

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Драгомирецкая Н. А. *, Подзолков В. И., Толмачева А. В., Шведов И. И., Ветлужская М. В., Чистякова В. Д.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Оценить диагностическую и прогностическую роль индекса MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В проспективное исследование включено 182 пациента (92 мужчины и 90 женщин), средний возраст $72,3 \pm 12,1$ лет, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с клинической картиной ХСН II-IV ФК и подписавших информированное согласие. Всем больным проведено стандартное обследование с определением N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и расчетом индекса MELD-XI = $5,11 (\ln [\text{общий билирубин, мг/дл}]) + 11,76 (\ln [\text{креатинин, мг/дл}]) + 9,44$. В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин в течение 36 ± 3 мес.

Результаты. На основании медианы MELD-XI выделены 2 группы больных – с высокими значениями индекса MELD-XI $> 11,4$ баллов ($n=85$ (47%)) и низкими – MELD-XI $< 11,4$ баллов ($n=97$ (53%)). Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, коморбидным состояниям, основным классам получаемой медикаментозной терапии. Больные с высоким баллом MELD-XI отличались более тяжелым течением ХСН IIБ-III стадий и низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (42,5 [37; 50]% против 52 [40; 60], $p=0,0005$). Смерть от всех причин за 36 мес наблюдения составила 39,6%. У пациентов, достигших конечной точки, независимо от исходной ФВ ЛЖ, значения MELD-XI были значимо выше (12,2 [9,7; 15,2] баллов) по сравнению с выжившими (10,6 [8,2; 12,8] баллов ($p<0,001$)). По данным ROC-анализа пороговое значение MELD-XI высокого риска летального исхода составило 11,4 балла (чувствительность 62,73%, специфичность 59,15% (AUC 0,634; $p=0,03$)). На основании регрессионного анализа установлено, что наряду с ФВ ЛЖ $< 40\%$, значениями NT-proBNP и внебольничной пневмонией на момент включения в исследование, значения индекса MELD-XI $> 11,4$ баллов повышают риск наступления летального исхода в 2,3 раза (отношение шансов (ОШ): 2,345, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,274-4,315, $p=0,006$) и являются независимыми значимыми предикторами неблагоприятного прогноза. Каждое последующее увеличение MELD-XI на 1 балл повышает шансы летального исхода в 1,157 раза (ОШ: 1,157, 95% ДИ: 1,0616-1,261, $p<0,01$).

Заключение. Шкала MELD-XI является простым и надежным методом диагностики полиорганной дисфункции у пациентов с ХСН. Индекс MELD-XI $> 11,4$ балла является предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза у госпитализированных пациентов с ХСН.

Ключевые слова: MELD-XI, хроническая сердечная недостаточность, прогноз, полиорганная дисфункция, кардио-гепаторенальный синдром.



Для цитирования: Драгомирецкая Н. А., Подзолков В. И., Толмачева А. В., Шведов И. И., Ветлужская М. В., Чистякова В. Д. Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):174-182. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3042. EDN DRPREC

Clinical and prognostic value of the MELD-XI score in hospitalized patients with chronic heart failure

Dragomiretskaya N. A. *, Podzolkov V. I., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Vetluzhskaya M. V., Chistyakova V. D.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To evaluate the diagnostic and prognostic role of the MELD-XI index (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR) in hospitalized patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The prospective study included 182 patients (92 men and 90 women), age 72.3 ± 12.1 years, hospitalized at Clinical Hospital No. 4 of the First Moscow State Medical University with the CHF class II-IV. All patients signed the informed consent and underwent a standard examination with determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and calculation of the MELD-XI index = $5.11 (\ln [\text{total bilirubin, mg/dl}]) + 11.76 (\ln [\text{creatinine, mg/dl}]) + 9.44$. The primary endpoint was death from all causes within 36 ± 3 months.

Results. Based on the median MELD-XI index, 2 groups of patients were identified – high MELD-XI index > 11.4 points ($n=85$ (47%)) and low – MELD-XI < 11.4 points ($n=97$ (53%)). Patients in the groups were comparable in age, comorbid diseases, and main classes of drug therapy received. Patients with a high MELD-XI index were characterized by a more severe course of stage IIB-III CHF and low left ventricular ejection fraction (LVEF) (42.5 [37; 50]% vs 52 [40; 60], $p=0.0005$). All-causes death over 3 years of follow-up was 39.6%. In patients who reached the end point, regardless of their initial LVEF, MELD-XI index values were significantly higher (12.2 [9.7; 15.2] points) compared to survivors (10.6 [8.2; 12.8] points ($p<0.001$)). According to ROC analysis, the threshold value of the MELD-XI index for high risk of death was 11.4 points (sensitivity 62.73%, specificity 59.15% (AUC 0.634; $p=0.03$)). Regression analysis showed that MELD-XI index values > 11.4 points increase the risk of death by 2.3 times (odds ratio (OR): 2.345, 95% confidence interval (CI): 1.274-4.315, $p=0.006$) and are independent significant predictors of poor prognosis, along with LVEF $< 40\%$, NT-proBNP level and community-acquired pneumonia. Each subsequent 1-point increase in MELD-XI score increases the odds of death by 1.157 times (OR: 1.157, 95% CI: 1.0616-1.261, $p<0.01$).

