

Скородумова Е. Г., Костенко В. А., Скородумова Е. А., Сиверина А. В., Шуленин К. С., Рысев А. В.
ГБУ «Санкт-Петербургский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

МОДЕЛЬ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОГНОЗА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

<i>Цель исследования</i>	На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модель прогноза летального исхода у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (пФВЛЖ) в течение 2 лет после госпитализации по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).
<i>Материал и методы</i>	В исследовании принял участие 121 пациент, госпитализированный по поводу ОДСН с пФВЛЖ в диапазоне 40–49,9% (91 мужчина и 30 женщин, средний возраст $64,6 \pm 14,8$ года). Независимая выборка для проверки медико-статистической модели включала 71 пациента с ОДСН и пФВЛЖ, средний возраст которых составил $65,59 \pm 12,12$ года. Гендерное распределение независимой выборки: 51 мужчина (70,8% от всей независимой выборки), 20 женщин (27,8 от всей независимой выборки). Госпитальная смертность включенных в исследование пациентов составила 4,2%, а отдаленная – 36,8%. Алгоритм оценки риска летального исхода в течение 2 лет был построен с использованием метода деревьев классификаций.
<i>Результаты</i>	Основным узлом являлся коэффициент вариации эритроцитов, его диагностический уровень в данной модели составил 13,3%, узлы второго уровня – скорость клубочковой фильтрации с пороговым уровнем 35 мл/мин/1,73 м ² и хроническая болезнь почек. Узлы третьего уровня: пол, переднезадний размер левого предсердия с пороговым уровнем >47 мм и уменьшение содержания эритроцитов в крови $\leq 4,22 \times 10^{12}/л$. Расчетная чувствительность модели – 71,4%, специфичность – 85,7%.
<i>Выводы</i>	Разработанную модель можно использовать для оценки прогноза летального исхода в отдаленном периоде и выявления группы больных с пФВЛЖ, требующих более тщательного наблюдения.
<i>Ключевые слова</i>	промежуточная фракция выброса левого желудочка, модель прогноза, деревья классификаций, острая декомпенсация сердечной недостаточности
<i>Для цитирования</i>	Skorodumova E. G., Kostenko V. A., Skorodumova E. A., Siverina A. V., Shulenin K. S., Rysev A. V. Model of Two-Years Forecasting of the Anti-Existent Patients With Acute Decompensation of Heart Failure on the Background of the Intermediate Fraction of Left Ventricle. <i>Kardiologiya</i> . [Russian: Скородумова Е. Г., Костенко В. А., Скородумова Е. А., Сиверина А. В., Шуленин К. С., Рысев А. В. Модель двухлетнего прогноза летального исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> .] 2020;60(1):23–27.
<i>Автор для переписки</i>	Скородумова Елизавета Геннадьевна. E-mail: lisavetta91@mail.ru

Понятие «сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка» (СНпФВ) внедрено в клиническую практику в Российской Федерации после Национального конгресса по сердечной недостаточности в декабре 2016 г. [1, 2]. Таким образом обозначается диапазон фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) от 40 до 49,9% [3]. Данные, полученные в ряде исследований, показали, что пациенты с СНпФВ не всегда имеют признаки и симптомы, типичные для сниженной или сохранной ФВЛЖ, а в ряде случаев их симптомы занимают промежуточное положение между ними [4]. Отличительной особенностью данной категории больных является клиническая картина, схожая с таковой у больных с сохранной

ФВЛЖ, прогноз же аналогичен таковому у пациентов с низкой ФВЛЖ [5].

Цель исследования: на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модель прогноза летального исхода в течение 2 лет после госпитализации по поводу острой декомпенсации у пациентов с СНпФВ.

Материал и методы

В исследовании принял участие 121 пациент с ФВЛЖ в диапазоне 40–49,9%. Гендерное распределение исследуемой выборки: 91 мужчина и 30 женщин. Средний возраст исследуемой когорты составил $64,6 \pm 14,8$ года. Независимая выборка для проверки медико-статистиче-

