

В.А. Костенко¹, Е.А. Скородумова¹, А.Г. Обрезан²,
М.В. Александров¹, В.С. Черный³, А.Н. Федоров¹

Полиорганная дисфункция и системное воспаление при острой сердечной декомпенсации — взаимовлияние на клиническое течение и прогноз

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты обследования и лечения 200 пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне систолической дисфункции левого желудочка. Основными этиологическими факторами были ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Пациентов разделили на две группы — 1-ю составили 59 больных с нарушением функции печени и почек, 2-ю — 141 пациент, не имевшие таковой. Группы были сопоставимы по возрасту, соотношению мужчин и женщин и данным анамнеза. Оценивалось клиническое течение заболевания в стационаре и отдаленные результаты через 12 месяцев. Исследовались гематологические, биохимические, иммунологические показатели, эхокардиографические параметры функции левого желудочка. Выявлено, что ухудшение течения хронической сердечной недостаточности в одной трети случаев сопровождается полиорганной дисфункцией, тесно связанной с активацией системы воспаления и иммунитета. Доказано, что при полиорганной дисфункции декомпенсация хронической сердечной недостаточности протекала тяжелее, регресс явлений застоя был замедлен и неполон, для их купирования требовались более высокие дозы диуретиков, госпитальная летальность была выше. Активация системного воспаления выявлялась по elevации уровня цитокинов, главным образом, интерлейкина-6 и С-реактивного белка, коррелировала со степенью полиорганной недостаточности, и нейрогормональным дисбалансом (повышение концентрации альдостерона и вазопрессина), взаимодействуя с ними по принципу «порочного круга», потенцируя и усугубляя органические нарушения. Несмотря на клиническое улучшение к моменту выписки, эти отклонения сохранялись и определяли негативное влияние на сократительную функцию левого желудочка, и как следствие — повышенную летальность в отдаленном периоде наблюдения, при этом не влияя на частоту повторных госпитализаций.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация, системное воспаление, полиорганная дисфункция, иммунная система, нейрогормоны, цитокины, ранний и отдаленный прогноз.

Введение. Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается весьма высокой. Контингент больных, страдающих ХСН обширен, в России у 4–9% жителей установлен данный диагноз [2]. Не вызывает сомнений необходимость изучения сути патогенетических механизмов декомпенсации ХСН (ДХСН), приводящей к повторным госпитализациям, и поиска новых терапевтических подходов [2–4, 7, 9]. Большое внимание в последние годы привлекает участие в ДХСН иммунной системы и системного воспаления (СВ), связанных с расстройствами нейрогормонального баланса, эндотелиальной и полиорганной дисфункцией [1, 5, 6]. Указанные нарушения негативно влияют на клиническое течение заболевания [3, 10], однако детали этих взаимодействий и их конкретная роль изучены недостаточно.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь системного воспаления и полиорганной дисфункции с тяжестью декомпенсации ХСН и их влияние на прогноз и исход заболевания.

Материалы и методы. Проанализировано 200 историй болезни пациентов с ДХСН ишемической этиологии (100 мужчин и 100 женщин), представляющих часть сплошной выборки из локального регистра острой сердечной недостаточности (ОСН) Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе за 2012–2013 г. У всех пациентов имела место систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) $\leq 40\%$) и отсутствовали признаки острой инфекции и острой ишемии миокарда. Больные были разделены на 2 группы: 1-я — 59 пациентов (34 (57,6%) мужчины и 25 (42,4%) женщин, средний возраст $70,4 \pm 11,2$ года), у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а уровень билирубина плазмы превышал $20,5 \text{ мкмоль/л}$. Во 2-ю группу включен 141 пациент: 66 (46,8%) мужчин и 75 (53,2%) женщин, средний возраст — $68,5 \pm 9,3$ лет, СКФ более $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, уровень билирубина менее $20,5 \text{ мкмоль/л}$.

Средний срок от начала ухудшения состояния до госпитализации составил $10,8 \pm 4,4$ дня. Диагноз ДХСН устанавливался на основании обычных клинических признаков. Лечение проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями последнего пересмотра (2013 г.).

