

На правах рукописи

ЗАГОРУЙКО

Анна Николаевна

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ
ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОНАТРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ватутин Николай Тихонович

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович,**
доктор медицинских наук, доцент кафедры организации и технического обеспечения аварийно-спасательных работ ГОУ ВПО «Академия гражданской защиты» Министерства по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий Донецкой Народной Республики
Елисеева Людмила Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Ведущая организация: Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского», г. Симферополь, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита состоится «27» февраля 2020 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

С.В. Налетов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее распространенных хронических патологий во всем мире. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в лечении данной патологии, показатели смертности и частоты повторных госпитализаций у больных с ХСН по-прежнему остаются высокими. По данным крупных регистров в настоящее время ХСН зарегистрирована у 26 млн. человек во всем мире (Andrew P., 2014), и её распространенность продолжает неуклонно расти. Годовая смертность от ХСН достигает 6 %, при этом более 50 % пациентов погибают в течение 4 лет после установления диагноза. Финансовые затраты на лечение больных ХСН составляют 2-3 % бюджета здравоохранения развитых стран мира (Е.Л. Трисветова, 2011).

Нередко течение ХСН осложняется развитием различных нарушений водно-электролитного обмена, лидирующее место в структуре которых занимает гипонатриемия (Corona G., 2015; Hoorn E. J., 2017). По данным различных исследований, её распространенность колеблется в пределах 17-38% (A. Romanovsky et al., 2011), при этом особенно часто она встречается среди больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. По данным крупных исследований (ACTIVECHF, ESCAPE, OPTIME-CHF) развитие гипонатриемии у пациентов с ХСН не только приводит к прогрессирующему снижению сократительной способности сердца, но и ассоциируется с достоверным ухудшением прогноза заболевания (Filippatos G., 2007; M. Gheorghide et al., 2005; Klein L., 2005).

Несмотря на высокую клиническую и прогностическую значимость данной электролитной аномалии, этиопатогенетические механизмы её развития практически не изучены, а эффективные и доступные методы профилактики пока не разработаны. Остается неустановленной распространенность различных форм гипонатриемии у пациентов с ХСН. Также не ясно клиническое и прогностическое значение кратковременного снижения уровня натрия, индуцированного активной диуретической терапией.

В последние годы было предложено несколько способов коррекции гипонатриемии, предусматривающих введение гипертонических растворов, петлевых диуретиков, препаратов мочевины или демеклоциклина (Spasovski G., 2014; Verbalis J.G., 2013; Sterns R.H., 2015; Gankam Kengne F., 2015). Наиболее перспективным методом лечения оказалось применение антагонистов рецепторов вазопрессина – ваптанов (Gross P., 2014; Berl T., 2015). Они зарекомендовали себя как эффективные средства для коррекции тяжелой гипонатриемии, тем не менее вопрос о целесообразности их использования при умеренном снижении уровня натрия пока остается дискуссионным (Gross P.A., 2011; Hoorn E. J., 2017). Тем не менее широкое применение данных препаратов лимитировано риском серьезных побочных эффектов, таких как гипернатриемия и гепатотоксичность, а убедительных данных об их положительном влиянии на прогноз ХСН пока не получено. Кроме того, высокая стоимость ваптанов пока является непреодолимой преградой для использования их в повседневной клинической практике. Всё это

диктует необходимость поиска альтернативных методов профилактики и коррекции данного электролитного нарушения. Мы предполагаем, что детальное изучение демографических, клинических, лабораторно-инструментальных особенностей, ассоциированных с развитием гипонатриемии, позволит выделить предикторы её возникновения и оптимизировать методы профилактики.

Степень разработанности темы. Несмотря на довольно большое количество клинических исследований, посвященных проблеме электролитных нарушений среди больных ХСН, до настоящего времени не предпринималась попытка оценить распространенность различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, определить частоту и степень прогрессирования хронической гипонатриемии во время стационарного лечения, установить, какие формы гипонатриемии обладают наибольшей значимостью в отношении ближайшего и отдаленного прогноза заболевания. По-прежнему четко не определены предикторы снижения уровня натрия у данной категории больных и не предложены доступные методы профилактики гипонатриемии, предусматривающие коррекцию модифицируемых факторов риска.

Цель исследования: повышение эффективности лечения и улучшение прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью путем стратификации риска развития гипонатриемии и оптимизации методов её профилактики.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту возникновения различных типов гипонатриемии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.
2. Провести сравнительную оценку распространенности гипонатриемии у больных со сниженной, промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.
3. Установить клиническое значение догоспитальной и госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и определить её влияние на госпитальный прогноз заболевания.
4. Проанализировать влияние различных типов гипонатриемии на течение хронической сердечной недостаточности, качество жизни и когнитивную функцию пациентов, частоту повторных госпитализаций и смертность в отдаленном периоде наблюдения.
5. Установить предикторы развития госпитальной гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.
6. Оптимизировать методы профилактики гипонатриемии и снизить частоту её развития в период госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Объект исследования – гипонатриемия при декомпенсации ХСН.

Предмет исследования: демографические характеристики пациента, функциональный класс (ФК) ХСН по классификации NYHA, длительность сердечно-сосудистого анамнеза, сопутствующие заболевания и состояния, уровень натрия, калия, кальция, хлора сыворотки крови, фракция выброса (ФВ)

левого желудочка (ЛЖ), качество жизни, когнитивная функция, медикаментозная терапия ХСН, длительность пребывания в стационаре, частота и причины перевода в отделение интенсивной терапии, частота повторных госпитализаций, смертность, эффективность профилактики госпитальной гипонатриемии.