ской модели включала 71 пациента с СНпФВ в возрасте $65,59 \pm 12,12$ года. Гендерное распределение независимой выборки было следующим: 51 мужчина (70,8% от всей независимой выборки), 20 женщин (27,8 от всей независимой выборки). Госпитальная смертность составила 4,2%, отдаленная в течение 2 лет – 36,8%. Все пациенты проходили лечение согласно протоколу лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, метопролола сукцината/бисопролола, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и петлевых диуретиков. Этиологическими факторами СНпФВ являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 100%, постинфарктный кардиосклероз – у 46,5%, перенесенный миокардит – у 5,6%. Среди сопутствующих заболеваний доминировала гипертоническая болезнь – 92,1%, хроническая болезнь почек (ХБП) – у 57,1%, сахарный диабет – у 42,3% и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 28,6% пациентов. Диагноз ОДСН устанавливали на основании характерной клинической картины (имелись хотя бы два из следующих признаков: одышка III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA; застой в легких, выявляемый клинически или рентгенологически; периферические отеки; повышенное давление в яремных венах; увеличение печени; асцит). Алгоритм оценки риска летального исхода в течение 2 лет был построен путем медико-математического моделирования с использованием метода деревьев классификации. Была создана модель прогноза двухгодичной летальности больных после первичной госпитализации, для создания которой использовались отношение рисков, критерий хи-квадрат и нормированное значение коэффициента корреляции Пирсона и критерий Крамера. Кроме того, был применен метод многофакторного анализа дерева решений.

Результаты

Все поступившие пациенты, согласно оценке анамнестических данных о дистанции ходьбы или количестве пролетов при подъеме по лестнице, имели ХСН высоких ФК.

Таблица 1. Оценка достоверности параметров модели и связь с наступлением летального исхода в отдаленном периоде за 24 мес

Параметр	ОР	ДИ	Хи-квадрат	Критерий Крамера	Нормированное значение Пирсона
RDW-CV	2,32	[1,7;3,2]	24,4**	0,433	0,562
СКФ	14,5	[5,6;37,3]	101,0**	0,933	0,965
ХБП	2	[1,2;3,4]	7,6*	0,344	0,460
Пол	на	на	36,1**	0,486	0,618
ЛП	на	на	13,3*	0,816	0,894
Эритроциты	9	[2;34]	24,4**	0,763	0,858

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; RDW-CV – относительная ширина распределения эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ЛП – переднезадний размер левого предсердия; на – неприменимо.

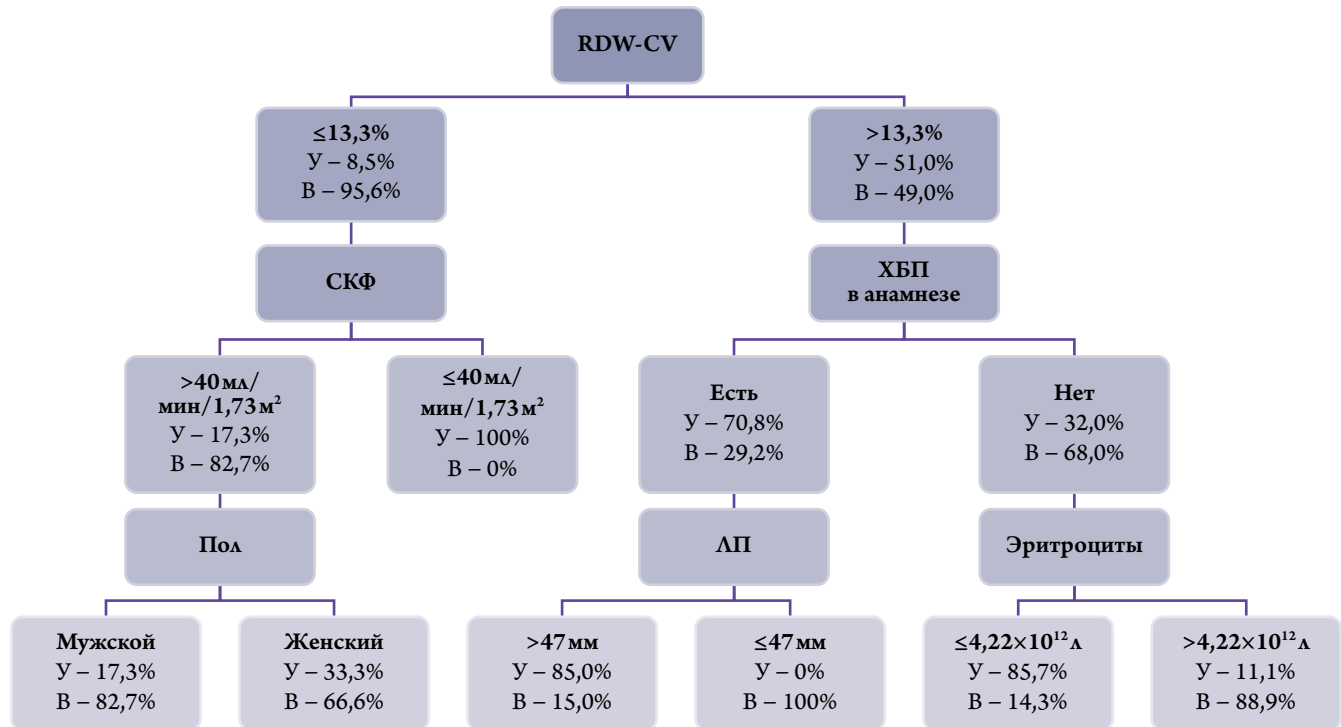
На этапе теоретического анализа была проведена комплексная проверка факторов риска летального исхода в течение 2 лет от момента первичной госпитализации. Были отсеяны параметры, не удовлетворяющие критериям достоверности и валидности. Итоговая модель была построена на основании параметров, представленных в табл. 1.