Conclusion. The MELD-XI score is a simple and reliable method for diagnosing multiple organ dysfunction in patients with CHF. MELD-XI index > 11.4 points is a predictor of poor long-term prognosis in hospitalized patients with CHF.

Keywords: MELD-XI, chronic heart failure, prognosis, multiple organ dysfunction, cardio-hepatorenal syndrome.

For citation: Dragomiretskaya N. A., Podzolkov V. I., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Vetluzhskaya M. V., Chistyakova V. D. Clinical and prognostic value of the MELD-XI score in hospitalized patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):174-182. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3042. EDN DRPREC

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

Received/Поступила: 01.04.2024

Review received/Рецензия получена: 04.04.2024

Accepted/Принята в печать: 23.04.2024

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром, являющийся осложнением различных заболеваний сердца. Типичное проявление терминальной стадии ХСН — развитие полиорганной дисфункции, которая может иметь разнобразное происхождение [1]. При ХСН, традиционно рассматриваемой как болезнь людей пожилого возраста, наблюдается увеличение количества независимых заболеваний у одного пациента, что закономерно приводит к появлению у него клинических и лабораторных признаков патологии различных органов в рамках коморбидности [1, 2].

При этом основным механизмом развития полиорганной дисфункции у больных ХСН служат глобальные нарушения кровообращения, что позволяет рассматривать ее как вторичную по отношению к ХСН [2]. Патогенез органных нарушений у больных ХСН сложен и включает целый ряд системных и локальных гемодинамических нарушений, дисбаланс нейрогуморальных систем, эндотелиальную дисфункцию, активацию воспалительных реакций, окислительный стресс и другие механизмы [3, 4]. Традиционно большое внимание у пациентов с ХСН уделяется состоянию почек и печени, а их структурно-функциональные нарушения описываются в рамках кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов [5, 6].

В связи с тем, что механизмы поражения различных внутренних органов при ХСН в значительной степени стереотипны и приводят к сходным морфологическим изменениям в виде микроциркуляторной дисфункции, воспаления и тканевого фиброза, ожидаемым является параллельное развитие у пациентов дисфункции как печени, так и почек.

Выявление взаимосвязей между лабораторными показателями почечной и печеночной дисфункции и исходами у больных с ХСН послужило основой для разработки непрямых методов скрининговой оценки морфофункционального состояния органов и создания прогностических шкал. Одной из них является шкала MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR), в формуле расчета которой используются значения креатинина и общего билирубина —

наиболее частых суррогатных маркеров кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов [7].

Недавними исследованиями было показано, что шкала MELD-XI является предиктором краткосрочного неблагоприятного прогноза у пациентов с острой сердечной недостаточностью, кандидатов на ресинхронизирующую терапию и трансплантацию сердца [8-10]. Однако до настоящего времени получено недостаточно доказательств связи шкалы MELD-XI с долгосрочными исходами ХСН в популяции госпитализированных пациентов. Согласно результатам единственного крупного исследования (n=400) по оценке влияния MELD-XI на прогноз больных ХСН, повышение балла по MELD-XI является значимым самостоятельным предиктором смертности от всех причин в течение 3 лет (отношение рисков [ОР] 3,19, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,11-4,82, p<0,001) [11]. Аналогичных исследований в популяции отечественных пациентов до настоящего времени проведено не было, что и определило цель нашего исследования: оценить диагностическую и прогностическую роль шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с ХСН.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование включались пациенты, госпитализированные в терапевтическую клинику Университетской клинической больницы №4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с симптомами ХСН в период с марта 2018 г. по декабрь 2019 г.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст не менее 18 лет, диагноз ХСН, установленный в соответствии с действующими клиническими рекомендациями не менее 6 мес назад, концентрация N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) на момент включения >125 пг/мл [1]. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, наличие тяжелой сочетанной патологии — злокачественных новообразований, известных тяжелых заболеваний почек (часто рецидивирующий хронический пи-

елонефрит, хронический и острый гломерулонефрит, множественные кисты почек, перенесенные операции на почках, а также тяжелая почечная дисфункция любой этиологии со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м²), тяжелых заболеваний печени и желчевыводящих путей, анемии средней и тяжелой степени, острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда с/без подъема ST-сегмента) и острого нарушения мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес., беременность и период лактации, а также отсутствие лабораторных анализов, содержащих значения общего билирубина и креатинина сыворотки в первые сутки госпитализации.

Исследование было выполнено в соответствии со всеми стандартами, установленными Хельсинкской декларацией и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Было получено одобрение локального этического комитета при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ. Все участники были проинформированы и дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проведено стандартное общеклиническое обследование в рамках действующих клинических рекомендаций. Анализы крови проводились на базе межклинической биохимической лаборатории и клинико-диагностической лаборатории УКБ №4 ФГАОУ ВО Сеченовского Университета. Нормы показателей оценивались по референсным значениям, указываемым лабораторией. Оценка застоя в печени проводилась ультразвуковым методом с использованием модифицированного протокола VExUS [12].

Для расчета MELD-XI использовалась формула: $MELD-XI = 5,11 (\ln [\text{общий билирубин, мг/дл}]) + 11,76 (\ln [\text{креатинин, мг/дл}]) + 9,44 [7]$.

В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин. Продолжительность наблюдения составила 36 ± 3 мес.