Научная новизна

В проведенном исследовании впервые установлена распространенность различных типов гипонатриемии у больных, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, определены сроки снижения уровня натрия во время активной диуретической терапии, проанализирована частота и степень прогрессирования гипонатриемии, имеющейся на момент поступления в стационар. Впервые проведен анализ распространенности гипонатриемии у пациентов с различной ФВ ЛЖ: выявлено, что в когорте ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ гипонатриемия встречается у каждого третьего пациента, при сохраненной ФВ ЛЖ её распространенность несколько ниже (22,5%). Проведена сравнительная оценка влияния различных типов гипонатриемии на ближайших и отдаленный прогноз заболевания: установлено, что наибольшую прогностическую ценность в отношении риска повторных госпитализаций и смертности имеет догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия. Получены дополнительные сведения о факторах риска развития госпитальной гипонатриемии: независимыми предикторами данного состояния явились возраст старше 65 лет, сопутствующее хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), снижение ФВ ЛЖ < 45% и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л, отсутствие применения базисной терапии ХСН на догоспитальном этапе, прием больших доз тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, резкое ограничение соли в пище в сочетании с употреблением большого количества жидкости. Разработан способ профилактики госпитального снижения уровня натрия, предусматривающий модификацию имеющихся факторов риска и позволяющий достичь уменьшения частоты гипонатриемии в период стационарного лечения на 36%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выполнение диссертационной работы позволило привлечь внимание клиницистов к проблеме электролитных нарушений среди кардиологических больных, повысить их настороженность в отношении развития гипонатриемии у пациентов с ХСН. Внедрение в широкую клиническую практику предложенного способа прогнозирования госпитальной гипонатриемии помогает выявить когорты пациентов, требующих тщательного наблюдения за уровнем электролитов сыворотки крови в период стационарного лечения и имеющих высокий риск неблагоприятного исхода заболевания. Применение разработанной методики предупреждения госпитальной гипонатриемии позволяет достичь снижения частоты её развития и предупредить развитие связанных с нею осложнений.

Включение в педагогический процесс в медицинских ВУЗах полученных сведений о факторах риска, особенностях развития и прогрессирования

гипонатриемии, её влиянии на течение и прогноз ХСН будет способствовать расширению существующих представлений о данной патологии.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам биоэтики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (протокол заседания № 26/5-1 от 11.04.2019).

Методы исследования: клинические (анализ жалоб, анамнеза заболевания, сопутствующей патологии, объективный осмотр больного, определение класса ХСН по NYHA, тест с 6-минутной ходьбой, оценки клинического состояния больных ХСН по шкале в модификации В.Ю. Мареева, анализ медикаментозной терапии, водно-солевой нагрузки, качества жизни с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью», когнитивного статуса с помощью Монреальской шкалы, анализ частоты перевода в отделение интенсивной терапии, повторных госпитализаций, летальности и смертности); лабораторные (общеклинические исследования, определение уровня натрия, калия, ионизированного кальция, хлора, креатинина в сыворотке крови), инструментальные (измерение офисного артериального давления (АД), стандартная электрокардиография (ЭКГ) и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)), статистические (определение критериев Стьюдента, χ^2 , Шапиро-Уилки, Вилкоксона, Шеффе, Даннета и Данна; однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, анализ таблиц сопряженности, расчет углового преобразования Фишера, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ)).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гипонатриемия регистрируется у 33,3% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В каждом втором случае она развивается в период стационарного лечения, у 25% пациентов наблюдается прогрессирование, имеющейся на момент поступления, гипонатриемии.

2. Наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением ХСН, удлинением сроков пребывания в стационаре и увеличением частоты повторных госпитализаций по поводу ХСН. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск перевода в отделение интенсивной терапии, госпитальную летальность и смертность в течение последующих двух лет.

3. Хроническая гипонатриемия ассоциируется со значимым ухудшением когнитивных функций пациентов с ХСН.

4. Риск развития госпитальной гипонатриемии зависит от исходной клиничко-демографической характеристики пациента, медикаментозной терапии и водно-солевого режима. Возраст старше 65 лет, сопутствующее ХОЗЛ, ХБП, ФВ ЛЖ < 45% и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л являются независимыми предикторами развития гипонатриемии. К модифицируемым факторам риска относятся отсутствие применения базисной терапии ХСН на

догоспитальном этапе, прием больших доз тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, резкое ограничение соли в пище в сочетании с употреблением большого количества жидкости.

5. Коррекция модифицируемых факторов риска является эффективным методом профилактики госпитальной гипонатриемии. Применение альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки и применением ингибиторов АПФ позволяет снизить риск развития госпитальной гипонатриемии на 36,4%.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании метрологически поверенных средств измерительной техники, методов исследований, адекватных поставленным задачам, а также применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах и согласуются с имеющимися опубликованными данными. Основные результаты диссертационной работы представлены на 77-м, 78-м и 79-м Международных медицинских конгрессах молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2015; Донецк, 2016; Донецк, 2017), конгрессе «Сердечная недостаточность-2015» (Москва, 2015), V Конференции Юга России «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему» (Ростов-на-Дону, 2016), 17-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) (Сочи, 2016), III съезде терапевтов Северо-Кавказного федерального округа (Ставрополь, 2016), I Международной конференции «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности» (Донецк, 2016), конгрессе «Сердечная недостаточность - 2016» (Москва, 2016), конгрессе «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает болезнь» (Донецк, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), EuroPrevent 2018 (Ljubljana, 2018), ESC Congress 2018 (Munich, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работы: 4 статьи, из них 3 – в журналах, рецензируемых ВАК РФ и ДНР, 1 статья в сборнике и 15 тезисов в материалах регионарных и международных конференций и конгрессов.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на русском языке на 149 страницах текста и состоит из введения и 6 глав (в том числе обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников (206 наименований, 13 – кириллицей и 193 – латиницей). Работа иллюстрирована 11 рисунками и 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материала и методов исследования