Обращает внимание, что по таблице Чеддока скорость клубочковой фильтрации – СКФ (0,965) имела сильную корреляцию; такие параметры, как размеры левого предсердия – ЛП (0,894) и количество эритроцитов (0,858), характеризовались также сильной связью, коэффициент вариации эритроцитов – RDW-CV (0,562) и пол – средней (0,618), наличие указаний на ХБП (0,460) в анамнезе – умеренной. Полученные результаты были оценены с использованием критерия Крамера со схожими результатами, также представленными в табл. 1. Наличие ХБП соответствовало средней силе связи (0,344). По критерию хи-квадрат все параметры модели характеризовались статистической достоверностью: для ХБП $p < 0,05$, для размеров ЛП – $p < 0,05$, для прочих параметров модели $p < 0,01$. При анализе отношения рисков показано, что СКФ от 40 до 60 мл/мин/1,73 м² повышала риск летального исхода в 14,5 раза с доверительным интервалом (ДИ) от 5,6 до 37,3, а указание на ХБП в анамнезе – в 2 раза [1,2–3,4]. Интегральная модель прогноза летального исхода представлена на рис. 1.

Как видно из рисунка 1, основным узлом являлся показатель коэффициент вариации эритроцитов (RDW-CV), его диагностический уровень в данной модели составлял 13,3%; узлами второго уровня были СКФ с пороговым уровнем 40 мл/мин/1,73 м² и наличие в анамнезе указания на ХБП. Узлы третьего уровня: пол, переднезадний размер ЛП (пороговый уровень – 47 мм) и содержание эритроцитов в крови (пограничный уровень – $4,22 \times 10^{12}/л$).

Из данной модели видно, что у мужчин с уровнем RDW-CV меньше 13,3% и СКФ более 30 мл/мин/1,73 м² риск смерти меньше, чем у женщин с теми же параметрами (ОР для RDW-CV в под-

Рисунок 1. Интегральная модель прогноза летального исхода у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью на фоне промежуточной фракции выброса левого желудочка



RDW-CV – коэффициент вариации эритроцитов; ЛП – переднезадний размер левого предсердия; У – умершие; В – выжившие.

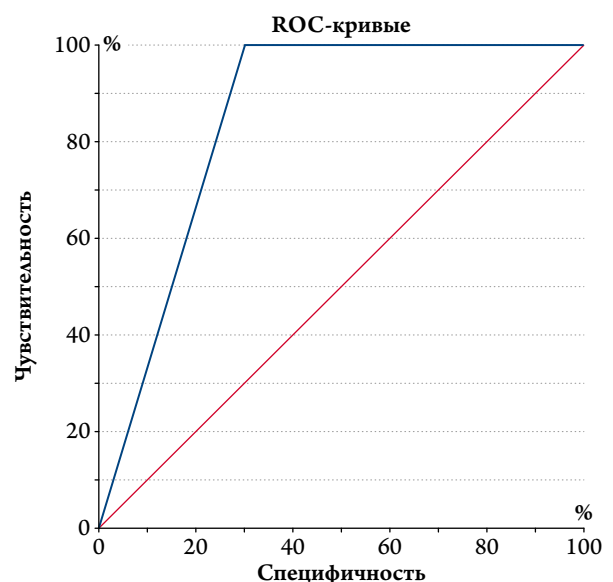
группах умерших и выживших 2,32 [1,7;3,2] и ОР для СКФ – 14,5 [5,6;37,3]). При этом у лиц с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² при таком же уровне RDW-CV риск смерти повышался многократно и составлял 100%. При RDW-CV больше 13,3% у лиц с указанием на ХБП (ОР 2 [1,2;3,4]) в анамнезе риск летального исхода зависел от величины переднезаднего размера ЛП (ОР неприменимо). При его увеличении риск смерти таких больных составил 84,2%; в то же время у пациентов с ЛП менее 47 мм высокий риск летального исхода отсутствовал. У больных с уровнем RDW-CV более 13,3%, но без указания на ХБП в анамнезе важным фактором является пороговое содержание эритроцитов в крови 4,22×10¹²/л. У лиц с уровнем эритроцитов менее 4,22×10¹²/л риск смерти составил 87,5%, при этом у больных, чей уровень эритроцитов превышает данное значение, риск смерти снизился до 11,1%.