Наблюдение пациентов после выписки осуществлялось по телефону, повторным госпитализациям в стационар, данным электронных медицинских амбулаторных карт в ЕМИАС.

Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. Для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 1-й и 3-й квартили — Me [$Q1$; $Q3$]. Значимость различий оценивали с помощью t -критерия, значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. В качестве конечной точки оценивалась смерть от всех причин. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовался logrank test. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки применялся одно-

факторный и многофакторный регрессионный логистический анализ.

Результаты

Первоначально были проанализированы данные 222 пациентов, из которых 40 человек в последующем были исключены из анализа: 16 пациентов — в связи с выявлением у них критериев исключения, 24 — в связи с отсутствием сведений о их состоянии на этапе проспективного наблюдения. Таким образом, в исследование вошли 182 пациента (92 мужчины, 90 женщин), страдающих ХСН II-IV ФК NYHA. У 117 пациентов основной причиной госпитализации явились симптомы и признаки декомпенсации ХСН, а у 65 — другие состояния, ассоциированные с ХСН, в т.ч. неконтролируемое течение гипертонической болезни, нарушения ритма сердца, пневмония и др.

Медиана MELD-XI в обследуемой когорте пациентов с ХСН составила 11,4 [8,67; 13,78] баллов. По аналогии с дизайном ранее проведенных исследований, именно такое значение было использовано в качестве порогового для постановки диагноза кардио-гепаторенального синдрома и отнесения данных пациентов к категории потенциально высокого риска неблагоприятного исхода. Повышенные значения MELD-XI отмечены у 85 (46,7%) пациентов. Было отмечено также, что значения MELD-XI у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (9,44 [7,1; 11,7] балла) было значительно ниже, чем у пациентов ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (12,2 [9,8; 14,8] баллов, $p=0,002$) и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (13,1 [10,5; 16,3] баллов, $p=0,0001$). Различия показателей MELD-XI у пациентов ХСН с умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ не были значимыми ($p>0,05$).

На основании значений MELD-XI относительно медианы были выделены 2 группы больных — с высокими и низкими значениями по шкале MELD-XI, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Пациенты с высоким и низким баллом MELD-XI были сопоставимы по возрасту, кардиальным и некардиальным коморбидным состояниям, которые могли повлиять на лабораторные показатели, входящие в уравнение для расчета MELD-XI. Отсутствовали различия по основным классам получаемой медикаментозной терапии. При этом имелись различия по гендерному составу — в группе с высоким баллом MELD-XI преобладали мужчины, в то время как в группе с низкими значениями шкалы MELD-XI было более 60% женщин ($p=0,001$).

Пациенты с высокими значениями MELD-XI характеризовались более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН. В то время как около 50% пациентов с низким баллом MELD-XI имели признаки ХСН I-IIA стадии, у 77,3% пациентов с высокими

баллами MELD-XI была диагностирована ХСН IIБ-III стадии по Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко. Также у больных с MELD-XI >11,4 балла значимо чаще выявлялись клинические и инструментальные признаки асцита и анasarки ($p<0,028$). В связи с более выраженными признаками задержки жидкости группа с высоким баллом MELD-XI характеризовалась

большей частотой использования петлевых диуретиков. Показательно, что различий функциональной активности пациентов по ФК NYHA в группах с высокими и низкими значениями шкалы выявлено не было.

Наряду с наличием большого количества различий лабораторных показателей между группами па-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с высокими и низкими значениями MELD-XI