Было проведено проспективное открытое рандомизированное исследование с участием 396 пациентов, госпитализированных в Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака в связи с декомпенсацией ХСН за период 2013-2017 гг. Критериями включения явились возраст старше 18 лет, госпитализация в стационар по поводу декомпенсации ХСН и подписанное информированное согласие. Критерием декомпенсации ХСН считали наличие как минимум двух из следующих признаков: одышка при незначительной физической нагрузке либо в покое, влажные хрипы в легких, периферические либо генерализованные отеки, пульсация яремных вен, рентгенологические признаки застоя по малому кругу кровообращения. Критериями исключения были: острый коронарный синдром; клапанные и септальные пороки сердца; миокардиты; гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; состояния, ассоциированные с гипонатриемией (цирроз печени; ожоговая болезнь; острые расстройства желудочно-кишечного тракта; нефротический синдром, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин, надпочечниковая недостаточность, острая гиповолемия); заболевания, ассоциированные с неадекватной продукцией антидиуретического гормона (опухоли легких, инфекционные процессы в легких, гипотиреоз); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; беременность; онкологические заболевания; алкогольная и наркотическая зависимость; неспособность или нежелание соблюдать процедуры протокола исследования или подписать информированное согласие; участие в другом клиническом исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Для достижения целей и реализации поставленных задач исследование было проведено в два этапа.

Задачей первого этапа было определение распространенности госпитальной гипонатриемии у пациентов с ХСН, установление предикторов её развития и определение влияния на краткосрочный и долгосрочный прогноз. В первый этап исследования были включены 396 пациентов с декомпенсацией ХСН. Медиана продолжительности ХСН у них составила 6,5 (4,0; 9) лет. Среди 396 пациентов 98 человек (24,7%, 95% ДИ 20,6-29,1%) имели ХСН со сниженной, 169 (42,7%, 95% ДИ 37,8-47,6%) – с промежуточной и 129 (32,6%, 95% ДИ 28,1-37,3%) – с сохраненной ФВ ЛЖ.

У всех пациентов определяли уровень натрия при поступлении в стационар и в течение госпитального периода лечения. При этом анализировали частоту встречаемости догоспитальной и госпитальной гипонатриемии. Оценивали влияние гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания, при этом первичной конечной точкой исследования на стационарном этапе являлся комбинированный показатель «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии».

С целью оценки долгосрочной прогностической значимости госпитальной гипонатриемии после выписки из стационара за пациентами продолжалось наблюдение в течение 24 мес, при этом первичной конечной точкой исследования явился комбинированный показатель «смерть и/или госпитализация по сердечно-

сосудистым причинам». Вторичными конечными точками исследования были изменения ФВ ЛЖ и ФК ХСН, динамика качества жизни и когнитивного статуса больных. За этот период из исследования по различным причинам были исключены 12 больных (8 больных с нормонатриемией и 4 больных с гипонатриемией): пациенты с низкой приверженностью к лечению ($n = 4$) и лица, сменившие место постоянного проживания ($n = 8$). С учетом выбывших пациентов и больных, умерших в стационаре, отдаленные результаты (средний срок $24,2 \pm 0,4$ месяцев) прослежены у 354 пациентов: 242 – с нормонатриемией и 112 – с гипонатриемией.

На основании результатов комплексного клинического и инструментально-лабораторного обследования пациентов были выявлены предикторы возникновения госпитальной гипонатриемии. Модифицируемые факторы риска развития гипонатриемии послужили основанием для разработки способа её профилактики.

Задачей второго этапа работы стало изучение эффективности предложенного способа профилактики гипонатриемии. Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 110 больных с декомпенсацией ХСН, имеющих нормальный уровень натрия крови при поступлении, но относящихся к категории высокого риск развития госпитальной гипонатриемии. В остальном пациенты соответствовали вышеизложенным критериям включения/исключения. В первый день госпитализации все пациенты случайным способом были рандомизированы на 2 сопоставимые между собой группы: лицам 1-й группы ($n=55$) проводили стандартную диуретическую терапию, во 2-й группе ($n=55$) применялся альтернативный способ лечения: медленная титрация доз спиронолактона, использование тиазидных диуретиков только при развитии резистентности к петлевым диуретикам, строгое ограничение жидкости и умеренное ограничение поваренной соли.

Всем пациентам проводили комплексное общеклиническое обследование, оценку типа и тяжести ХСН, клинического статуса, выполняли тест с 6-минутной ходьбой, определение основного заболевания, послужившего причиной ХСН, сопутствующих заболеваний, анализ медикаментозной терапии и водно-солевой нагрузки, оценку качества жизни, когнитивного статуса, приверженности к лечению, а также выполняли ряд лабораторных и инструментальных методов исследования.

ХСН диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Европейским обществом кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. ФК ХСН определяли согласно классификации NYHA. Клинический статус пациентов оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации Мареева В.Ю.

Оценку солевой нагрузки пациента проводили путем анкетирования с помощью разработанного авторами опросника. Темпы потери жидкости оценивались путем измерения массы тела ежедневно в утреннее время натощак после опорожнения мочевого пузыря, а также подсчета разницы между объемами выпитой и выделенной жидкости за каждые сутки.

Для оценки качества жизни использовали Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью». Для оценки когнитивного статуса использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций. Приверженность к медикаментозному лечению оценивали с помощью теста Мориски-Грина.

Лабораторное исследование, помимо общепринятых клинических анализов, включало в себя определение уровня натрия, калия, ионизированного кальция, хлора в сыворотке крови. Концентрацию электролитов определяли с помощью ионоселективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics, Германия) и выражали в ммоль/л. Гипонатриемию диагностировали при снижении уровня натрия в сыворотке крови < 135 ммоль/л. Степень тяжести гипонатриемии оценивали в соответствии с современными рекомендациями (Spasovski G., 2014; Ewout J. Hoorn, 2017). При уровнях натрия 130-134 ммоль/л гипонатриемию расценивали как лёгкую, при 125-129 ммоль/л – как умеренную, и при < 125 ммоль/л – как тяжёлую. Догоспитальной считали гипонатриемию, обнаруженную при поступлении, госпитальной – развившуюся на фоне лечения в условиях стационара. С целью оценки сроков развития госпитальной гипонатриемии исследование уровня электролитов проводили каждые 3 суток. У лиц с догоспитальной гипонатриемией также анализировали динамику уровня натрия во время госпитализации, при этом в случае снижения уровня натрия ≥ 3 ммоль/л по сравнению с исходным значением диагностировали прогрессирующую гипонатриемию.

