

Lek. Paweł Nowinka

ZWIĄZEK MIĘDZY WARTOŚCIĄ WSPÓŁCZYNNIKA WARIANCJI ROZMIARU
KRWINKI CZERWONEJ (RDW-CV) A STOPNIEM ZAAWANSOWANIA
KLINICZNEGO SKURCZOWEJ NIEWYDOLNOŚCI SERCA U PACJENTÓW
AMBULATORYJNYCH

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Przemysław Guzik

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Poznań, 2021

Słowa kluczowe:

niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, frakcja wyrzutowa lewej komory serca, dysfunkcja skurczowa, dysfunkcja rozkurczowa, przebudowa serca, współczynnika wariancji rozmiaru krwinki czerwonej

Key words:

heart failure with reduced ejection fraction, red blood cell distribution width, left ventricle ejection fraction, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, cardiac remodelling

1.	WSTĘP	6
1.1	Niewydolność serca	6
1.1.1	Definicja i objawy niewydolności serca	6
1.1.2	Epidemiologia i przebieg niewydolności serca	6
1.1.3	Podział niewydolności serca	7
1.1.4	Etiologia niewydolności serca	8
1.1.5	Diagnostyka niewydolności serca	8
1.1.6	Rola badania echokardiograficznego w niewydolności serca	9
1.1.7	Leczenie niewydolności serca	10
1.1.8	Rokowanie pacjentów z niewydolnością serca	11
1.1.9	Krwinki czerwone	11
1.1.10	Wartość prognostyczna RDW-CV w chorobach układu krążenia	14
1.1.11	Potencjalny związek między RDW-CV a zaawansowaniem niewydolności serca	14
2.	HIPOTEZY PRACY	16
3.	CEL PRACY	17
4.	MATERIAŁY I METODY	18
4.1	Kryteria włączenia i wyłączenia chorych do badania	18
4.2	Badanie	18
4.2.1	Podmiotowe	18
4.2.2	Przedmiotowe	19
4.2.3	Przezskłatkowa echokardiografia spoczynkowa	19
4.2.4	Test 6 - minutowego marszu	20
4.2.5	Badania biochemiczne	21
4.2.6	Analiza statystyczna	21
4.3	Wyniki	23
4.3.1	Charakterystyka kliniczna wszystkich pacjentów	23
4.3.2	Charakterystyka badanych grup pacjentów z niewydolnością serca	24
5.	DYSKUSJA	30
5.1	Uszkodzenia strukturalne serca w niewydolności serca	30
5.2	Zmiany funkcji skurczowej serca	31
5.3	Zmiany funkcji rozkurczowej i wzrost ciśnienia napełniania lewej komory	33
5.4	Migotanie przedsionków w niewydolności serca	34
5.5	Test 6 - minutowego marszu w niewydolności serca	35
5.6	NT-proBNP a zaawansowanie niewydolności serca	36
5.7	Nieprawidłowa funkcja nerek a zaawansowanie niewydolności serca	36
5.8	Niedokrwistość w niewydolności serca	37
5.9	Potencjalne mechanizmy wzrostu RDW-CV u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca	37
6.	OGRANICZENIA BADANIA	39
7.	NOWATORSTWO PRACY	41
8.	PODSUMOWANIE	42
9.	WNIOSKI	45
10.	PIŚMIENNICTWO	46
12.	STRESZCZENIE	53
13.	SPIS RYSUNKÓW	57
14.	SPIS TABEL	57

WYKAZ SKRÓTÓW

- 6MWT - Test 6 - minutowego marszu (6 - minute walking test);
- 6MWT SpO₂ - Saturacja w czasie 6MWT; (Saturation during the 6 - minute walk test);
- A - Prędkość napływu późnorozkurczowego przez zastawkę mitralną (Peak A late diastolic mitral inflow velocity);
- A' - Prędkość późnorozkurczowa pierścienia mitralnego (Peak late diastolic mitral annular velocity);
- AccT - Czas przyspieszenia wyrzutu (Ejection Acceleration Time);
- ACEi - Inhibitory konwertazy angiotensyny (Angiotensin converting enzyme inhibitors);
- AF - Migotanie przedsionków (Atrial fibrillation);
- Ao PGmean - Gradient średni przez zastawkę aorty (Aortic mean transvalvular gradient);
- Ao Vmax - Prędkość maksymalna przepływu aortalnego (Aortic peak velocity);
- ARB - Blokery receptora dla angiotensyny (Angiotensin receptor antagonist);
- BMI - Wskaźnik masy ciała (Body mass index);
- BNP - Peptyd natriuretyczny typu B (Brain natriuretic peptide);
- CABG - Operacja pomostowania aortalno – wieńcowego (Coronary artery bypass grafting);
- CRT-D - Urządzenie resynchronizujące z funkcją defibrylującą (Cardiac resynchronisation therapy with defibrillating function);
- DBP - Ciśnienie rozkurczowe krwi (Diastolic blood pressure);
- dP/dt - Wskaźnik prędkość narastania ciśnienia skurczowego w LV (Rate of rise of intraventricular pressure);
- E - Prędkość napływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną (Peak E early diastolic mitral inflow velocity);
- E DecT - Napływ mitralny czas deceleracji fali E (E deceleration time);
- E' - Prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego (Peak E' early diastolic mitral annular velocity);
- eGFR - Oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (Estimated glomerular filtration rate);
- HF - Niewydolność serca (Heart failure);
- HFmrEF - Niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory (Heart failure with mid - range ejection fraction);
- HFpEF - Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (Heart failure with preserved ejection fraction);
- HFrfEF - Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (Heart failure with reduced ejection fraction);
- HR – Częstość pracy serca (Heart rate);
- ICD - Wszczepialny kardiowerter - defibrylator (Implantable cardioverter - defibrillator);
- IVT - Grubość przegrody międzykomorowej serca (Interventricular septum thickness);
- LA - Lewy przedsionek (Left atrium);
- LAAd - Pole powierzchni lewego przedsionka w rozkurczu (Left atrium diastolic area);
- LAAs - Pole powierzchni lewego przedsionka w skurczu (Left atrium systolic area);
- LAD - Wymiar lewego przedsionka (Left atrium diameter);
- LV - Lewa komora (Left ventricle);

