–Мейера.

Також проводили визначення загальноклінічних та біохімічних показників крові: загального аналізу крові, білірубину, аланінтрансферази (АЛТ), аспартаттрансферази (АСТ), креатиніну, сечовини, ШКФ, сечової кислоти, калію, натрію, глюкози, альбуміну, білків. Реєстрували ЕКГ в 12 відведеннях. Всім хворим на 10 добу проводили забір крові на маркери міокардіальної дисфункції серця – NT-proBNP, СРБ, ФНП- α , рівень тропоніну I.

Тропонін I в плазмі крові визначали за методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи “Тропонін I-ФА” фірми “Хема” (Росія). СРБ визначали за допомогою тест-системи (CRP-Lx) фірми Roche (Швейцарія). Концентрацію ФНП- α визначали конкурентним імуноферментним методом (IFA) за допомогою реактивів фірми Bioscience (Бельгія). Рівень NT-proBNP визначали на основі імуноферментного аналізу кількісного визначення з взірців сироватки крові (Biomedica, Словачія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обстеження виділених груп хворих при виписці зі стаціонару показало відсутність достовірної різниці в показниках гемодинаміки. Артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, наявність аритмії серця в обстежуваних групах при виписці із стаціонару достовірно не відрізнялись. У процесі 12-місячного проспективного спостереження випадки дестабілізації (ДСТ), тобто погіршення стану, що вимагає госпіталізації в стаціонар, спостерігали у 27 пацієнтів (64,2 %), із них розвиток повторної ГСН було у 8 хворих (19 %), декомпенсацію хронічного перебігу ІХС спостерігали у 15 пацієнтів (35,7 %), смертність протягом року після виписки із стаціонару – 4 хворих (9,5 %). В інших 15 пацієнтів (35,7 %) у цей період був відносно сприятливий перебіг ІХС.

При обстеженні загальноклінічних показників крові в обох групах пацієнтів на 10 добу стаціонарного періоду відмічали достовірну різницю в показниках запальної відповіді крові. Так, в другій групі були достовірно вищі показники у вигляді утримання підвищеного рівня лейкоцитів ($11,46 \times 10^9/\text{л}$ проти $6,82 \times 10^9/\text{л}$ в першій групі, $p < 0,05$), СРБ (14,04 мг/л в другій групі проти 5,02 мг/л у першій, $p < 0,05$), ФНП- α (16,38 мг/л в другій групі проти 3,10 мг/л у першій, $p < 0,05$) (табл. 1).

Аналіз біохімічних показників не визначив достовірної різниці при рівні показників глюкози, К, біліру-

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники крові обстежуваних пацієнтів

Показник		Група перенесеної ДГСН, n=42		p
		перша група, n=15	друга група, n=27	
Тропонін І, нг/мл	10 доба	0,16±0,05	0,35±0,04	p<0,05
ФНП-α, мг/л	10 доба	3,10±0,79	16,38±2,93	p<0,01
СРБ, мг/л	10 доба	5,02±1,68	14,04±3,81	p<0,05
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	10 доба	6,82±0,51	11,46±0,64	p<0,05
proBNP, фмоль/мл	10 доба	170,51±20,57	248,16±24,41	p<0,05
Креатинін, мкмоль/л	10 доба	96,30±5,44	127,73±10,13	p<0,05
Сечовина, ммоль/л	10 доба	8,54±0,57	11,67±1,48	p<0,05
ШКФ, мл/хв	10 доба	80,00±6,58	60,62±6,66	p<0,05
Na, ммоль/л	10 доба	140,55±0,73	136,86±0,95	p<0,05

біну, фібриногену та альбумінів. Достовірну різницю було отримано із показників функції нирок. Порушення функції нирок було достовірно більш виражені в другій групі хворих з ускладненим позагоспітальним періодом, ніж за показниками креатиніну (127,73 мкмоль/л в другій групі проти 96,30 мкмоль/л, p<0,05), сечовини (11,67 ммоль/л в другій групі проти 8,54 ммоль/л у першій групі, p<0,05) та ШКФ (60,62 мл/хв в другій групі проти 80,00 у першій групі, p<0,05), Na (136,86 ммоль/л в другій групі проти 140,55 ммоль/л у першій групі, p<0,01). Рівень proBNP був закономірно вищим в другій групі хворих (248,16 фмоль/мл проти 170,51 фмоль/мл у першій групі, p<0,05).