Инструментальное исследование включало в себя измерение офисного артериального давления (АД), регистрацию стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) и выполнение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

«Офисное» среднее АД определяли путем трехкратного измерения на обеих плечевых артериях, в вертикальном положении больного, после 10-минутного отдыха тонометром «Gamma 700K-BLK» (Китай).

Стандартную ЭКГ регистрировали на аппарате «Schiller» (Швейцария) в состоянии покоя в 12 отведениях со скоростью 50 мм / сек и амплитудой 10 мм / мВ.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом аппарате «Arlio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). При этом определяли объем левого предсердия, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры и объемы, ударный объем, ФВ и диастолическую функцию ЛЖ.

Все пациенты получали адекватную медикаментозную терапию в соответствии с существующими стандартами лечения ХСН. Активная фаза диуретической терапии, согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества 2016 г. по диагностике и лечению ХСН, проводилась до достижения эуволемии по физикальным признакам. После этого пациентов переводили на поддерживающую диуретическую терапию.

В период активной диуретической терапии пациентам рекомендовали умеренное ограничение натрия с пищей (< 3 г/сут), после достижения

компенсации состояния – согласно ФК ХСН. Во время активного лечения диуретиками больным предписывали ограничение потребления жидкости до 1,5 л/сут, после достижения полной компенсации ХСН – менее 2 л/сут.

После выписки из стационара и в течение всего периода наблюдения с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты с целью повышения комплаентности и оценки наступления первичной конечной точки. В течение всего исследования при необходимости пациенты контактировали с врачом по телефону дополнительно.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана и 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимых различий между группами – парное сравнение с использованием критерия Шеффе, а с контрольной группой – критерия Даннета. Если закон распределения отличался от нормального, проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, и при наличии статистически значимого различия между группами выполнялось сравнение с использованием критерия Данна. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для выявления независимых предикторов гипонатриемии использован многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. ОШ определяли с 95%-м ДИ. Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показал, что в целом у 132 (33,3 %; 95% ДИ 28,8-38,0%) из 396 пациентов на госпитальном этапе исследования была обнаружена гипонатриемия, у остальных 264 (66,7%, 95 % ДИ 62,0-71,2%) концентрация натрия крови находилась в пределах нормы. Медиана уровня сывороточного натрия у пациентов 1-й группы составила 132,5 (131; 133,5) ммоль/л, во 2-й группе – 139,5 (138; 142,5) ммоль/л. Абсолютное большинство пациентов (112 (84,8%)) имели гипонатриемию легкой степени, у 14 (10,6%) больных была обнаружена умеренная гипонатриемия и лишь у 6 (4,6%) – тяжелая гипонатриемия. У пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ гипонатриемия встречалась примерно с равной частотой (35% и 41%). Несколько ниже её распространенность была среди больных, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ (22,5%).

Подробно была проанализирована распространенность различных типов гипонатриемии в зависимости от сроков её возникновения. Догоспитальная гипонатриемия (сниженный уровень натрия крови при поступлении в стационар) была выявлена у 64 (48,5%; 95% ДИ 39,9-57,1%) пациентов, в то время как у остальных 68 (51,5%, 95% ДИ 42,9-60,1%) она развилась во время пребывания в стационаре. Средний уровень натрия в сыворотке крови у пациентов с догоспитальной гипонатриемией составил 132,5 (132; 133,5) ммоль/л, а в группе с госпитальной гипонатриемией ммоль/л – 132 (131; 133) ммоль/л, при этом различия не были статистически значимыми ($p=0,093$). В среднем госпитальная гипонатриемия развивалась на 6-е сутки пребывания в стационаре.

У 5 (7,8%) пациентов с догоспитальной гипонатриемией к моменту выписки произошла нормализация уровня натрия, у 16 (25,0%) – значимое (≥ 3 ммоль/л) прогрессирование гипонатриемии, у остальных 43 (67,2%) уровень натрия крови существенно не изменился. Среди больных с госпитальной гипонатриемией лишь у 6 (8,8%) пациентов к моменту выписки произошла нормализация уровня натрия, у остальных 62 (91,2%) больных его концентрация оставалась ниже референтных значений.

Таким образом, решение первой задачи нашего исследования позволило установить, что гипонатриемия регистрируется у каждого третьего пациента, госпитализированного по поводу декомпенсации ХСН, при этом с равной частотой она развивается на догоспитальном и госпитальном этапах.

Следующей задачей работы стала оценка клинической значимости различных типов гипонатриемии. Результаты показали, что больные с догоспитальной и госпитальной гипонатриемией имели более выраженные клинические признаки ХСН (ФК по NYHA и тяжесть ХСН по ШОКС, выраженность застойных явлений, толерантность к физическим нагрузкам). По данным ЭхоКГ они имели меньшую ФВ ($41,6 \pm 6,9\%$ – для группы догоспитальной гипонатриемии и $43,8 \pm 7,1\%$ – для группы госпитальной гипонатриемии против $49,6 \pm 7,8\%$ для нормонатриемичных пациентов) и более выраженную диастолическую дисфункцию (отношение скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости давления основания кольца митрального клапана $17,8 \pm 6,8$ – для группы догоспитальной гипонатриемии и $18,4 \pm 7,9$ – для группы госпитальной гипонатриемии против $15,6 \pm 5,3$ для нормонатриемичных пациентов) ЛЖ по сравнению с нормонатриемичными пациентами.

Таким образом, наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциировалось с более тяжелыми клиническими и эхокардиографическими проявлениями заболевания.

Для оценки влияния различных типов гипонатриемии на течение и госпитальный прогноз заболевания была проанализирована частота развития комбинированной первичной конечной точки «смерть и/или перевод в отделение интенсивной терапии» и её отдельных компонентов. Было выявлено, что у пациентов со всеми типами гипонатриемии чаще развивались неблагоприятные исходы, а сроки их пребывания в стационаре были выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови (см. таблицу 1).