Параметр	MELD-XI >11,4 баллов n=85	MELD-XI <11,4 баллов n=97	p
Возраст (лет), $M\pm\sigma$	72,3 $\pm$ 11,2	73,1 $\pm$ 11,1	0,605
Пол: М/Ж, n (%)	54 (63,5) / 31 (36,5)	38 (39,2) / 59 (60,8)	0,001
ИМТ, кг/м ²	29,1 [25,8; 34,7]	31,5 [26,6; 36,3]	0,246
ФВ ЛЖ, %	42 [37; 50]	52 [40; 60]	0,0003
ХСНсФВ, n (%)	22 (25,9)	51 (52,6)	0,010
ХСНунФВ, n (%)	26 (30,6)	16 (19,6)	
ХСНнФВ, n (%)	37 (43,5)	27 (27,8)	
ФК NYHA, n (%)			0,196
II	8 (9,4)	19 (19,6)	
III	52 (61,2)	62 (64)	
IV	19 (22,4)	16 (16,4)	
Стадии по Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко, n (%)			0,003
I	2 (3,3)	2 (1,1)	
IIА	17 (19,4)	43 (47,1)	
IIБ	55 (65,6)	47 (47,1)	
III	10 (11,7)	5 (4,7)	
Асцит, n (%)	18 (15,0)	5 (5,3)	0,0025
Анасарка, n (%)	12 (13,9)	4 (4,2)	0,028
ГБ, n (%)	79 (92,9)	94 (96,8)	0,267
ОИМ в анамнезе, n (%)	41 (48,2)	53 (55,6)	0,308
НРС, n (%), в т.ч.	65 (76,5)	56 (58,2)	0,009
Пароксизмальная ФП	24 (28,2)	19 (19,6)	0,141
Постоянная ФП	36 (42,4)	22 (22,7)	0,028
СД 2 типа, n (%)	25 (29,4)	32 (32,9)	0,848
ЖКБ, n (%)	11 (12,5)	11 (11,7)	0,896
НАЖБП, n (%)	6 (6,7)	10 (10,3)	0,362
Пневмония, n (%)	35 (41,2)	37 (38,1)	0,720
Анемия, n (%)	21 (23,9)	17 (17,9)	0,342
Индекс коморбидности Чарлсона, Ме [Q1; Q3]	11,8 [10,3; 13,4]	11,7 [10,1; 13,2]	0,739
dНПВ, мм	22 [19; 23]	20 [19; 21,25]	0,571
Гемоглобин, г/л	133 [123; 144]	138 [121; 148]	0,605
Эритроциты, $\times 10^9$ /л	4,45 [4,2; 4,9]	4,7 [4,3; 4,9]	0,085
Азот мочевины, ммоль/л	8,6 [7,1; 11,9]	7,15 [5,7; 8,9]	0,001
Креатинин, мкмоль/л	118,3 [107,8; 139,9]	94,7 [86; 108,7]	<0,001
СКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73 м ²	46,4 [36,9; 56,8]	57,3 [47,5; 70,6]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,3; 7,1]	6,1 [5,5; 7,7]	0,306
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [6,1; 8]	6,5 [5,9; 7,5]	0,693
Общий холестерин, ммоль/л	3,97 [3,3; 5]	5,01 [3,97; 5,9]	<0,001
ЛВП, ммоль/л	1,16 [0,88; 1,45]	1,32 [1,1; 1,65]	0,048
ЛНП, ммоль/л	2,35 [1,8; 2,9]	2,89 [1,85; 3,6]	0,049
ЛОНП, ммоль/л	0,52 [0,4; 0,8]	0,63 [0,42; 0,88]	0,349
Триглицериды, ммоль/л	1,07 [0,87; 1,78]	1,35 [0,93; 1,96]	0,058
МНО	1,14 [0,97; 1,47]	1,01 [0,94; 1,16]	0,008
ПТИ, сек	67,4 [47,1; 88,3]	87,6 [69,5; 107,8]	0,002
NT-proBNP, пг/мл	660 [346; 2173]	520 [223; 1270]	0,118
MELD-XI, баллы	13,5 [12,4; 15,9]	8,7 [7,1; 10,1]	<0,001
Терапия, получаемая на момент включения в исследование иАПФ, n (%)	32 (37,6)	49 (50,5)	0,218
БРА, n (%)	40 (47,0)	32 (32,9)	0,189
БАБ, n (%)	62 (72,9)	56 (57,7)	0,090

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ХСН с высокими и низкими значениями MELD-XI (продолжение)

Параметр	MELD-XI >11,4 баллов n=85	MELD-XI <11,4 баллов n=97	p
АМКР, n (%)	53 (62,4)	48 (49,4)	0,115
Петлевые диуретики, n (%)	71 (83,5)	62 (63,6)	0,040
ТД, n (%)	9 (10,6)	13 (13,4)	0,876
иНГКТ-2, n (%)	23 (27,0)	30 (30,9)	0,714
Дигоксин, n (%)	18 (21,2)	20 (20,6)	0,815
Статины, n (%)	29 (34,1)	35 (36,0)	0,654
Амиодарон, n (%)	11 (12,9)	15 (15,5)	0,762
Соталол, n (%)	5 (5,9)	12 (12,3)	0,256
Антиагреганты, n (%)	32 (37,6)	49 (50,5)	0,188
ПОАК, n (%)	44 (51,7)	35 (36,1)	0,208
БКК, n (%)	12 (14,1)	22 (22,6)	0,233

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ГБ – гипертоническая болезнь, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, НРС – нарушения ритма сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ПТИ – протромбиновый индекс, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СД – сахарный диабет, ТД – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСнсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП – фибрилляция предсердий, dНПВ – диаметр нижней полой вены

Таблица 2. Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров пациентов с ХСН с высокими и низкими значениями MELD-XI

Параметр	Пациенты с MELD-XI >11,4 n=85	Пациенты с MELD-XI <11,4 n=97	p
ФВ ЛЖ, %	42,5 [37; 50]	52 [40; 60]	<0,001
ФВ ПЖ, %	58,5 [52; 64]	62 [57; 67]	0,263
КДО, мл	108 [85; 116]	98,6 [82,2; 138]	0,290
КСО, мл	49 [41; 85,5]	42 [35; 64,5]	0,148
ПЗР ЛП, мм	42 [40; 46]	38 [36; 41,5]	0,047
Объем полости ЛП, мл	89 [69; 103]	71 [67,5; 79,5]	0,029
СДЛА, мм рт.ст.	39 [25; 49,9]	30 [21; 44]	0,020
dНПВ, мм	22 [19; 23]	20 [19; 21,25]	0,571

ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия, dНПВ – диаметр нижней полой вены, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем. Данные представлены как Ме [Q1; Q3]