Пример 1. Мужчина с ОДСН и промежуточной ФВЛЖ (пФВЛЖ), СКФ 85 мл/мин/1,73 м², уровнем RDW-CV 16,4%, без ХБП в анамнезе, с переднезадним размером ЛП 44 мм и с уровнем эритроцитов 4,62×10¹²/л. Согласно модели, диагностическое значение имеет уровень RDW-CV – в данном случае значение превышает диагностический уровень 13,3% (правая сторона модели). Так как у данного пациента в анамнезе нет ХБП, следующим фактором, который будет обладать диагностической значимостью, является уровень эритроцитов, который также выше диагностического порога 4,22×10¹²/л. Таким

образом, расчетный риск летального исхода согласно дереву классификаций составил 11,1%.

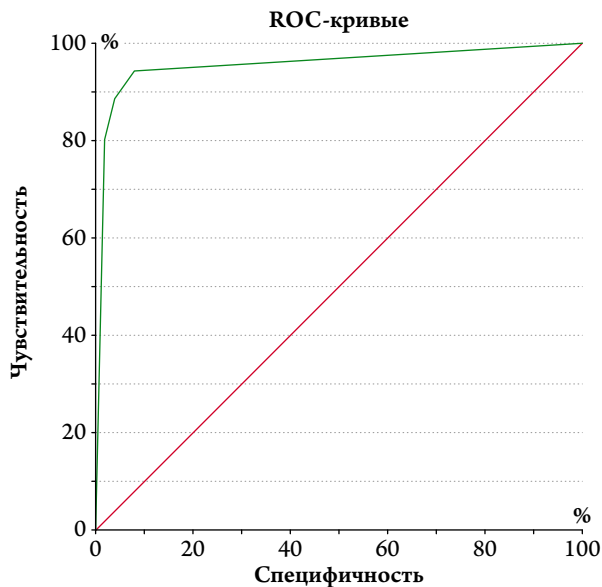
Пример 2. Женщина с ОДСН и пФВЛЖ с СКФ 51 мл/мин/1,73 м², RDW-CV 12,1%, без предшествующей ХБП в анамнезе, с переднезадним размером ЛП

Рисунок 2. ROC-кривая для оценки достоверности модели прогноза



Расчетная чувствительность модели составила 71,4%, специфичность – 85,7%. Площадь под кривой равна 0,849, что соответствует оценке «очень хорошо» на экспертной шкале площади под кривой.

Рисунок 3. ROC-кривая для оценки достоверности модели прогноза на контрольной выборке



Расчетная чувствительность модели составила 88,1%, специфичность – 91,8%. Площадь под кривой равна 0,965, что соответствует оценке «очень хорошо» на экспертной шкале площади под кривой. Валидность модели 89,2%.

45 мм, содержанием эритроцитов в крови $4,53 \times 10^{12}/л$. Согласно модели, диагностическое значение имеет уровень RDW-CV – в данном случае значение ниже диагностического уровня 13,3% (левая сторона модели). Так как у данной пациентки в анамнезе уровень СКФ выше 35 мл/мин/1,73 м², следующим фактором, который будет обладать диагностической значимостью, является пол. Таким образом, расчетный риск летального исхода, согласно данным из дерева классификаций, составил 33,3%.

Эта многофакторная модель была проверена с использованием ROC-анализа (рис. 2).

Указанная модель была проверена на другой выборке пациентов с ОДСН и пФВЛЖ, в результате чего её прогностическая ценность выглядела следующим образом: истинно положительный результат – у 37 пациентов, истинно отрицательный – у 45, ложноположительный – у 5, ложноотрицательный – у 4. Данная проверка была также проведена с использованием ROC-анализа (рис. 3).

Обсуждение

При прогнозировании неблагоприятных последствий, в частности, летального исхода у пациентов с ХСН и пФВЛЖ, нужно учитывать, что действие факторов риска происходит в условиях структурно-функциональных изменений не только сердца, но и других органов [4–9].