Частота развития первичной конечной точки на госпитальном периоде исследования и сроки госпитализации

Группы пациентов	Параметр			
	Комбинированная первичная конечная точка, число больных (%)	Госпитальная смертность, число больных (%)	Перевод в отделение интенсивной терапии, число больных (%)	Средние сроки госпитализации, дни, $m \pm \sigma$
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	38 (28,8%)*	16 (12,1%)*	22 (16,7%)*	19,6±3,8*
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	20 (31,3%)*	9 (14,1%)*	11 (17,2%)*	18,2±3,7*
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	12 (25%)*	3 (6,3%)	6 (12,5%)	17,9±2,9
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	8 (50%)*	6 (37,5%)*	5 (31,3%)*	19,8±4,0*
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	18 (26,5%)*	7 (10,3%)	11 (16,2%)*	19,2±3,5*
Нормонатриемия (n=264)	27 (10,2%)	14 (5,3%)	13 (4,9)	16,2±3,2

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с больными с нормонатриемией.

При анализе причин перевода в отделение интенсивной терапии было выявлено, что у пациентов с гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия за время госпитализации чаще развивались гипотензия либо гипоперфузия органов, требующие лечения в отделении интенсивной терапии (5,3% против 0,8% случаев). Среди лиц с догоспитальной гипонатриемией чаще наблюдалось возникновение рефрактерности к диуретикам (6,3% против 1,1%).

Согласно результатам патологоанатомических исследований в структуре причин госпитальной летальности в обеих группах больных лидировали сердечно-сосудистые заболевания, при этом кардиоваскулярная летальность была выше среди больных с гипонатриемией. Лица со сниженным уровнем натрия чаще по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень электролита, умирали по причине прогрессирования сердечной недостаточности, при этом статистическая достоверность различий достигалась за счет подгруппы больных с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией. Примечательно, что смерть на фоне нарастания симптомов декомпенсации ХСН среди данной когорты больных была в несколько раз выше, чем в подгруппах пациентов с госпитальной и догоспитальной непрогрессирующей гипонатриемией и достигала 31,3% (см. таблицу 2).

Таблица 2

Структура госпитальной летальности, число больных (%)

Группы пациентов	Причины смерти								
	СС смерть	СН	Тромбозы и тромбоземболии	ИМ	Инсульт	Другие СС причины	Не СС смерть	Пневмония	Другие причины
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	12 (9,1%)*	8 (6,1%)*	3 (2,3%)	1 (0,8%)	-		4 (3,0%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	7 (10,9%)*	5 (7,8%)*	1 (1,6%)	-	1 (1,6%)		2 (3,1%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	3 (6,3%)	2 (4,2%)			1 (2,1%)				
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	5 (31,3%)*	5 (31,3%)*#	-	-	-		1 (6,3%)	1 (6,3%)	
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	5 (7,4%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)
Нормонатриемия (n=264)	9 (3,4%)	4 (1,5%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	5 (1,9%)	3 (1,1%)	2 (0,8%)

Примечание: СС – сердечно-сосудистый, СН – сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с больными с нормонатриемией, # – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с госпитальной гипонатриемией.

Регрессионный анализ с поправкой на возраст, коморбидную патологию и тяжесть ХСН показал, что наличие гипонатриемии ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти и перевода в отделение интенсивной терапии (см. таблицу 3).

Таблица 3

Взаимосвязь различных типов гипонатриемии с риском развития неблагоприятных исходов в госпитальном периоде

Группы пациентов	Конечные точки					
	Комбинированная первичная конечная точка		Госпитальная смертность		Перевод в отделение интенсивной терапии	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Гипонатриемия без учета типа (n=132)	3,1*	2,0-6,6	2,2*	1,2-4,9	2,6*	1,7-6,4
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=64)	3,9*	2,1-8,2	2,6*	1,1-6,1	3,6*	1,3-8,1

Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=48)	2,6*	1,2-6,1	1,1	0,3-3,9	1,8	0,9-8,2
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=16)	6,8*	2,8-23,1	8,7*	5,4-31,2	6,3*	2,3-25,0
Госпитальная гипонатриемия (n=68)	2,9*	1,2-5,2	1,9	0,9-4,3	2,6*	1,4-6,5

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,
* - $p < 0,05$.

При этом догоспитальная гипонатриемия обладала большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятного исхода по сравнению с госпитальной. Примечательно, что прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск наступления конечной точки. В то же время госпитальная непрогрессирующая гипонатриемия сохраняла своё влияние в многофакторной модели лишь на риск развития комбинированной конечной точки, в то время как её прогностическая ценность в отношении отдельных компонентов последней не достигла статистической значимости.

Таким образом, наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциировалось с достоверным ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск смерти и перевода в отделение интенсивной терапии.

Отдаленные результаты (средний срок $24,2 \pm 0,4$ месяцев) были прослежены у 354 пациентов (242 – с нормонатриемией и 112 – с гипонатриемией), при этом первичной конечной точкой исследования явился комбинированный показатель «смерть и/или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам».

В таблице 4 представлена частота развития первичной конечной точки в отдаленном периоде наблюдения.

Таблица 4

Частота развития первичной конечной точки в отдаленном периоде наблюдения

Группы пациентов	Параметр			
	Комбинированная первичная конечная точка, число больных (%)	Смертность, число больных (%)	Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, число больных (%)	Госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, число больных (%)
Гипонатриемия без учета типа (n=112)	81 (72,3%)*	24 (21,4%)	62 (55,4%)	50 (44,6%)*
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=53)	39 (73,6%)	13 (24,5%)	33 (62,3%)	28 (53,8%)*
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=44)	33 (75,0%)	9 (20,5%)	30 (68,2%)	22 (50,0%)*

Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=9)	6 (66,7%)	4 (44,4%)*	3 (33,3%)	6 (66,7%)*
Госпитальная гипонатриемия (n=59)	42 (71,2%)	11 (18,6%)	29 (49,2%)	22 (37,2%)*
Нормонатриемия (n=242)	145 (59,9%)	34 (14,0%)	136 (56,2%)	57 (23,6%)

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с больными с нормонатриемией.