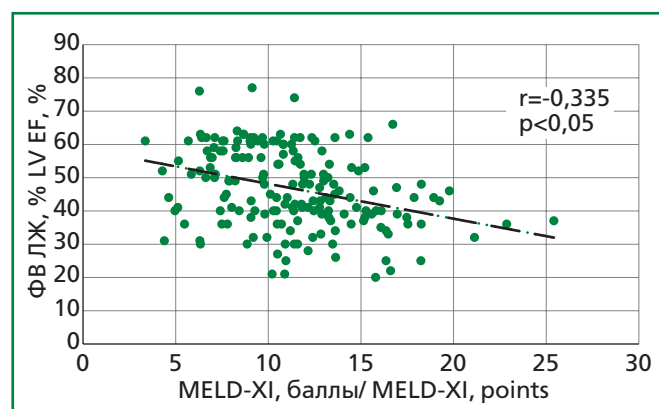


Рисунок 1. Корреляция ФВ ЛЖ и MELD-XI в общей когорте пациентов с ХСН

циентов, преимущественно отражающих печеночные и почечные функциональные расстройства (см. табл. 1), у больных с высокими показателями шка-

лы MELD-XI по данным эхокардиографии отмечались более значимые признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца (табл. 2).

Признаки ремоделирования левых камер сердца у больных с MELD-XI >11,4 балла выражались значительно более низкими показателями ФВ ЛЖ и большими размерами левого предсердия ($p<0,05$), являющимися косвенными признаками тяжелой диастолической дисфункции ЛЖ. Также в группе пациентов с высокими значениями шкалы MELD-XI наблюдались признаки более выраженной легочной гипертензии ($p=0,02$), при отсутствии существенных различий в систолических и диастолических объемах ЛЖ и ФВ ПЖ. По данным модифицированного протокола ультразвуковой оценки застоя в печени VExUS диаметр нижней полой вены в группе с высокими значениями MELD-XI был несколько больше, чем у больных с низкими баллами, однако различия не достигали уровня значимости ($p>0,05$).

Таблица 3. Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска повышения индекса MELD-XI у больных с ХСН

Факторы риска	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	1,001	0,975-1,03	0,916	-		
Мужской пол	2,705	1,483-4,933	0,001	2,18	1,125-4,22	0,021
ИМТ >35 кг/м ²	0,967	0,929-1,01	0,093	-		
СД 2 типа	0,838	0,443-1,58	0,585	-		
Стадии ХСН по Н. Д. Стражеско – В. Х. Василенко	2,224	1,358-3,64	0,001	1,961	1,169-3,29	0,011
ФК NYHA	1,537	0,952-2,48	0,078	-		
ФВ ЛЖ <40%	1,048	1,02-1,077	<0,001	1,03	1-1,06	0,054
СДЛА >35 мм рт.ст.	1,019	1,002-1,037	0,029	-		

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA – функциональный класс по классификации New York Heart Association

Корреляционный анализ показал наличие значимых отрицательных связей умеренной силы между значениями MELD-XI и величиной ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН (рис. 1). Выявленные корреляции прослеживались лишь в подгруппе пациентов с высокими показателями MELD-XI ($r=-0,29$, $p<0,05$). У больных со значениями шкалы MELD-XI <11,4 балла сила связи не достигала уровня значимости ($r=-0,19$, $p>0,05$).

Рассматривая MELD-XI как интегральный показатель печеночно-почечной дисфункции у больных ХСН, отражающий функциональные резервы обоих органов, нельзя не учитывать тот факт, что при его расчете используются лабораторные данные, зависящие от целого ряда клиничко-анамнестических факторов. С целью определения влияния различных клиничко-антропометрических, функциональных и лабораторных показателей на повышение MELD-XI у больных с ХСН был проведен одно- и многофакторный регрессионный анализ. По результатам однофакторного регрессионного анализа основными независимыми значимыми факторами повышения MELD-XI являются признаки тяжелого течения ХСН в виде IIБ-III стадий ХСН по Н. Д. Стражеско – В. Х. Василенко, но не ФК NYHA, а также эхокардиографические признаки ремоделирования левых и правых отделов сердца: ФВ ЛЖ <40% и легочная гипертензия, которые в дальнейшем были включены в многофакторный регрессионный анализ (табл. 3).

На основании многофакторного регрессионного анализа с применением алгоритма машинного обучения была построена модель логистической регрессии, включающая переменные, показавшие наиболее значимый вклад в развитие изучаемого исхода, которая описывается формулой:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,0363 - 0,0288 * X_{\text{ФВ ЛЖ}} + 0,6736 * X_{\text{Стадия ХСН}} + 0,7791 * X_{\text{пол}}$$

где p – риск выявления значений шкалы MELD-XI >11,4 балла,

ФВ ЛЖ – абсолютные значения ФВ ЛЖ, %, стадия ХСН выражалась числовыми значениями, присвоенными категориальным переменным: I стадия – 1, IIА – 2, IIБ – 3, III – 4

пол – мужской пол = 1, женский пол = 0

Риски повышенных значений шкалы MELD-XI, соответствующие полиорганной печеночно-почечной дисфункции, увеличивались у лиц мужского пола и были обратно пропорциональны величине ФВ ЛЖ. Также отмечено закономерное увеличение риска развития полиорганной дисфункции по мере возрастания стадии ХСН.

За 3-летний период наблюдения зарегистрировано 72 (39,6%) случая смерти от всех причин, из которых 31 случай смерти (43%) от сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ данных показал, что у пациентов, достигших первичной конечной точки, независимо от их исходной ФВ ЛЖ, значения MELD-XI были значимо выше (12,2 [9,7;15,2] баллов) по сравнению с выжившими (10,6 [8,2;12,8] баллов ($p<0,001$)).