Для контроля использовали данные клинического анализа крови, уровень фибриногена, креатинина плазмы, СКФ, билирубина, трансаминаз аланина, минотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка (СРБ), натрийуретического пептида (BNP-32), вазопрессина, альдостерона, интерлейкина-6, иммуноглобулинов А, G, M.

Кроме того, больным выполнялись эхокардиография в М- и В-режимах с измерением ФВЛЖ и митрально-сепальной сепарации (EPSS), электрокардиография в 12 отведениях. Исследования выполнялись при поступлении, на 4–5-е сутки лечения в стационаре и перед выпиской – на фоне максимальной стабилизации состояния пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Microsoft office Excel 7.0, IBM SPSS Statistics 20. При нормальном распределении данные представляли как $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка. Для оценки различий использовали **t-критерий Стьюдента** в случае равенства дисперсий и его модификацию при неравенстве дисперсий. При сравнении двух связанных между собой выборок – **t-критерий** или критерий Вилкоксона. Для бинарных качественных признаков анализировали 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Для уточнения прогностического значения показателей использовали логистическую регрессию. За критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p = 0,05$; $t \geq 1,96$.

Результаты и их обсуждение. Исходные характеристики обеих групп по ключевым данным анамнеза и первичного объективного осмотра были следующими: инфаркт миокарда в анамнезе 40,7 и 37,6% ($p=0,45$), гипертоническая болезнь – 90,2 и 89,3% ($p=0,63$), сахарный диабет – 22 и 29,8%

($p=0,23$), острое нарушение мозгового кровообращения – 12 и 11% ($p=0,65$), постоянная или неизвестной давности фибрилляция предсердий – 76,3 и 46,1% соответственно. Явления застоя (хрипы в легких) при первом осмотре более выражены у пациентов 1-й группы, 50,8% против 31,9% – во 2-й ($p=0,037$), уровень систолического артериального давления (САД) составил соответственно – $126,2 \pm 14,6$ мм рт. ст. и $140,5 \pm 25,1$ мм рт. ст. ($p=0,23$), частота сердечных сокращений (ЧСС) – $101,7 \pm 19,8$ уд/мин против $98,7 \pm 21,2$ уд/мин ($p=0,55$).

Дальнейшее клиническое течение заболевания в обеих группах на стационарном этапе отражено в таблице 1.

У пациентов с полиорганной недостаточностью отмечалась тенденция к гипотензии. Пациентов с IV функциональным классом ХСН и тахикардией было исходно больше. В 1-й группе регресс явлений застоя был замедленным, отмечалось больше случаев остаточных явлений (тахикардия, застой в легких), хуже был класс NYHA на момент выписки, требовались большие дозы внутривенных диуретиков ($43,2 \pm 11,3$ мг против $22,3 \pm 9,0$ мг, $p=0,012$). Госпитальная летальность была выше в группе больных с полиорганной дисфункцией – 10,2% ($p=0,025$). При многофакторном анализе **t-критерий** связи с летальным исходом для 1-й группы составил 2,42; $p=0,018$, OR=1,12.

При поступлении в обеих группах выявлено снижение ФВ – $29,2 \pm 4,1$ и $30,2 \pm 5,6$ % соответственно ($p=0,69$). На 4–5-й день госпитализации результаты в 1-й группе были ниже: $30,6 \pm 2,8$ % против $35,1 \pm 3,9$ % ($p=0,13$), а на момент выписки эти различия стали статистически значимыми – $30,6 \pm 2,8$ и $43,3 \pm 1,7$ % ($p=0,022$).

Таким образом, функция ЛЖ на фоне терапии несколько улучшалась, но в 1-й группе значительно более медленно и неполно. Различий между группами по показателям гемограммы и очевидным признакам воспалительной реакции со стороны периферической крови не отмечалось.