LVEDD - Końcoworozkurczowy wymiar lewej komory (Left ventricular end diastolic diameter);

LVEF - Frakcja wyrzutowa lewej komory (Left ventricular ejection fraction);

LVESD - Końcowoskurczowy wymiar lewej komory (Left ventricular end - systolic diameter);

LVET - Czas wyrzutu z lewej komory (Left ventricular ejection time);

MBP – Średnie ciśnienie tętnicze (Mean blood pressure);

MCHC - Średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (Mean haemoglobin concentration in red blood cells);

MCV - Średnia objętość krwinki czerwonej (Mean red blood cell volume);

MDRD - Formuła do szacowania eGFR (Modification of Diet in Renal Disease);

NT-proBNP - N - końcowy fragment łańcucha propeptydu natriuretycznego typu B (N - terminal pro - brain natriuretic peptide);

NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association);

PV Vmax - Prędkość maksymalna przepływu przez zastawkę tętnicy płucnej (The maximum flow velocity through the pulmonic valve);

PWT - Grubość tylnej ściany lewej komory (Posterior wall thickness);

RAAd - Pole powierzchni prawego przedsionka w rozkurczu (Right atrium diastolic area);

RAAs - Pole powierzchni prawego przedsionka w skurczu (Right atrium systolic area);

RBC – Liczba czerwonych krwinek (Red blood cell count);

RDW - Rozpiętość rozkładu rozmiaru krwinek czerwonych (Red blood cell distribution width);

RDW - SD - Odchylenie standardowe rozpiętości rozkładu rozmiaru krwinek czerwonych (Standard deviation of red blood cell distribution width);

RDW-CV - Współczynnik wariancji rozmiaru krwinek czerwonych (Coefficient of variation red blood cell distribution width);

RV - Prawa komora (Right ventricle);

RVAd - Pole powierzchni prawej komory w rozkurczu (Right ventricle diastolic area);

RVAs - Pole powierzchni prawej komory w skurczu (Right ventricle systolic area);

RV E - Prędkość wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę trójdzielną (Peak E early diastolic tricuspid inflow velocity);

RVET - Czas wyrzutu z prawej komory (Right ventricular ejection time);

S' - Prędkość skurczowa pierścienia mitralnego (Peak systolic annular mitral velocity);

SBP - Skurczowe ciśnienie tętnicze (Systolic blood pressure);

Skala Borga – Skala subiektywnego odczuwania wysiłku (Borg Rating of Perceived Exertion Scale);

SpO2 - Saturacja, stopień wysycenia tlenem hemoglobiny (Saturation, degree of haemoglobin oxygen saturation);

TAPSE - Amplituda ruchu skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej (Tricuspid annulus plane systolic excursion);

TIA - Przemijające niedokrwienie centralnego układu nerwowego (Transient ischemic attack).

1. WSTĘP

1.1 Niewydolność serca

1.1.1 Definicja i objawy niewydolności serca

Skurczowa niewydolność serca (HF) to zespół objawów chorobowych, w którym ilość wyrzucanej krwi przez serce nie jest w stanie zaspokoić metabolicznych potrzeb tkanek i narządów. Objawy HF spowodowane są zaburzeniem budowy i/lub czynności serca, którym towarzyszą zmniejszenie rzutu serca i/lub wzrost ciśnienia napełniania lewej komory (LV) w czasie wysiłku i spoczynku [1].

Do typowych objawów HF zaliczamy duszność wysiłkową, a z czasem spoczynkową, zmęczenie, obecność trzeciego tonu serca, przepełnienie żył szyjnych, zastój w krążeniu płucnym. W przewlekłej HF obserwuje się objawy będące następstwem upośledzonej perfuzji narządowej. Spadek perfuzji nerek prowadzi do zaburzeń ich funkcji, czego wyrazem jest wzrost stężenia kreatyniny i obniżenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) [2]. Zmniejszenie przepływu krwi przez tkankę mięśniową to gorsza tolerancja wysiłku. Inne przykłady hipoperfuzji narządowej to: przewodu pokarmowego, wątroby i pogorszenie funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Następstwem upośledzonego przepływu krwi jest stopniowo nasilające się zaburzenie funkcji narządów i tkanek prowadzące do pogorszenia jakości życia i istotnego jego skrócenia [3–5].

1.1.2 Epidemiologia i przebieg niewydolności serca

W krajach rozwiniętych HF rozpoznaje się u 2% populacji ogólnej [6,7]. Według szacunków American Heart Association pomiędzy rokiem 2012 a 2030 spodziewany jest wzrost liczby pacjentów o 46%, przy czym jedną czwartą chorych z HF będą stanowić osoby powyżej 80 roku życia [8]. W Polsce HF rozpoznaje się obecnie u około 600 - 700 tysięcy pacjentów, co odpowiada miastu wielkości Poznania, Łodzi czy Wrocławia. Przebieg HF jest postępujący, stopniowo prowadzący do pogorszenia się jakości życia, obniżenia tolerancji wysiłku. W HF występują okresy zaostrzenia wymagające hospitalizacji oraz intensyfikacji lub zmiany sposobu leczenia. Pomimo postępów w leczeniu HF, wielu chorych umiera przedwcześnie [9]. Śmiertelność u leczonych pacjentów w pierwszym roku po postawieniu rozpoznania HF wynosi około 20%, a po pięciu latach choroby sięga nawet 53% [10]. Opieka nad chorym z HF generuje duże koszty dla systemu opieki zdrowotnej na całym świecie [11,12].