Не дивлячись на відсутність високих показників тропоніну в крові, у пацієнтів, в яких у позагоспітальному періоді спостерігали прогресування СН, рівень тропоніну в другій групі був достовірно вищим та збільшував ризик дестабілізації у 1,8 раза порівняно з першою групою хворих (0,35 нг/мл в другій групі проти 0,16 нг/мл у першій групі, p<0,05) (рис. 1). Отримані дані свідчать про участь в деком-

пенсації серцевої діяльності ішемії та пошкодження міокарда.

Аналіз систолічної функції серця не виявив достовірної різниці у показниках фракції викиду та розміру порожнин серця. При дослідженні діастолічної функції міокарда було визначено достовірну різницю між групами хворих. Так, в другій групі достовірно частіше зустрічається наявність ДД (62,9 % проти 15 % у першій групі, p<0,05) та її ступенів (ДД II типу: 14,8 % у другій групі проти 6,6 % у першій групі, p>0,05, ДД III типу: 25,9 % в другій групі проти 0 % у першій групі, p<0,05). Можна припустити, що підвищення ризику прогресування СН пов'язане із наявністю ДД, а особливо її тяжкого ступеня. У пацієнтів першої групи порушень з боку роботи внутрішніх органів при стабілізації стану в стаціонарі не відмічено та їх показники не перевищували межі нормативних коливань (табл. 2).

На рисунку 2 представлено результати проведеного одно- та багатofакторного аналізу щодо ризику впливу кожного окремого значимого фактора.

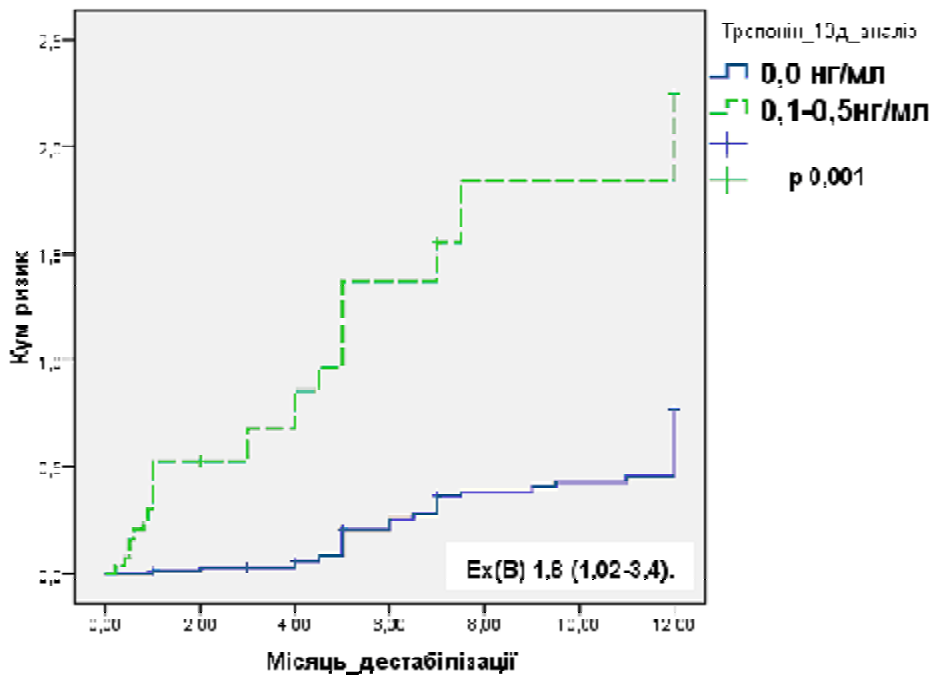


Рис. 1. Функція ризику залежно від рівня тропоніну.