Было выявлено, что у пациентов со всеми типами гипонатриемии частота наступления комбинированной первичной конечной точки была существенно выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия крови. При подробном анализе было выявлено, что эти различия достигались за счёт более высокой частоты госпитализаций по причине ХСН в группе гипонатриемии, при этом увеличение смертности было выявлено только в группе прогрессирующей догоспитальной гипонатриемии. Частота госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам не различалась между группами.

При регрессионном анализе было установлено, что наличие гипонатриемии приводило к существенному увеличению риска госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН во всех подгруппах больных (см. таблицу 5).

Таблица 5

Взаимосвязь различных типов гипонатриемии с риском развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения

Группы пациентов	Параметр							
	Комбинированная первичная конечная точка		Смертность		Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам		Госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Гипонатриемия без учета типа (n=112)	1,54	0,95-2,47	1,67	0,94-2,98	0,97	0,62-1,52	2,62*	1,63-4,22
Догоспитальная гипонатриемия без учета типа (n=53)	1,86	0,96-3,62	1,99	0,97-4,10	1,29	0,7-2,37	3,64*	1,96-6,73
Догоспитальная непрогрессирующая гипонатриемия (n=44)	2,01	0,97-4,16	1,57	0,7-3,56	1,67	0,84-3,31	3,25*	1,68-6,28
Догоспитальная прогрессирующая гипонатриемия (n=9)	1,34	0,33-5,47	4,89*	1,25-19,1	0,39	0,1-1,6	6,49*	1,57-26,8
Госпитальная гипонатриемия (n=59)	1,3	0,72-2,37	1,4	0,66-2,96	0,75	0,43-1,33	1,93*	1,05-3,57

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,
* - $p < 0,05$.

При этом сила взаимосвязи между снижением уровня натрия и риском последующих госпитализаций была наибольшей в подгруппе догоспитальной прогрессирующей гипонатриемии. Кроме того, только в этой когорте наблюдалось значимое возрастание смертности в отдаленном периоде наблюдения.

Анализ вторичных конечных точек показал, что за 2 года наблюдения в обеих группах больных среди выживших пациентов имело место достоверное снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходными значениями, более выраженное среди лиц с гипонатриемией. У последних также чаще регистрировалось ухудшение клинических проявлений ХСН и увеличение ФК заболевания по NYHA. По данным Миннесотского опросника за период наблюдения в обеих группах больных было отмечено отчетливое ухудшение качества жизни, однако степень его была более выражена у больных с догоспитальной и госпитальной гипонатриемией по сравнению с больными с нормальным уровнем натрия.

При анализе когнитивных функций было выявлено, что исходно пациенты с догоспитальной гипонатриемией имели более низкую когнитивную функцию по сравнению с лицами с госпитальной гипонатриемией и нормальным уровнем натрия. Спустя 2 года после начала исследования среди лиц с гипонатриемией наблюдалось значимое ухудшение когнитивных функций. Примечательно, что к концу периода наблюдения уровень мыслительных способностей в группе госпитальной гипонатриемии стал сопоставим с группой догоспитальной гипонатриемии.

Таким образом, данный фрагмент исследования позволил установить, что наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциируется с более тяжелым течением ХСН, удлинением сроков пребывания в стационаре и увеличением частоты повторных госпитализаций по поводу ХСН. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышает риск перевода в отделение интенсивной терапии, госпитальную летальность и смертность в течение последующих двух лет. Хроническая гипонатриемия ассоциируется со значимым ухудшением когнитивных функций пациентов с ХСН.

Проведенное нами исследование показало, что половина пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, уже имело сниженный уровень натрия крови на момент поступления в клинику. Однако не менее важен тот факт, что у каждого второго больного гипонатриемия развивается во время лечения в отделении. С одной стороны, это может быть связано с более тяжелым течением ХСН у этих пациентов, при этом низкий уровень натрия выступает лишь маркером тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза. С другой стороны, нельзя исключить, что к снижению концентрации натрия крови могут приводить какие-либо ятрогенные факторы, такие как агрессивная диуретическая терапия либо жесткое ограничение потребления поваренной соли. В связи с этим одной из задач нашего исследования стало определение предикторов развития госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией ХСН.

Последующий всесторонний сравнительный анализ групп больных с госпитальной гипонатриемией и нормальным уровнем натрия продемонстрировал,

что они имели различия по целому ряду параметров, в том числе и проводимой терапии. Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми клинико-демографическими предикторами госпитальной гипонатриемии были возраст старше 65 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-4,2), сопутствующее ХОЗЛ (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,8-4,9) и снижение СКФ < 50 мл/мин (ОШ 4,2; 95% ДИ 2,8-11,6), ФВ ЛЖ < 45% (ОШ 4,1; 95% ДИ 3,4-9,9) и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1-7,3, все $p < 0,05$). Риск развития гипонатриемии достоверно (все $p < 0,05$) возрастал при отсутствии приема ингибиторов АПФ (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-6,8) и применении тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3-5,8) до госпитализации, резком ограничении соли в пище (ОШ 4,4; 95% ДИ 2,3-16,8) и употреблении большого количества жидкости ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-5,9) на догоспитальной этапе, применении гидрохлортиазида (ОШ 4,8; 95% ДИ 2,5-14,5), индапамида (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,9-12,4) либо спиронолактона в высоких дозах (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,6-9,7 и ОШ 4,5; 95% ДИ 2,2-12,8) для доз > 100 мг/сут и > 150 мг/сут соответственно) в период стационарного лечения.