1.1.3 Podział niewydolności serca

Podział HF opiera się na wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). Wyróżnia się HF z obniżoną LVEF (HFrHF) $<40\%$ i z zachowaną LVEF (HFpEF) LVEF $\geq 50\%$. Wartość LVEF 40 - 49% określa się jako HF z pośrednią LVEF (HFmrEF) [13].

Tabela 1. Podział HF z uwzględnieniem wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory [13].

	LVEF	Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym
HFrHF	$<40\%$	Zawsze znaczna przebudowa ścian i jam serca Zaawansowane zaburzenia kurczliwości ścian lewej komory Zaburzenia czynności rozkurczowej
HFpEF	40 - 49%	Często przebudowa ścian i jam serca Łagodne do umiarkowanych zaburzenia kurczliwości ścian lewej komory Zaburzenia czynności rozkurczowej
HFmrEF	$\geq 50\%$	Możliwa przebudowa ścian i jam serca Łagodne lub brak zaburzenia kurczliwości ścian lewej komory Możliwa zaburzenia czynności rozkurczowej

Skróty: HFmrEF - niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową lewej komory; HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory; HFrEF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory.

Do określania aktualnego stanu pacjenta z HF wykorzystuje się symptomatyczną subiektywną skalę NYHA przypisując pacjenta do jednej z czterech klas (Tabela 2).

Tabela 2. Czynnościowa klasyfikacja HF według klas NYHA [13].

Klasa NYHA	Objawy
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, a zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, a mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca.
IV	Niemożliwość wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia duszności. Objawy HF w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie duszności wzrasta.

Skróty: NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne.

1.1.4 Etiologia niewydolności serca

HF to końcowe stadium częstych i rzadkich chorób serca lub schorzeń ogólnoustrojowych. Do częstych przyczyn HF zaliczamy: nieleczone lub nieskutecznie leczone nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, zaburzenia rytmu serca oraz wady zastawkowe serca. HF to także następstwo różnych typów kardiomiopatii, takich jak przerostowa, rozstrzeniowa czy z niescalenia LV. Przyczyną HF może być także uszkodzenie mięśnia LV w przebiegu toksycznego działania substancji chemicznych (alkohol, leki np. antracykliny). HF może pojawić się z powodu reakcji zapalnej związanej z trwającą infekcją lub ujawniającą się po przebyciu infekcji wirusami: HIV, grypy czy ostatnio SARS - CoV - 2, a także infekcji bakteryjnych i grzybiczych. Reakcja zapalna może wystąpić w mięśniu sercowym w przebiegu chorób immunologicznych np. reumatoidalnego zapalenia stawów. HF spotyka się również u pacjentów leczonych z powodu chorób spichrzeniowych (hemochromatozy, choroby Fabry'ego), chorób układowych tkanki łącznej, amyloidozy, sarkoidozy, a także chorób hormonalnych lub metabolicznych [13–16].

1.1.5 Diagnostyka niewydolności serca

Badania obrazowe odgrywają istotną rolę w diagnostyce HF oraz monitorowaniu leczenia. Podstawową metodą diagnostyczną oceniającą strukturalne i czynnościowe uszkodzenie serca ze względu na dokładność, dostępność i koszty jest echokardiografia przekłatkowa. U pacjentów ze słabą wizualizacją w badaniu echokardiograficznym można wykonać rezonans magnetyczny serca, który jest uznawany za metodę referencyjną do oceny objętości, masy oraz frakcji wyrzutowej lewej i prawej komory [13].

Obrazowanie serca jest często pierwszym elementem diagnostyki chorób leżących u podłoża HF. Za pomocą echokardiografii możemy rozpoznać wady zastawkowe serca, strukturę mięśnia LV, niedokrwienie mięśnia sercowego. Rezonans magnetyczny serca dodatkowo umożliwia obrazowanie miokardium, różnicowanie okresu zapalenia mięśnia, jego włóknienie, nacieki w przebiegu chorób spichrzeniowych (hemochromatozy, choroby Fabry'ego), chorób układowych, amyloidozy czy sarkoidozy [13].

U pacjentów z istotnym prawdopodobieństwem choroby niedokrwiennej serca wykonujemy angiografię tętnic wieńcowych oceniając zaawansowanie zmian miażdżycowych mogących być przyczyną HF. Pozytronowa tomografia emisyjna służy

do oceny żywotności mięśnia sercowego. W ocenie stanu klinicznego pacjenta z HF wykonujemy także badanie elektrokardiograficzne, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badania biochemiczne i morfologiczne krwi [13]. W schemacie diagnostycznym HF pomocne jest oznaczanie peptydu natiuretycznego typu B (BNP) lub NT - końcowego fragmentu łańcucha propeptydu natiuretycznego typu B (NT-proBNP) [13].

W monitorowaniu przebiegu HF posługujemy się badaniami obrazowymi i dodatkowymi. Echokardiografia z oceną LVEF jest badaniem, na podstawie którego kwalifikujemy pacjentów do wszczęcia kardiowertera - defibrylatora (ICD). Badania biochemiczne oznaczające wartość stężenia kreatyniny, elektrolitów, hemoglobiny pozwalają wykryć pojawiające się powikłania narządowe lub działania niepożądane leków. Także oznaczenie stężenia NT-proBNP może być pomocne przy ocenie skuteczności leczenia pacjenta [13].

1.1.6 Rola badania echokardiograficznego w niewydolności serca

Echokardiografia jest podstawowym nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym obrazowania czynnościowego i strukturalnego serca. Aktualne rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają wykonanie echokardiografii u każdego pacjenta z HF [13].