Для определения порогового значения MELD-XI в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН был проведен ROC-анализ (рис. 2). Пороговым значением MELD-XI, выше которого прогнозировался летальный исход у больных ХСН с любым показателем ФВ ЛЖ, явилось значение 11,41 балла с чувствительностью 62,73% и специфичностью 59,15% (AUC 0,634; $p=0,03$), что совпадало с медианными значениями MELD-XI в изучаемой когорте больных с ХСН.

Для определения влияния значений шкалы MELD-XI на отдаленный прогноз был проведен анализ кривых Каплана-Мейера, который показал, что трехлетняя выживаемость в группе пациентов при значениях шкалы MELD-XI >11,4 балла составила 50,6%, а при MELD-XI <11,4 балла – 69,1% ($p=0,015$) (рис. 3).

На основании однофакторного регрессионного анализа установлено, что наряду с ФВ ЛЖ <40%, уровнем NT-proBNP и внебольничной пневмонией на момент включения в исследование, высокие зна-

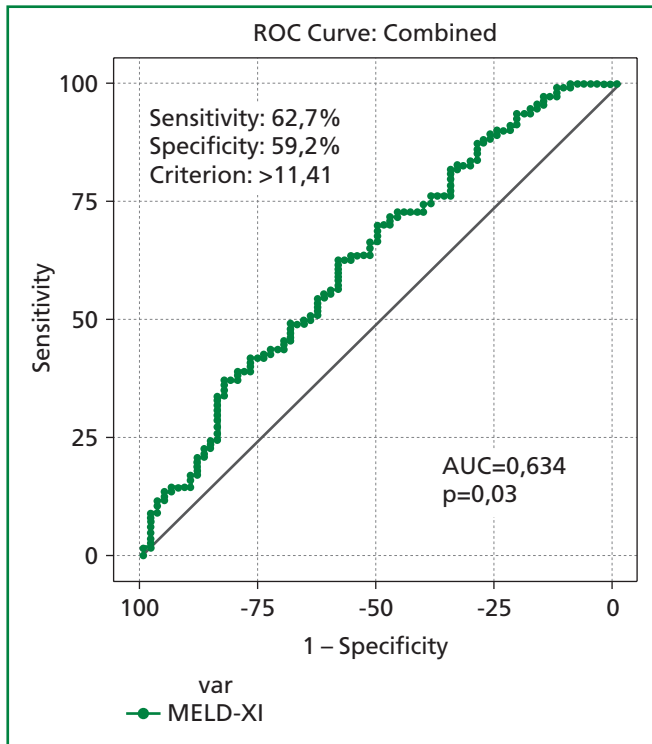


Рисунок 2. ROC-анализ определения порогового значения индекса MELD-XI в оценке риска неблагоприятного исхода у больных с ХСН

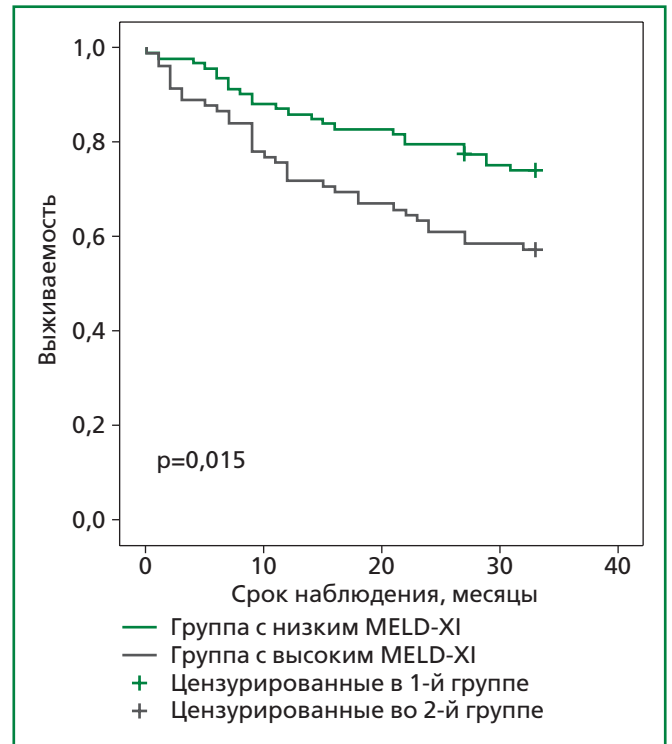


Рисунок 3. Кривые выживаемости Каплана-Мейера пациентов ХСН с высокими и низкими значениями шкалы MELD-XI (для оценки различий использовался logrank test)

Таблица 4. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска развития летального исхода больных ХСН

Факторы риска	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,024	0,999-1,049	0,060
Мужской пол	0,953	0,58-1,563	0,850
ФВ ЛЖ <40%	2,451	1,478-4,064	0,001
Внебольничная пневмония	2,398	1,451-3,962	0,001
MELD-XI > 11,4 балла	2,345	1,274; 4,315	0,006
NT-proBNP	1,0004	1,0002-1,0005	<0,001

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, MELD-XI – Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

чения MELD-XI являются независимыми значимыми предикторами неблагоприятного прогноза у госпитализированных больных ХСН (табл. 4). Влияния других факторов на показатели смертности выявлено не было.