В доступной литературе крайне мало нет сведений о медико-математическом моделировании у пациентов с ХСН, имеющих промежуточное значение ФВЛЖ. Существующие данные демонстрируют, что ФВЛЖ и ФК при ХСН имеют низкую прогностическую ценность [8–13]. Согласно Сиэтлской модели ХСН, при однофакторном анализе наиболее важными оказались следующие параметры: возраст, мужской пол, наличие ИБС, низкие индекс массы тела, ФВЛЖ, АД, содержание в крови натрия, холестерина, гемоглобина, а также ХСН III–IV ФК по NYHA, лейкоцитоз, высокие концентрации креатинина и мочевой кислоты в крови, использование аллопуринола и добавление тиазидового диуретика к петлевому. Все они повышали риск смерти [14]. Сравнение эффективности Сиэтлской модели на российской популяции показала, что данная модель завышает выживаемость пациентов на 4–19% [15].

Разработанная нами на анализе российской популяции модель демонстрирует алгоритм для прогнозирования летального исхода в течение 2 лет после индексной госпитализации.

Выводы

1. Разработанная на анализе российской популяции модель медико-математического моделирования позволяет прогнозировать риск летального исхода у пациентов с ХСН и пФВЛЖ в течение 2 лет после первичной госпитализации.
2. Наиболее значимыми факторами высокого риска летального исхода являются коэффициент вариации эритроцитов (RDW-CV), скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, переднезадний размер левого предсердия и количество эритроцитов.

Конфликт интересов не заявляется.

Статья поступила 30.01.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(10):1049–55. DOI: 10.1002/ejhf.159
2. Kostenko V.A., Sitnikova M.Yu., Skorodumova E.A., Fedorov A.N., Skorodumova E.G. New Scale for Assessment of Prognosis of Survival for Two Years After Hospitalization Because of Acute Decompensation of Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57(6):33–9. [Russian: Костенко В.А., Ситникова М.Ю. Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Скородумова Е.Г. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(6):33–9]
3. Skorodumova E.G., Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Rysev A.V. Problems and specificity of diagnostics of acute heart failure in patients with intermediate ejection fraction at the hospital stage. *Emergency Medical Care*. 2018;19(1):16–9. [Russian: Скородумова Е.Г., Костенко В.А., Скородумова Е.А., Рысев А.В. Проблемы и специфика диагностики острой сердечной недостаточности у пациентов с пограничной функцией левого желудочка на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2018;19(1):16–9]

4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *European Heart Journal*. 2014;35(16):1022–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu067
6. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *American Heart Journal*. 2010;160(5):885–92. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.07.020
7. Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Pacher R. Influence of age and in-patient care on prescription rate and long-term outcome in chronic heart failure: a data-based substudy of the EuroHeart Failure Survey. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(4):657–61. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.11.011
8. Martinsson A, Oest P, Wiborg M-B, Reitan Ö, Smith JG. Longitudinal evaluation of ventricular ejection fraction and NT-proBNP across heart failure subgroups. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2018;52(4):205–10. DOI: 10.1080/14017431.2018.1461920
9. Karabağ Y, Çınar T, Çağdaş M, Rencüzoğulları İ, Tanık VO. In-hospital and long-term prognoses of patients with a mid-range ejection fraction after an ST-segment myocardial infarction. *Acta Cardiologica*. 2019;74(4):351–8. DOI: 10.1080/00015385.2018.1501140
10. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2018;5(4):685–94. DOI: 10.1002/ehf2.12283
11. Mavrea A, Korpos-Gyalai I, Citu I, Ancusa O, Bordejevic A, Tomescu MC. Long-term prognosis and modes of death in heart failure patients with reduced versus preserved left ventricular systolic function. *European Scientific Journal*. 2013;3:246–53. [Av. at: <https://eujournal.org/index.php/esj/article/view/2431/2304>]
12. Zafir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *European Heart Journal*. 2018;39(48):4277–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy626
13. Leng S, Tan R-S, Zhao X, Allen JC, Koh AS, Zhong L. Validation of a rapid semi-automated method to assess left atrial longitudinal phasic strains on cine cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):71–6. DOI: 10.1186/s12968-018-0496-1
14. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*. 2007;116(4):392–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103
15. Shlyakhto E.V., Sitnikova M.Yu., Lelyavina T.A., Ivanov S.G., Трушкина М. А., Федотов П. А. et al. Current algorithms for evaluation of prognosis in patients with CHF. Comparative characteristics of BNP – age-related model of Survival (NEVA-75) and Seattle Heart Failure Model in patients aged 75–85 years. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10(1):4–7. [Russian: Шлякто Е.В., Ситникова М.Ю., Леявина Т.А., Иванов С.Г., Трушкина М. А., Федотов П. А. и др. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных ХСН. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (НЕВА-75) и Сиэтлской модели сердечной недостаточности (Seattle Heart Failure Model) у больных 75–85 лет. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2009;10(1):4–7]