W echokardiografii przezklatkowej w projekcjach jednopłaszczyznowych możemy ocenić wymiary strukturalne serca. W projekcjach przymostkowych w osi długiej oceniamy wymiary skurczowe i rozkurczowe LV i prawej komory (RV), lewego przedsionka (LA), grubość ścian serca przegrody międzykomorowej (IVT), tylnej ściany lewej komory (PWT). Z projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej możemy określić skurczowe i rozkurczowe pole powierzchni LV, RV, LA, prawego przedsionka (RA) oraz wyliczyć objętości poszczególnych jam serca w skurczu i rozkurczu. LVEF jest parametrem określającym funkcję skurczową. Wyliczana jest jako procentowa zmiana objętości LV podczas cyklu pracy serca. Obecny podział skurczowej HF opiera się na wyniku LVEF (Tabela 1). Do rozpoznania skurczowej HF wynik LVEF musi być <50% [13].

Badanie z użyciem techniki Dopplera ciągłego, pulsacyjnego lub Dopplera tkankowego pozwala ocenić dynamiczne zmienne przepływu krwi przez ujścia żyłne i tętnicze lub ruch tkanek w trakcie cyklu pracy serca. Na podstawie parametrów uzyskanych z badania przy użyciu Dopplera możemy określić funkcję rozkurczową LV,

ocenić wartość ciśnienia w tętnicy płucnej, przezastawkowe gradienty ciśnień [17].

1.1.7 Leczenie niewydolności serca

Leczenie HF ma na celu wydłużenie życia pacjentów, poprawę jakości życia, zwiększenie wydolności oraz zmniejszenie częstości hospitalizacji. Podstawową i najważniejszą interwencją leczniczą jest farmakoterapia. Leki stosowane w leczeniu HF wymieniono w tabeli 3.

Tabela 3. Grupy leków o potwierdzonej skuteczności w leczeniu HF [13,18,19].

	Grupa leków
1.	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi)
2.	Beta - blokery
3.	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego
4.	Blokery receptora dla angiotensyny (ARB)
5.	Iwabradyna
6.	Inhibitory neprylizyny
7.	Inhibitory kotransportera sodowo - glukozowego 2
8.	Leki moczopędne

W celu zapobiegania nagłym zgonom sercowym w mechanizmie arytmicznym stosuje się urządzenia wszczepialne takie jak: ICD lub urządzenie do terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji (CRT-D) u pacjentów z utrzymującymi się objawami HF i szerokimi zespołami QRS powyżej 130 ms pomimo stosowania optymalnej terapii [13]. W leczeniu przewlekłej HF możemy zastosować leczenie zabiegowe obejmujące rewaskularyzację mięśnia sercowego w przypadku potwierdzenia jego żywotności w zakresie obszaru ukrwienia zwężonych tętnic wieńcowych, operację wad zastawkowych, leczenie farmakologiczne lub zabiegowe zaburzeń rytmu, będących podłożem dysfunkcji serca.

W ostatnich latach pojawiła się opcja mechanicznego wspomaganie krążenia pozwalająca na odciążenie lewej komory oraz utrzymanie dostatecznej perfuzji tkankowej. Urządzenia wspomagające pracę lewej komory stosuje się zarówno u pacjentów z przewlekłą jak i ostrą postacią HF. Długotrwałe wspomaganie lewej komory można zastosować w następujących sytuacjach klinicznych u pacjentów z HF: jako pomost do przeszczepienia serca, leczenie docelowe, leczenie do wyzdrowienia lub remisji, jako leczenie u kandydata do przeszczepienia serca prowadzące do poprawy stanu klinicznego np. obniżenia naczyniowego oporu płucnego [20]. U części chorych w końcowym stadium HF jedynym sposobem wydłużenia życia pozostaje przeszczep

serca [13].

1.1.8 Rokowanie pacjentów z niewydolnością serca

Jednym z ważniejszych etapów leczenia chorych z HF jest określenie ich rokowania a w konsekwencji wyodrębnienie pacjentów źle rokujących, wymagających ścisłego nadzoru w czasie leczenia i opieki.

Do czynników prognostycznych złego rokowania zaliczane są między innymi: niska LVEF, tachykardia, niedociśnienie, niski maksymalny pobór tlenu w warunkach wysiłku, częste hospitalizacje, zaawansowany wiek, uszkodzenie mięśnia sercowego o etiologii niedokrwiennej, wysokie stężenie NT-proBNP w surowicy krwi, niewydolność nerek, cukrzyca, niedokrwistość, niedobór żelaza, migotanie przedsionków, wysokie ciśnienie napełniania lewej komory, obecność trzeciego tonu serca, poszerzenie żył szyjnych, niski status socjoekonomiczny [2,13,21]. W ostatnich latach zwraca się także uwagę na wartość rokowniczą rozpiętości rozkładu rozmiaru krwinek czerwonych (RDW) [22].

1.1.9 Krwinki czerwone

Krwinki czerwone to elementy morfotyczne krwi powstające w kościach płaskich w szpiku czerwonym z wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. Mają budowę dwuwklęsłego dysku o średnicy 7 - 8 μm i zdolność zmiany kształtu podczas przepływu przez naczynia włosowate [23]. Rolą krwinek czerwonych jest dostarczanie tlenu z płuc do tkanek organizmu i dwutlenku węgla z tkanek do płuc [23]. Proces powstawania wszystkich komórek morfotycznych krwi tj. krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi nazywa się hematopoezą.

Na proces powstawania erytrocytu z komórki macierzystej szpiku ma wpływ szereg cząsteczek adhezyjnych komórek, cytokin, substancji budulcowych, takich jak żelazo, witamina B12, kwas foliowy czy obecność chorób ostrych i przewlekłych. Niedobory poszczególnych substancji, jak i obecne ostre lub przewlekłe choroby mają swoje odzwierciedlenie w budowie krwinek czerwonych ocenianych na podstawie parametrów morfologii krwi. Czas życia krążących erytrocytów wynosi około 100 - 130 dni, średnio 110 dni [24,25].