Методом однофакторной логистической регрессии было показано, что при значениях MELD-XI >11,41 баллов риск наступления летального исхода увеличивался в 2,3 раза. При этом, независимо от исходного значения, каждое последующее увеличение значения на 1 балл повышало шансы летального исхода в 1,157 раза (отношение шансов 1,157, 95% доверительный интервал 1,0616-1,261, $p=0,007$).

Таким образом, значения шкалы MELD-XI >11,4 балла являются надежными предикторами леталь-

ного исхода, независимыми от величины ФВ, пола и возраста госпитализированных пациентов с ХСН.

Обсуждение

Нарушения функции печени и почек является частым осложнением у пациентов с ХСН и ухудшают ее клиническое течение [13-15]. Хорошо известно, что снижение насосной функции сердца приводит к гипоперфузии внутренних органов, что сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации и задержкой жидкости с развитием отечного синдрома [16]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством повышения уровня ангиотензина II и альдостерона приводит

к задержке воды и натрия и оказывает прямое повреждающее действие на клетки почечных канальцев, кардиомиоциты, гепатоциты, способствуя клеточной гипертрофии, апоптозу и фиброзу. Высвобождение других биологически активных веществ, в том числе катехоламинов, эндотелина, галектина-3, молекулы почечного повреждения-1, аргинин-вазопрессина и пр., усиливает микроциркуляторные нарушения, приводит к ишемии и повреждению гепатоцитов, а также клубочков и канальцев почек [17, 18]. Описанные нарушения являются патофизиологической основой развития кардио-гепаторенального синдрома.

Согласно полученным нами данным, медианное значение MELD-XI в когорте госпитализированных пациентов с ХСН составило 11,4 балла, что превышало показатели, полученных в ранее проведенных работах [11, 19]. Так в исследовании R. Konno и соавт. в когорте взрослых пациентов с врожденным пороком сердца в качестве фактора неблагоприятного прогноза использовались значения $>10,4$ балла [19]. Однако пациенты в этом исследовании были значимо моложе (средний возраст составил 31 год) и отличались меньшим бременем кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний. В исследовании Z. Lin и соавт., при сопоставимом с нашим возрастным составом участников, в качестве точки отсечения использовалось значение MELD-XI $>9,44$ балла [11]. Лишь работе B. Szyguła-Jurkiewicz и соавт., оценивающей прогностическую роль MELD-XI у кандидатов на трансплантацию сердца, значения модели конечных стадий заболевания печени были выше по сравнению с нашим исследованием и составили 13 баллов [13], что, вероятно, обусловлено более тяжелым контингентом больных. Приблизженные к полученным нами данным медианные значения MELD-XI = 11,3 балла описаны в японском исследовании T. Noda и соавт., в котором авторы доказывают наличие взаимосвязей почечно-печеночной дисфункции не только с риском неблагоприятных исходов, но и с выраженностью такого типичного для ХСН симптома, как слабость [14].

Согласно результатам проведенного нами одно- и многофакторного регрессионного анализа, наряду с мужским полом, основными факторами, приводящими к повышению MELD-XI, являются признаки тяжелой ХСН в виде IIБ-III стадий и снижение ФВ ЛЖ. Влияния получаемой пациентами терапии выявлено не было.

Хорошо известно, что развитие структурно-функциональных нарушений внутренних органов является характерным для III (дистрофической) стадии ХСН по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко [1], однако полученные нами результаты позволяют говорить о возможности выявления признаков полиорганной дисфункции у больных со IIБ и даже IIА стадией ХСН. Следует понимать, что для коморбидных пациентов ХСН с предсуществующей печеночной и, особенно, почечной дисфункцией, обуслов-

ленной гипертонической болезнью (гипертоническая нефропатия) и/или сахарным диабетом (диабетическая нефропатия и гепатопатия), ожидаемым является завышение значений шкалы MELD-XI, не связанных с тяжестью собственно ХСН. В нашей работе отсутствие значимых различий по частоте заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также сопоставимые уровни гликированного гемоглобина в группах с высокими и низкими баллами шкалы MELD-XI позволили минимизировать влияние сахарного диабета и первичной печеночной дисфункции на данный показатель. В связи с тем, что в клинической практике большинство пациентов, страдающих ХСН, как правило, имеют сочетанную природу полиорганной дисфункции, обусловленную как этиологическими факторами ХСН в виде артериальной гипертензии, ИБС, ожирения и сахарного диабета, так и самой ХСН, мы намеренно избежали попытки искусственного исключения из анализа тех или иных реально существующих клинических фактов с целью сохранения практической значимости исследования.

Таким образом, в нашем исследовании шкала MELD-XI зарекомендовала себя как простой инструмент диагностики печеночно-почечной дисфункции различной этиологии у больных с ХСН, который не требует проведения дополнительных диагностических методик и может широко использоваться в рутинной клинической практике.