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить целый ряд факторов, предрасполагающих к снижению уровня натрия во время лечения в стационаре. Особый интерес среди них представляют так называемые модифицируемые факторы – применение тиазидных, тиазидоподобных и калийсберегающих диуретиков, резкое ограничение поваренной соли и потребление большого количества жидкости. Мы предположили, что изменение водно-солевой нагрузки и режима диуретической терапии позволит предотвратить либо уменьшить риск возникновения госпитальной гипонатриемии у больных категории высокого риска. Эта гипотеза послужила основанием для разработки способа профилактики данного электролитного нарушения.

На втором этапе работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование с участием 110 больных с декомпенсацией ХСН, имеющих нормальный уровень натрия крови при поступлении, но относящихся к категории высокого риска развития госпитальной гипонатриемии. В первый день госпитализации все пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые между собой группы: лицам 1-й группы (n=55) проводили стандартную диуретическую терапию и рекомендовали общепринятый водно-солевой режим (ограничение жидкости до 1,5 л/сут, умеренное ограничение поваренной соли в период активной диуретической терапии), во 2-й группе (n=55) применялся альтернативный способ лечения, включающий следующие особенности:

- 1) стартовое применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов в малых дозах (25-50 мг в сутки) с постепенной титрацией дозы под контролем уровня электролитов крови;
- 2) использование тиазидных диуретиков только при развитии резистентности к петлевым диуретикам под контролем уровня электролитов крови;
- 3) строгое ограничение жидкости до 1 л в сутки в период активной диуретической терапии;

4) отсутствие ограничения поваренной соли в период активной диуретической терапии.

Наблюдение показало, что за время лечения в стационаре гипонатриемия развилась у 48 (87,3 %) больных 1-й группы и у 28 (50,9 %) – 2-й. При этом в большинстве случаев (67,9%) среди пациентов 2-й группы снижение уровня натрия крови носило транзиторный характер, и его концентрация нормализовалась к моменту выписки. В 1-й группе нормализация уровня натрия к моменту выписки наблюдалась в 47,9 % случаев, хотя различия со 2-й группой не были статистически достоверными ($p=0,15$). У одного пациента 2-й группы было зафиксировано однократное увеличение уровня натрия выше пороговых значений, не сопровождающегося какими-либо клиническими симптомами.

Таким образом, предложенный способ профилактики гипонатриемии позволил снизить частоту развития этого осложнения на 36,4% (95% ДИ 19,4-50,7%, $p<0,001$).

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе достигнуто повышение эффективности лечения и улучшение прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью путем стратификации риска развития гипонатриемии и оптимизации методов её профилактики.

1. Гипонатриемия явилась частым нарушением водно-электролитного баланса у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В целом её частота достигла 33,3 %, при этом у 48,5% (95% ДИ 39,9-57,1%) больных она развивалась на догоспитальном этапе, а у 51,5% (95% ДИ 42,9-60,1%) – во время лечения в отделении. Госпитальная гипонатриемия развивалась в среднем через 6 (3; 6) дней лечения. В преобладающем большинстве случаев у пациентов с декомпенсацией ХСН развивалась гипонатриемия легкой степени, в то время как частота умеренной и тяжелой гипонатриемии явилась невысокой (84,8% и 4,6% соответственно). К моменту выписки спонтанная нормализация уровня натрия происходила лишь у 7,8% больных, у 25% пациентов, напротив, наблюдалось прогрессирование гипонатриемии.

2. Наибольшая частота развития гипонатриемии наблюдалась у пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ (34,7% и 40,8% соответственно). Несколько ниже её распространенность среди больных, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ (22,5%).

3. Наличие как догоспитальной, так и госпитальной гипонатриемии ассоциировалось с более тяжелым течением ХСН, ухудшением госпитального прогноза и удлинением сроков пребывания в стационаре. Прогрессирование имеющейся при поступлении гипонатриемии значительно повышало риск перевода в отделение интенсивной терапии и летальность (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,8-23,1).

4. В течение $24,2\pm 0,4$ месяцев наблюдения у пациентов с гипонатриемией наблюдалось более выраженное снижение ФВ ЛЖ, ухудшение клинических проявлений ХСН и качества жизни по сравнению с лицами с нормальным уровнем натрия. Длительно существующая гипонатриемия ассоциировалась со значимым ухудшением когнитивных функций. Наличие

любого типа гипонатриемии приводило к существенному увеличению риска последующих госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,63-4,22), при этом наиболее тесная взаимосвязь между снижением уровня натрия и риском последующих госпитализаций наблюдалась у лиц с догоспитальной прогрессирующей гипонатриемией (ОШ 6,49; 95% ДИ 1,57-26,8). В данной когорте больных также наблюдалось значимое возрастание смертности в отдаленном периоде наблюдения (ОШ 4,89; 95% ДИ 1,25-19,1).

5. Независимыми клинико-демографическими предикторами госпитальной гипонатриемии явились возраст старше 65 лет (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-4,2), сопутствующее ХОЗЛ (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,8-4,9) и снижение СКФ < 50 мл/мин (ОШ 4,2; 95% ДИ 2,8-11,6), ФВ ЛЖ < 45% (ОШ 4,1; 95% ДИ 3,4-9,9) и уровень натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1-7,3, все $p < 0,05$). Риск развития гипонатриемии достоверно (все $p < 0,05$) возрастал при отсутствии приема ингибиторов АПФ (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-6,8) и применении тиазидных либо тиазидоподобных диуретиков (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3-5,8) до госпитализации, резком ограничении соли в пище (ОШ 4,4; 95% ДИ 2,3-16,8) и употреблении большого количества жидкости (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2-5,9), применении гидрохлортиазида (ОШ 4,8; 95% ДИ 2,5-14,5), индапамида (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,9-12,4) либо спиронолактона в высоких дозах (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,6-9,7 и ОШ 4,5; 95% ДИ 2,2-12,8) для доз > 100 мг/сут и > 150 мг/сут соответственно) в период стационарного лечения.