Do oceny układu czerwonokrwinkowego z krwi obwodowej wykorzystujemy różne wskaźniki laboratoryjne, takie jak stężenie hemoglobiny, średnia objętość krwinki czerwonej (MCV), średnie stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej (MCHC), średnia masa hemoglobiny w krwince (MCH), RDW. Ocenę tę uzupełniamy także o rozmaz krwi

obwodowej, wartości stężenia żelaza i ferrytyny oraz zdolność wiązania żelaza w surowicy [26].

Pierwsze prace dotyczące heterogeniczności krwinek czerwonych opublikowano w 1910 r i przedstawiały występowanie i niejednorodność objętości krwinek czerwonych na krzywej Prince - Jonesa [27]. Nowoczesne urządzenia do analizy krwinek czerwonych mierzą wielkość krwinek czerwonych w sposób automatyczny. Wyniki zmienności wielkości krwinek czerwonych i ich liczby przedstawia się w postaci histogramu [28,29]. Zależność pomiędzy wielkością MCV a RDW przedstawia rysunek 1 i 2. Im większa anizocytoza, czyli różnorodność krwinek czerwonych pod względem wielkości, tym wyższe RDW.

Aktualnie wartość RDW wyrażana jest na dwa sposoby: jako współczynnik wariancji rozkładu rozmiaru krwinek czerwonych RDW-CV i odchylenie standardowe rozkładu rozmiaru krwinek czerwonych RDW-SD [27]. Wartość RDW-SD jest oparta o rzeczywisty pomiar wielkości krwinek czerwonych. Prawidłowe wartości RDW-SD dla dorosłych wynoszą 40 - 50 fl [27].

$$RDW-CV = \frac{RDW-SD}{MCV} \times 100\%$$

Wzór 1. Wzór na wyliczenie RDW-CV.

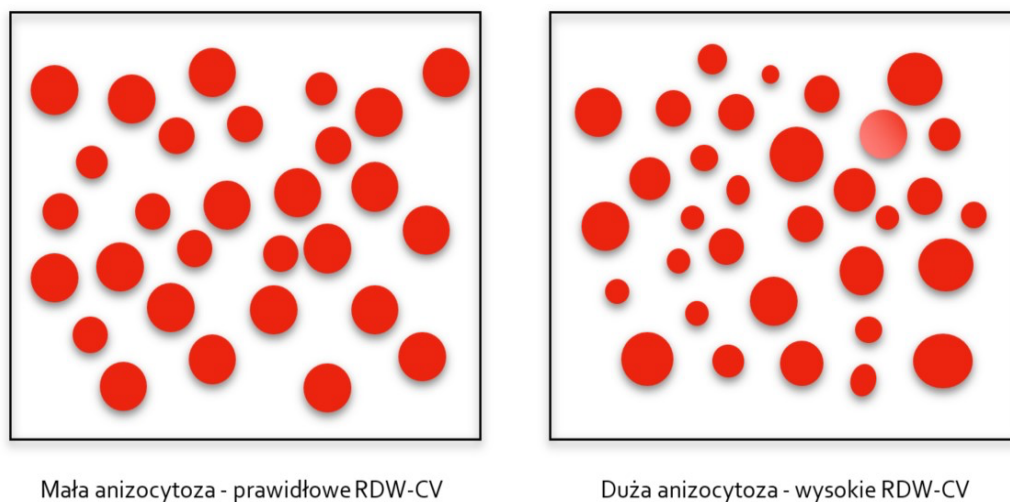
Współczynnik wariancji rozkładu rozmiaru krwinek czerwonych (RDW-CV) wyliczany jest w sposób automatyczny w analizatorach laboratoryjnych według opisanej wyżej formuły. Wartości RDW-CV podawane są w procentach. Obecnie za prawidłowe RDW-CV uznaje się wartości pomiędzy 11% a 14,5% [30].

Na podstawie wartości parametrów morfologii można postawić wstępną diagnozę dotyczącą chorób układu czerwonokrwinkowego [28,31]. Wartości RDW-CV pozostające w zakresie normy i powyżej przyjętej normy mają zastosowanie w różnicowaniu chorób układu czerwonokrwinkowego. Nie znaleziono chorób, w których wartości RDW-CV były obniżone [31].

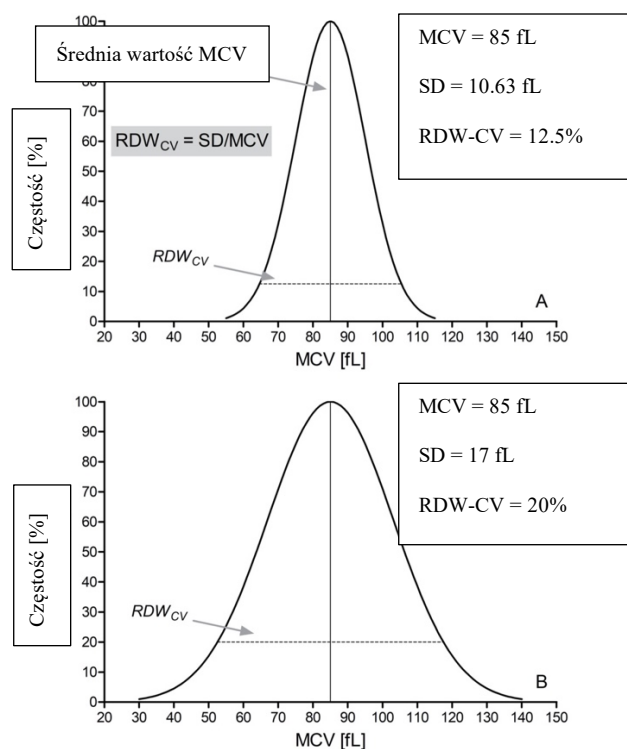
Wzrost RDW-CV obserwuje się fizjologicznie wraz z wiekiem, w ciąży a także bezpośrednio po wysiłku fizycznym [28,32–35].