Таблиця 2. Показники функціональної активності серця

Показник		Група перенесеної ДГСН, n=42		p
		перша група, n=15	друга група, n=27	
ШЕ після 3-ї доби	3–10 доба	3 (20 %)	14 (51,85 %)	p<0,05
ЧСС > 90 уд./хв	5 доба	2 (13,3 %)	12 (44,4 %)	p<0,05
ЛП, см	10 доба	4,5±0,84	5,2±0,96	НД
КДІ	10 доба	76,80±5,91	87,52±6,74	НД
КСІ	10 доба	47,49±4,72	57,78±5,41	НД
ФВ, %	10 доба	41,17±2,12	36,21±1,51	НД
Наявність ДД	10 доба	4 (15 %)	17 (62,9 %)	p<0,05
ДД I тип	10 доба	2 (13,3 %)	6 (22,2 %)	НД
ДД II тип	10 доба	1 (6,6 %)	4 (14,8 %)	НД
ДД III тип	10 доба	0 (0 %)	7 (25,9 %)	p<0,05

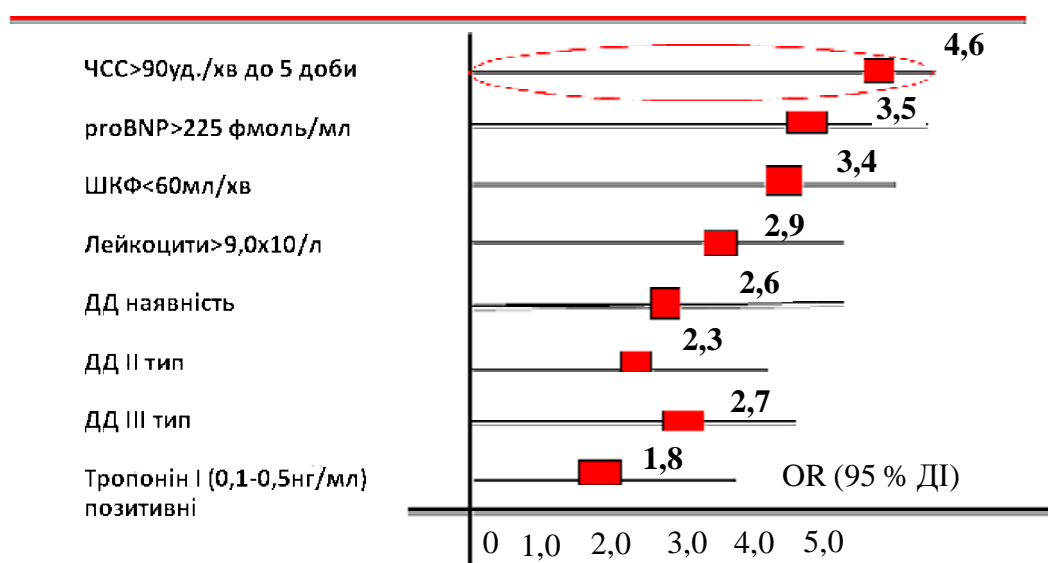


Рис. 2. Незалежні фактори ризику розвитку несприятливих подій у хворих після епізоду ГСН у позагоспітальному періоді.

Отримані результати свідчать, що визначені показники клінічного перебігу хвороби при стабілізації стану на 10 добу в стаціонарі можна використовувати для стратифікації ризику подальшого перебігу хвороби в позагоспітальному періоді. З рисунка 2 видно, що у хворих високого ризику, при утриманні показників вище норми в стабільному стані підвищується ризик прогресування серцевої недостатності в позагоспітальному періоді, а саме: при утриманні ЧСС > 90 уд./хв протягом госпітального періоду до 5-ї доби ризик позагоспітальних подій збільшується у 4,6 раза, порівняно із пацієнтами, в яких ЧСС утримувалась в межах 90 уд./хв, при рівні proBNP > 225 фмоль/мл (50 % перевищення від діагностичного рівня – 150 фмоль/мл) – у 3,5 раза, при критичному зниженні ШКФ < 60 мл/хв – в 3,4 раза, при рівні лейкоцитів > 9,0 x 10⁹/л – в 2,9 раза, при наявності ДД – ризик дестабілізації збільшується в 2,6 раза, при ДД II типу – в 2,3 раза, а при ДД III типу – в 2,7 раза.