6. Применение альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки и применением ингибиторов АПФ позволило снизить риск развития госпитальной гипонатриемии на 36,4% (95% ДИ 19,4-50,7%, $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, необходимо определять уровень натрия крови при поступлении в стационар и на протяжении всего периода госпитализации. В период активной диуретической терапии измерение уровня натрия следует проводить не реже одного раза в три дня.

2. Выявление любого типа гипонатриемии независимо от сроков её развития стоит расценивать как маркер ухудшения госпитального и отдаленного прогноза ХСН, при этом особенно неблагоприятным прогностическим признаком следует считать усугубление хронической гипонатриемии в период стационарного лечения.

3. При стратификации риска развития госпитальной гипонатриемии необходимо учитывать исходную клинико-демографическую характеристику пациента, медикаментозную терапию и водно-солевой режим. Высокий риск снижения уровня натрия в период стационарного лечения следует ожидать у больных старше 65 лет, лиц с сопутствующим ХОЗЛ, снижением функции почек,

ФВ ЛЖ < 45%, уровнем натрия крови при поступлении < 137 ммоль/л, а также в случае отсутствия применения ингибиторов АПФ, приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков до госпитализации, резкого ограничения поваренной соли в пище в сочетании с употреблением большого количества жидкости.

4. У больных с гипонатриемией или лиц, имеющих факторы риска её развития рекомендовано использование альтернативных схем активной диуретической терапии, предусматривающих постепенную титрацию дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов под контролем уровня электролитов крови и ограничение использования тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в совокупности с коррекцией водно-солевой нагрузки. При назначении препаратов, блокирующих РААС, у лиц с высоким риском развития гипонатриемии предпочтение следует отдавать ингибиторам АПФ.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

1. Ватутин Н.Т. Клиническая и прогностическая значимость гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Архивь внутренней медицины. – 2018. – Т.8, №5. – С. 372-381.

2. Ватутин Н.Т. Распространенность догоспитальной и госпитальной гипонатриемии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Университетская клиника. – 2018. – №4 (29). – С. 29-37.

3. Ватутин Н.Т. Предикторы развития гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т.4, № 1. – С. 18-26.

Публикации апробационного характера

4. Ватутин Н.Т. Клинико-демографические факторы риска гипонатриемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко, М.А. Христиненко // Актуальные вопросы терапии. – 2016. – № 1. – С. 27-31.

5. Загоруйко А.Н. Влияние гипонатриемии на тяжесть заболевания у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / А.Н. Загоруйко, Е.С. Котенева // Материалы 77-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», посвященного 85-летию ДонНМУ им. М. Горького. – Донецк, 2015. – С. 42.

6. Ватутин Н.Т. Взаимосвязь гипонатриемии и тяжести заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Сборник тезисов конгресса «Сердечная недостаточность». – Москва, 2015 г. –

<https://congress.ossn.ru/archive/thesis/vzaimosvyaz-giponatriemii-i-tyazhesti-zabolevaniya-u-patsientov-s-khronicheskoy-serdechnoy-nedostato>

7. Ватутин Н.Т. Гипонатриемия как фактор риска повторных госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы I Международной конференции «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности». – Донецк, 2016. – С. 293.

8. Ватутин Н.Т. Распространенность и факторы риска гипонатриемии у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы конгресса «Сердечная недостаточность - 2016». – Москва, 2016. – С. 11/225.

9. Ватутин Н.Т. Взаимосвязь гипонатриемии со структурными параметрами сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы V Конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности». – Ростов-на-Дону, 2016. – С.17-18.

10. Ватутин Н.Т. Влияние гипонатриемии на течение и прогноз заболевания пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы 17-го конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). – Сочи, 2016. – С. 54.

11. Ватутин Н.Т. Распространенность и предикторы гипонатриемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы III съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. – Ставрополь, 2016. – С. 66-67.

12. Загоруйко А.Н. Распространенность догоспитальной и внутригоспитальной гипонатриемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Материалы 78-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2016. – С. 183.

13. Ватутин Н.Т. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска гипонатриемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы конгресса «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. – С. 465.

14. Загоруйко А.Н. Активная диуретическая терапия как фактор риска развития внутригоспитальной терапии у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / А.Н. Загоруйко // Материалы конгресса «Сердечная недостаточность 2017». – Москва, 2017. С. 15-16.

15. Загоруйко А.Н. Распространенность различных типов электролитных нарушений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / А.Н. Загоруйко // Материалы 79-го медтцтнского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2015. – С. 281-282.

16. Ватутин Н.Т. Влияние коморбидной патологии на риск развития гипонатриемии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т.

Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать.....болезнь», Университетская клиника. – Приложение. – Донецк, 2017. – С. 29-30.

17. Zagoruiko A. N. Hyponatremia in patients with chronic heart failure: prevalence and risk factors / A.N. Zagoruiko, N.T. Vatutin, A.N. Shevelok // Abstracts. EuroPREvent Congress Abstracts. – Slovenia, Ljubljana, 2018. – S. 73-74. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2047487318786182>

18. Zagoruiko A. Long-term prognostic value of discharge hyponatremia in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / A. Zagoruiko, N. Vatutin, A. Shevelok // European Heart Journal (Germany, Munchen). – 2018. – Vol. 39. – P. 5670. https://academic.oup.com/eurheartj/issue/39/suppl_1

19. Ватутин Н.Т. Долгосрочная прогностическая значимость гипонатриемии у больных хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка / Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк, А.Н. Загоруйко // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2018 (с международным участием). – Москва, 2018. – С. 880.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление;

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;

ДИ – доверительный интервал;

ИМ – инфаркт миокарда;

ЛЖ – левый желудочек;

ОШ – отношение шансов;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

СН – сердечная недостаточность;

ФВ – фракция выброса;

ФК – функциональный класс;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ШОКС – шкала оценки клинического состояния;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭхоКГ – эхокардиография.

Подписано в печать 26.12. 2019 г.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Формат 60 × 90/16
Усл. печ. л. 1,0. Заказ № 216. Тираж 100 экз.
Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: [print@ doc.dn.ua](mailto:print@doc.dn.ua)