Podwyższona wartość RDW-CV może wystąpić w przebiegu chorób o różnym podłożu. Obserwuje się ją np. w niedokrwistości z niedoboru żelaza, talasemii, niedokrwistości hemolitycznej, po przetoczeniu krwi, w zakrzepowej plamicy małopłytkowej oraz w chorobach niehematologicznych takich jak: nadciśnienie płucne,

rak jelita grubego, nieswoiste zapalenia jelit, stan po protezowaniu zastawki aortalnej [29,36].



Rysunek 1. Zależność pomiędzy anizocytozą a RDW-CV.



Rysunek 2. Zależność rozkładu MCV a wartością RDW-CV [27] za zgodą autorów.

1.1.10 Wartość prognostyczna RDW-CV w chorobach układu krążenia

W 2007 roku Felker i wsp. podsumowali dane od 2697 chorych z HF włączonych do badania CHARM w celu identyfikacji nowych czynników ryzyka śmiertelności i powikłań sercowo - naczyniowych [22]. Przeanalizowano 36 parametrów biochemicznych i morfologicznych krwi. Do analizy statystycznej wybrano takie parametry jak: aktywność transaminazy alaninowej, kinazy kreatynowej, transaminazy asparaginowej, fosfatazy alkalicznej, stężenie kreatyniny, bilirubiny, cholesterolu, sodu, potasu, wapnia, glukozy, albuminy, hemoglobiny glikowanej. Spośród wskaźników charakteryzujących czerwone krwinki oceniano wartość rokowniczą m.in: takich parametrów jak: RDW-CV, MCH, MCHC, MCV, hematokryt, stężenie hemoglobiny, a dodatkowo liczbę krwinek białych, limfocytów, monocytów. Badacze zaobserwowali, że wysoka wartość RDW-CV jest silnym niezależnym czynnikiem rokowniczym wysokiej śmiertelności i chorobowości. Wartość prognostyczna RDW-CV jako czynnika rokowniczego została przeanalizowana w innej grupie 2140 pacjentów z HF w Duke Databank [22]. Potwierdzono, że wysoka wartość RDW-CV jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym. W badaniu tym nie oceniano jednak związku między stopniem zaawansowania klinicznego pacjentów z HF tylko ze śmiertelnością i chorobowością.

Wysoką wartość RDW-CV jako niekorzystnego czynnika rokowniczego opisano także w innych chorobach układu krążenia. Niezależni autorzy potwierdzili znaczenie rokownicze RDW-CV jako samodzielnego czynnika bądź w korelacji z innymi parametrami w HF [37–39], chorobie wieńcowej [40,41], po zabiegach angioplastyki wieńcowej [42–44], w zawale serca [43,45] oraz po operacjach wymiany zastawki aorty metodą klasyczną bądź przezskórną [44,45]. RDW-CV był także zmienną poddawaną ocenie w innych chorobach takich jak: niedokrwieny udar mózgu [46,47], przewlekła obturacyjna choroba płuc [30,48] oraz przewlekła choroba nerek [28,49,50]. W wyżej wymienionych chorobach wzrost wartości RDW-CV wiązał się z niekorzystnym rokowaniem.

1.1.11 Potencjalny związek między RDW-CV a zaawansowaniem niewydolności serca

Jak wspomniałem, wzrost wartości RDW-CV wiąże się z gorszym przebiegiem HF. Nie wyjaśniono jednak dotąd przyczyny tego zjawiska. Doświadczenie kliniczne i dane literaturowe wskazują, że gorsze rokowanie pacjentów z HF jest z reguły związane z klinicznym stopniem zaawansowaniem HF [51]. Wykazano, że uszkodzenie strukturalne serca, takie jak powiększenie wymiaru LA, wymiaru

końcoworozkurczowego LV (LVEDD) i końcowoskurczowego LV (LVESD) oraz RV jest związane ze wzrostem dwuletniej śmiertelności [51,52]. Parametry hemodynamiczne, np. obniżona LVEF, niski rzut serca, wzrost ciśnienia napełniania LV (wzrost np.: E/A, E/e') czy niewyrównane ciśnienie pod postacią nieskompensowanego nadciśnienia tętniczego lub hipotonii są także związane z niekorzystnym rokowaniem [51,53,54]. Inne wskaźniki związane z gorszą prognozą u chorych z HF to wyższa czynnościowa klasa NYHA, krótszy pokonany dystans w teście 6 - minutowego marszu (6MWT), wzrost stężenia kreatyniny, NT-proBNP, kwasu moczowego czy obecność hiponatremii. Klasyfikują one chorego z HF jako pacjenta o złym rokowaniu co do przebiegu choroby i przedwczesnego zgonu [51].

Brak jest prac oceniających potencjalny związek między wartością RDW-CV a stopniem zaawansowania HF. Wydaje się możliwe, że chorzy z bardziej zaawansowaną HF, większym strukturalnym uszkodzeniem i gorszymi wskaźnikami czynnościowymi mogą mieć wyższe wartości RDW-CV.

2. HIPOTEZY PRACY

Hipotezą mojej pracy jest założenie, że istnieje związek między RDW-CV a stopniem zaawansowania klinicznego HF. Zakładam, że u chorych z wyższymi wartościami RDW-CV występuje bardziej zaawansowana i niekorzystna przebudowa strukturalna serca, w tym powiększenie wymiarów jam serca, obniżenie funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego. Przypuszczam także, że u takich chorych obserwowane będą bardziej zaawansowane objawy HF pod postacią słabszej tolerancji wysiłku i wyższej czynnościowej klasy NYHA, zwiększonego stężenia NT-proBNP i gorszej funkcji nerek.

3. CEL PRACY

Praca została przeprowadzona w grupie ambulatoryjnych i optymalnie leczonych chorych ze skurczową niewydolnością serca LVEF <50% i wszczepionym ICD/CRT-D.