Проспективная часть работы доказывает применимость шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с ХСН в оценке долгосрочного прогноза. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования Z. Lin и соавт., за исключением более высоких показателей общей смертности в нашей когорте — 39,6% против 24,3% [11]. Это может быть связано с тем, что проспективный этап нашего исследования пришелся на период пандемии новой коронавирусной инфекции, что не могло не отразиться на величине и структуре смертности пациентов изучаемой когорты. Действительно, нами наблюдалось преобладание некардиальных причин смертности — 41 случай (57%) над кардиальными — 31 (43%) наблюдений; у 86% больных причинами некардиальной смерти были события, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией.

Высокая прогностическая значимость шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов позволяет использовать ее в качестве инструмента оценки риска неблагоприятного отдаленного прогноза. Важным результатом работы явились доказательства неблагоприятного влияния динамики MELD-XI на прогноз больных ХСН в виде увеличения шансов летального исхода в 1,157 раза при каждом последующем увеличении значения на 1 балл.

Ограничения исследования: одноцентровой характер, небольшое количество наблюдений. В исследовании рассматривалась связь между исходным значением шкалы MELD-XI и показателями смер-

ности у госпитализированных пациентов с ХСН и не изучались результаты у пациентов с улучшенным или ухудшенным показателем MELD-XI.

Заключение

Шкала MELD-XI является простым и надежным методом диагностики полиорганной дисфункции у госпитализированных пациентов. Повышенный балл MELD-XI связан с неблагоприятным отдаленным

прогнозом у госпитализированных пациентов с ХСН и, вероятно, указывает на сниженный функциональный резерв печени и почек.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Сеченовского Университета.

Funding: The study was performed with the support of Sechenov University.

References / Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Chan DZL, Kerr AJ, Doughty RN. Temporal trends in the burden of heart failure. Intern Med J. 2021;51(8):1212-8. DOI:10.1111/imj.15253.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1324-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.014.
- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 2019; 33(2):363-82. DOI:10.1111/jvim.15454.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(19):1527-39. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(1):5-22 (In Russ.) [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2019;9(1):5-22]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33:464-70. DOI:10.1053/jhep.2001.22172.
- Biegus J, Demissei B, Postmus D, et al. Hepatorenal dysfunction identifies high-risk patients with acute heart failure: insights from the RELAX-AHF trial. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1188-98. DOI:10.1002/ehf2.12477.
- Saito Y, Nakai T, Ikeya Y, et al. Prognostic value of the MELD-XI score in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. ESC Heart Fail. 2022; 9(2):1080-9. DOI:10.1002/ehf2.13776.
- Loforte A, Fiorentino M, Gliozzi G, et al. Heart Transplant and Hepato-Renal Dysfunction: The Model of End-Stage Liver Disease Excluding International Normalized Ratio as a Predictor of Postoperative Outcomes. Transplant Proc. 2019;51(9):2962-6. DOI:10.1016/j.transproceed.2019.07.013.
- Lin Z, Liu X, Xiao L, et al. The MELD-XI score predicts 3-year mortality in patients with chronic heart failure. Front Cardiovasc Med. 2022;9:985503. DOI:10.3389/fcvm.2022.985503.
- Kobalava ZhD, Aslanova RSh, Safarova AF, Vatsik-Gorodetskaya MV. Bedside ultrasound assessment of venous congestion by VExUS protocol in heart failure: clinical associations and prognostic value. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):341-9 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Асланова Р.Ш., Сафарова А.Ф., Вацик-Городецкая М.В. Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):341-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2921.
- Szygula-Jurkiewicz B, Nadziakiewicz P, Zakliczynski M, et al. Predictive Value of Hepatic and Renal Dysfunction Based on the Models for End-Stage Liver Disease in Patients With Heart Failure Evaluated for Heart Transplant. Transplant Proc. 2016;48(5):1756-60. DOI:10.1016/j.transproceed.2016.01.079.
- Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Prognostic impact of the coexistence of hepato-renal dysfunction and frailty in patients with heart failure. J Cardiol. 2023;81(2):215-21. DOI:10.1016/j.jjcc.2022.08.015.
- Stolbova SK, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, Podzolkov VI. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. Kardiologiya. 2020; 60(5):90-9 (In Russ.) [Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II-IV функциональных классов. Кардиология. 2020;60(5):90-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n920.
- Teplyakov AT, Kalyuzhin VV, Kalyuzhina EV, et al. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):162-78 (In Russ.) [Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. и соавт. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):162-78]. DOI:10.20538/1682-0363-2017-1-162-178.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Solovyova AE. Cardiohepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis, prognostic significance. Cardiology. 2016;12(56):1-9 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология. 2016;12(56):1-9]. DOI:10.18565/cardio.2016.12.63-71.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Galectin-3 as a Marker of Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):153-9 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-04.
- Konno R, Tatebe S, Sugimura K, et al. Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease. PLoS One. 2019;14(11):e0225403. DOI:10.1371/journal.pone.0225403.

Сведения об Авторах/About the Authors

Драгомирецкая Наталья Александровна [Natalia A. Dragomiretskaya]
eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255
Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609
Толмачева Анастасия Витальевна [Anastasia V. Tolmacheva]
eLibrary SPIN 7834-4670, ORCID 0000-0001-6319-4162

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]
eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097
Ветлужская Мария Владимировна [Maria V. Vetluzhskaya]
eLibrary SPIN 6539-8230, ORCID 0000-0001-9733-4813
Чистякова Варвара Дмитриевна [Varvara D. Chistyakova]
ORCID 0009-0007-5983-7074