В таблице 2 приведены данные о динамике показателей, отражающих состояние системы воспа-

Таблица 1

Сравнение клинических данных пациентов обеих групп при поступлении и выписке, абс. величины (%)

Показатель	При поступлении		p<	При выписке		p<
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
САД<100, мм рт. ст.	4 (6,8)	2 (1,4)	0,042	2 (3,4)	2 (1,4)	0,22
САД>140, мм рт. ст.	8 (13,6)	50 (35,5)	0,021	2 (3,4)	5 (3,5)	0,78
ЧСС>90, уд/мин	47 (79,7)	85 (60,3)	0,047	10 (16,9)	8 (5,7)	0,038
NYHA III	22 (37,3)	76 (53,9)	0,044	45 (76,2)	108 (76,2)	0,72
NYHA IV	37 (63,7)	65 (46,1)	0,046	8 (13,6)	5 (3,5)	0,049
Хрипы	32 (54,2)	57 (40,4)	0,039	4 (6,8)	2 (1,4)	0,028

Примечание: NYHA III, IV – функциональные классы в соответствии с классификацией ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Таблица 2

Биохимические и иммунологические показатели в динамике, М±m

Группа	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, мг/л	BNP, пг/мл	Креатинин, мкм/л	СКФ, мл/м	Билирубин, мкм/м	Вазопрессин, пг/мл	Альдостерон, пг/мл
1-я группа, при поступлении	70,5±14,2*	61,2±17,5*	1660±654	130±28*	46,±8,1*	41,4±17,6*	8,3±1,3	534±43*
2-я группа, при поступлении	44,0±10	21,7±9,9	1637±453	82±13	79,±17,3	11,8±3,6	7,8±1,1	236±35
1-я группа, 4–5 день	61,9±11,9*	35,6±9,3*	1320±338	116±6*	53,3±5,7	26,6±11,0*	6,9±1,1	408±44*
2-я группа, 4–5 день	37,5±9,4	13,9±8,5	1469±587	90±8	80,3±12,6	11,6±3,8	7,3±1,7	221±34
1-я группа, при выписке	65,7±8,8*	40,7±11,4*	1280±466	101±7*	62,±4,1*	20,9±8,0	6,4±2,2	348±46*
2-я группа, при выписке	45,6±10,1	16±9,8	1239±370	89±6	75,7±6,1	11,6±4,8	5,8±1,8	229±51

Примечание: * – различия между группами, $p < 0,05$.

ления, функции печени и почек, а также нейрогормональный фон.

Из таблицы 2 видно, что в обеих группах величины СРБ, интерлейкина-6 и BNP значительно повышены, причем больше в 1-й группе. Указанное различие сохраняется до момента выписки, коррелируя с повышением содержания нейрогормонов, прежде всего альдостерона, который снижается в процессе лечения, но остается высоким к моменту выписки. Статистически значимые различия по уровням креатинина, СКФ и билирубина сохранялись на протяжении всего периода пребывания пациентов в стационаре. Эти факты подтверждаются и данными литературы [3, 4, 8, 10].

Через 12 месяцев после выписки удалось узнать судьбу 27 (46%) пациентов из 1-й группы и 76 (54%) из 2-й группы. Умерло соответственно 14 (51,9%) и 24 (31,6%), $p=0,035$. При многофакторном анализе для 1-й группы t -критерий связи с летальным исходом равен 2,69; $p=0,01$; $OR=1,16$. Количество повторных госпитализаций составило 54 (в среднем $0,91 \pm 0,06$ в год) и 129 ($0,91 \pm 0,09$ в год), $p=0,72$ в 1-й и 2-й группах соответственно.

Таким образом, полиорганная недостаточность при ДХСН тесно связана с системным воспалением и формирует вместе с последним «порочный круг», когда с одной стороны, эндотоксины стимулируют элементы системы иммунного воспаления, а с другой, цитокины и другие участники системной воспалительной реакции оказывают повреждающее действие на жизненно важные органы через дисфункцию эндотелия, усугубляя тяжесть состояния пациента. Клиническое улучшение, при наличии полиорганной дисфункции зачастую неполное, не коррелирует с сохраняющимися гораздо дольше нарушениями метаболизма и провоспалительной реакцией, которые сохраняются после выписки пациента из стационара и обуславливают эндотелиальную дисфункцию, прогрессирующее нарушение сократимости миокарда, явления электрической не-

стабильности сердечной мышцы, приводящие к летальным исходам и повторным госпитализациям.