Celem pracy było:

- określenie w tej grupie parametrów strukturalnych serca, wskaźników funkcji skurczowej i rozkurczowej, a także tolerancji wysiłku, klasy NYHA, stężenia NT-proBNP oraz funkcji nerek,

- porównanie w tej grupie wskaźników strukturalnego uszkodzenia serca, wskaźników czynności skurczowej i rozkurczowej, wydolności fizycznej oznaczonej klasą NYHA, pokonanego dystansu w teście sześciominutowego marszu (6MWT), najniższej zarejestrowanej saturacji w trakcie 6MWT, stężenia NT-proBNP oraz funkcji nerek między osobami z wysoką a niską lub średnią wartością RDW-CV.

4. MATERIAŁY I METODY

4.1 Kryteria włączenia i wyłączenia chorych do badania

Grupę badaną stanowili ambulatoryjni pacjenci z przewlekłą wyrównaną HF, optymalnie leczeni farmakologicznie, rekrutowani do prospektywnego badania w ramach projektu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej: „Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices” (grant TEAM/2009 - 4/4). Badanie otrzymało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 363/10). Rekrutację do projektu przeprowadzono w Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do całego projektu zakwalifikowano 457 pacjentów z HF i wszczepionym urządzeniem defibrylującym badanych w trybie ambulatoryjnym. Wszyscy uczestnicy po zapoznaniu się z założeniami i przebiegiem badania wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu [55].

Kryterium włączającym do wspomnianego badania była obecność ICD lub CRT-D wszczepionego w prewencji pierwotnej lub wtórnej. Zabieg implantacji urządzenia defibrylującego musiał odbyć się co najmniej 30 dni przed włączeniem do programu. W momencie rekrutacji pacjenci nie wymagali leczenia szpitalnego.

Dodatkowym kryterium włączenia do mojego badania będącego przedmiotem rozprawy było upośledzenie funkcji skurczowej LV definiowanej jako LVEF poniżej 50%. Grupa badana objęła 351 chorych należących według podziału HF do pacjentów z HFmrEF i HFrEF.

4.2 Badanie

4.2.1 Podmiotowe

Wywiad medyczny obejmował wiek, płeć, przebyty zawał serca, operację pomostowania tętnic wieńcowych, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, czas od wszczepienia urządzenia ICD/CRT, palenie papierosów obecne i w przeszłości, migotanie przedsionków oraz przebyty udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu (TIA). Uwzględniono także czy wszczepienie urządzenia ICD/CRT było w prewencji pierwotnej lub wtórnej. Na podstawie wywiadu obejmującego występowanie duszności wysiłkowej i spoczynkowej zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ustalono czynnościową klasę HF według NYHA. Ponadto zebrano dane o przyjmowanych lekach uwzględniając ACEi,

ARB, beta - blokery, insulinę, blokery receptora aldosteronowego, amiodaron, nitraty, podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, statyny, digoksynę, diuretyki i leki przeciwkrzepliwne.

4.2.2 Przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym określono masę ciała, obwód talii i bioder. Na podstawie pomiarów wyliczono wskaźnik masy ciała według standardowego wzoru BMI (Body Mass Index) i wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder (WHR). Pomiary ciśnienia tętniczego krwi dokonano w pozycji siedzącej na obu ramionach metodą oscylacyjną (Colin BMP100, Colin, Japonia) określając wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), ciśnienia rozkurczowego (DBP) oraz średniego ciśnienia tętniczego (MBP) w mmHg, a także oceniając częstość pracy serca (HR). Do analizy wykorzystano wartości wyższe z obu pomiarów.

4.2.3 Przezklatkowa echokardiografia spoczynkowa

Echokardiografię przeprowadzono z wykorzystaniem aparatu Acuson CV70 (Siemens, Niemcy) lub MyLab 30 CV (Esaote, Włochy) przy użyciu głowicy o częstotliwości 1 - 4 MHz. Protokół badania zawierał ocenę budowy jam i czynności serca zgodnie z rekomendacjami European Association of Echocardiography [56].

Oceniono następujące parametry strukturalne serca:

W projekcji przymostkowej w osi długiej lewej komory, w prezentacji dwuwymiarowej, w fazie końcoworozkurczowej:

- grubość przegrody międzykomorowej (IVT),
- grubość tylnej ściany lewej komory (PWT),
- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD),
- wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESD),
- wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (RV),
- końcowoskurczowy wymiar lewego przedsionka (LAD) tuż przed otwarciem płatków zastawki mitralnej,
- wymiar aorty (Ao) na poziomie pierścienia i opuszki.

W projekcji koniuszkowej czterojamowej wykonano następujące pomiary poprzez obrysowanie granic wsierdza:

- pole powierzchni lewego przedsionka (LA) w skurczu (LAAs) i rozkurczu (LAAd),

- pole powierzchni prawego przedsionka (RA) w skurczu (RAAs) i rozkurczu (RAAd),
- pole powierzchni prawej komory (RV) w skurczu (RVAs) i rozkurczu (RVAd).

Przy użyciu Dopplera pulsacyjnego, Dopplera fali ciągłej, tkankowego Dopplera spektralnego w projekcjach koniuszkowej lub przymostkowych oceniono następujące parametry czynnościowe serca:

- napływ mitralny: wczesna fala E (E), czas deceleracji fali E (MV DecT), u chorych z rytmem zatokowym bądź stymulacją dwujamową falę A (A),
- prędkość maksymalną przepływu aortalnego (AoVmax), czas wyrzutu z LV (LVET), oznaczono średni gradient przez zastawkę (Ao PGmean),
- prędkość maksymalną przepływu (PV Vmax) przez zastawkę tętnicy płucnej i czas akceleracji przepływu płucnego (AccT), czas wyrzutu z RV (RVET),
- prędkość wczesnorozkurczowa przez zastawkę trójdzielną (RV E),
- prędkości pierścienia mitralnego przy użyciu Dopplera tkankowego E', S', u chorych z rytmem zatokowym bądź stymulacją dwujamową falę A'. Do analizy danych użyto średniej z pomiarów uzyskanych z projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej,
- wskaźnik prędkości narastania ciśnienia w lewej komorze (dP/dt).