Показники рівня тропоніну в крові в обох групах не перевищували діагностичного рівня – 0,5 нг/мл. Не дивлячись на відсутність високих показників тропоніну в крові у групі ускладненого позагоспітального періоду, при підвищеному рівні тропоніну I > 0,1 нг/мл (тропонінпозитивні показники крові) ризик позагоспі-

тальних подій збільшується у 1,8 раза, порівняно із пацієнтами, в яких даний показник не був підвищений.

До найзначиміших факторів, що мають великий вплив на прогресування СН, відносять критичне зниження ниркової функції (ШКФ < 60 мл/хв), активність маркера хронічної СН (proBNP > 225 фмоль/мл), тяжке порушення розслаблення серцевого м'язу (ДД III тип) та глибока ішемія із розвитком пошкодження міокарда (тропонінпозитивні показники крові).

ВИСНОВКИ 1. З наших даних випливає, що розвитку ускладненого позагоспітального періоду передують наростання активності симпатoadреналової системи, активності маркера хронічної СН, глибокої ішемії з розвитком пошкодження міокарда та активності запальної відповіді крові.

2. Доведено тісний зв'язок порушень функції нирок та серцево-судинної системи. Прогресування порушень функції нирок: зниження ШКФ до 10-ї доби захворювання співпадає із ускладненнями з боку серцево-судинної системи в позагоспітальному періоді після перенесеного епізоду ГСН.

3. Встановлено, що при однакових показниках систолічної функції міокарда лівого шлуночка ступінь вираження діастолічної дисфункції достовірно впли-

ває на подальший перебіг захворювання після виписки зі стаціонару.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2009. – № 3. – С. 34–35.
2. Беленков Ю. Н. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 3 (19). – С. 116–120.
3. Wayne Miller L. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: Differences between ischemic and dilated cardiomyopathies // Wayne L. Miller // Clin. Cardiol. – 2007. – Vol. 30. – P. 245–250.
4. Perruchoud, Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure / Christian Mueller, Kirsten Laule-Kilian, Andreas Christ [et al.] // American Heart Journal. – Vol. 151, Issue 4. – P. 845–850. <http://www.ahjonline.com/article/PIIS0002870305007234/abstract>
5. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris / H. Koukkunen, K. Penttila, A. Kempainen [et al.] // Ann. Med. – 2002. – Vol. 33 (1). – P. 37–47.
6. Logeart D. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure / Damien Logeart, Gabriel Thabut // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 635–641. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/43/4/635-7>.
7. Claudio Ronco1,2 // European Heart Journal // Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Volume31, Issue6. Pp. 703–711.
8. Fonarow G. C. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure. Classification and Regression Tree Analysis / Fonarow G. C. // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 572–580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687312>
9. Halley C. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function / C. Halley, P. Houghtaling, M. Khalil // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171. – P. 1082–1087.
10. Missov E. Circulating Cardiac Troponin I in Severe Congestive Heart Failure / E. Missov, Ch. Calzolari, B. Pau // Circulation. 1997. – Vol. 96. – P. 2953–2958.
11. Missov E. Circulating Cardiac Troponin I in Severe Congestive Heart Failure / E. Missov, Ch. Calzolari, B. Pau // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2953–2958.
12. Gheorghide M. Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease / M. Gheorghide, S. Pang // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – P. 254–265.
13. Gheorghide M. Improving Postdischarge Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure Syndromes / M. Gheorghide, E. D. Peterson // JAMA. – 2011. – Vol. 305(23). – P. 2456–2457.
14. The consensus of experts on pre-hospital and early hospital treatment of patients with acute heart failure syndromes / A. Mebazaa, M. Gheorghide, I. L. Pina [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36 [Suppl.]. – P. 129–139.

Отримано 24.09.12