Выводы

Полиорганная дисфункция почти в трети случаев сопровождается ДХСН, тесно связана с активацией системного иммунного воспаления и взаимодействует с ним по принципу «порочного круга».

У пациентов с полиорганной дисфункцией ДХСН в стационаре протекает тяжелее – требуются большие дозы внутривенных диуретиков, хуже восстанавливается систолическая функция ЛЖ, медленно и неполно регрессируют симптомы застоя.

Сочетанная дисфункция печени и почек прогностически неблагоприятна как для стационарного этапа, так и для отдаленного периода в отношении летальности, но не повторных госпитализаций.

Литература

1. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление. Теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.
2. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 1232 с.
3. Моисеев, В.С. Острая сердечная недостаточность: руководство / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава. – М.: МИА, 2012. – С. 50–69.
4. Ситникова, М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность – как оценить объем проблемы и оптимизировать терапию пациентов с ее тяжелыми формами / М.Ю. Ситникова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2013. – № 4. – С. 70–76.
5. Цурко, В.В. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе / В.В. Цурко [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 6. – С. 92–96.
6. Adams, K. Immune system alterations AHF / K. Adams, M. Tien // Acute heart failure. – Springer, 2008. – P. 134–147.
7. Bonow, R.O. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / R.O. Bonow [et al.] // 9th ed. – Philadelphia, 2011. – 2048 p.
8. Gheorghiad, M. Acute Heart Failure Syndromes / M. Gheorghiad, P.S. Pang // Journal of the American college of cardiology. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 557–573.

9. McMurray, J.J.V. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J.V. McMurray [et al.] // European heart journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
10. Oxford textbook of heart failure / edited by T. Mc Donagh [et al.]. – Oxford. – 2012. – 524 p.

V.A. Kostenko, E.A. Skorodumova, A.G. Obrezan, M.V. Alexandrov, V.S. Cherny, A.N. Fedorov

Polyorganic dysfunction and systemic inflammation in acute decompensation of heart failure – mutual influence on clinical course and prognosis

Abstract. Results of examination and treatment of 200 patients with acute decompensation of chronic heart failure and systolic left ventricle dysfunction submitted. Main etiologic reasons were coronary heart disease and arterial hypertension. Patients were divided into two groups – the 1-st – 59 patients with hepatic and renal failure, the second – 141 patients without it. Groups were equal by gender, age and medical history. Clinical course of disease in hospital and 12-month follow-up data were assessed. Hematological, biochemical and immunological parameters as well as echo tests results were studied. It was revealed that every third case of worsening heart failure was accompanied with polyorganic dysfunction closely interacted with activation of systemic inflammation and immune system. It was proved that course of heart failure decompensation with polyorganic dysfunction was much more severe. Signs of congestion regressed slowly and incompletely, required higher doses of intravenous diuretics and in-hospital mortality was also higher. Activation of systemic inflammation was revealed by cytokin levels elevation mainly interleukin-6 and C-reactive protein meanwhile hematology was normal and correlated with degree of polyorganic failure and neurohormonal dysbalance (elevation of aldosterone and vasopressin concentrations) as «vicious circle» in mutual potentiation and aggravation of organs damage. Despite of clinical improvement by the time of discharge to home such deviations persisted and determined negative action to left ventricular function and as a consequence – higher mortality in the follow-up period but not re-hospitalization rate.

Key words: acute decompensation chronic heart failure, acute decompensation systemic inflammation, polyorganic dysfunction, immune system, neurohormons, cytokins, short-term and long-term prognosis.

Контактный телефон: +7 (921) 327-65-10; e-mail: elskor@mail.ru