Z uzyskanych wartości wyliczono wskaźnik E/E' i E/A. U pacjentów z migotaniem przedsionków w trakcie badania echokardiograficznego nie mierzono fal A, A', nie określano wskaźnika E/A.

W prezentacji M - mode oceniano amplitudę ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE).

LVEF oznaczano według zmodyfikowanej metody Simpsona dokonując pomiarów objętości lewej komory w projekcjach koniuszkowych cztero- i dwujamowej [17,56].

4.2.4 Test 6 - minutowego marszu

Przeprowadzono 6MWT zgodnie z zaleceniami American Thoracic Society [57]. Miejszem badania był płaski korytarz o długości 32 m, na którym marsz odbywał się wahadłowo z ciągłą motywacją badanego. Odległość przebyta przez pacjentów była mierzona po zakończeniu testu. Wynik zaokrąglono do metra. Pomiary ciśnienia tętniczego i czynności serca wykonano przed rozpoczęciem testu i po jego zakończeniu. Dodatkowo monitorowano saturację krwi (SpO₂) w sposób ciągły za pomocą urządzenia 2500A Pulse Oximeter (Nonin Medical INC, USA). Do analizy statystycznej użyto

najniższej wartości SpO₂ zapisanej w trakcie 6MWT. Po zakończeniu marszu pacjenci określali odczuwalną duszność wysiłkową w skali Borga zawierającą od 6 do 20 punktów (liczba 20 oznacza ekstremalną duszność wysiłkową).

4.2.5 Badania biochemiczne

Analiza biochemiczna została przeprowadzona w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu na urządzeniu analizującym Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Germany), Sysmex XT 2000 (Sysmex, Japonia). U wszystkich uczestników badania z pobranej próbki krwi oznaczono: stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, sodu, potasu, NT-proBNP, a także morfologię z uwzględnieniem liczby krwinek czerwonych, białych krwinek, płytek krwi, stężenia hemoglobiny, średniej masy hemoglobiny w krwince (MCH), średniego stężenia hemoglobiny w krwince (MCHC), średniej objętości krwinki czerwonej (MCV), hematokrytu, współczynnika wariancji szerokości rozkładu wielkości krwinek (RDW-CV).

Przesączanie kłębuszkowe (eGFR) oceniano według formuły MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group) [58], wyliczając wartość ręcznie osobno dla każdego badanego:

$$eGFR = 175 \times \text{wiek}^{-0,203} \times C_{\text{kreat}}^{-1,154} \times 0,742 \text{ (w przypadku kobiet) [ml/min/1,73m}^2\text{]}$$

C_{kreat} - stężenie kreatyniny mg/dL.

Wzór 2. Wzór na wyliczenie eGFR [58].

4.2.6 Analiza statystyczna

Ze względu na normalny rozkład danych ciągłych (test Shapiro - Wilk) wyniki przedstawiono w formie średnich arytmetycznych z odchyleniami standardowymi. Dane jakościowe przedstawiono jako liczbę spełniającą dane kryterium i wartość względną w procentach. W przypadku skali NYHA wyniki przedstawiono jako mediana z 25 - 75 percentyla.

Wszystkich pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od wartości RDW-CV. Pierwszy tercyl (T1) obejmował pacjentów z najniższymi wartościami RDW-CV <13,4%, drugi (T2) chorych z pośrednimi RDW-CV (tj. wartość $13,5\% \leq i < 14,5\%$), a trzeci (T3) osoby z najwyższymi wartościami RDW-CV $\geq 14,5\%$.

W dalszej analizie chorych z tercylu T1 i T2 połączono w jedną grupę i porównano

z danymi pacjentów z T3. Przy pomocy testu t - Studenta dla zmiennych niesparowanych porównano między sobą wartości parametrów od chorych z połączonych teryli T1 i T2 z danymi od pacjentów z T3. Ostatecznie wykonano dodatkową analizę kowariancji (ang. *Analysis of Covariance*; ANCOVA) z odpowiednimi testami post - hoc, dostosowaną do płci, wieku, stężenia hemoglobiny, braku (wartość 0), występowania napadów (wartość 1) lub obecności w chwili badania (wartość 2) migotania przedsionków, a także przyczyny HF (nieniedokrwienne - wartość 0, niedokrwienne - wartość 1). W tej analizie porównano parametry charakteryzujące budowę i czynność układu krążenia między chorymi z grup T1 i T2 z T3. We wszystkich analizach za istotne statystycznie różnice lub związki uznano wyłącznie te, dla których stwierdzono $p < 0,05$. Wyniki badania poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem MedCalc Statistical Software version 19,1 (MedCalc Software by Ostend, Belgium; 2019).

4.3 Wyniki

4.3.1 Charakterystyka kliniczna wszystkich pacjentów.

Średni wiek pacjentów wynosił ok. 64 lata. Większość stanowili mężczyźni 299 osób (85,1%). Spośród 351 zakwalifikowanych do badania 153 osoby (43,5%) miały wszczepiony CRT-D pozostałe ICD. W prewencji pierwotnej wykonano 290 (82,6%) wszczepień ICD lub CRT-D.

Zawał serca przeżyło prawie 57% osób, a około 12% pacjentów było po operacji pomostowania aortalno - wieńcowego (CABG). Nadciśnienie tętnicze występowało u 81% chorych, a cukrzyca u ponad 1/3 pacjentów. Większość uczestników badania deklarowała palenie papierosów w przeszłości (ok. 60%), a obecnie paliło papierosy 49 osób (13,6%). Około 1/3 pacjentów przeżyło udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu. Napadowe migotanie przedsionków występowało u prawie 20% pacjentów, a u ponad 1/5 osób arytmia ta przybrała formę utrwaloną.

W echokardiografii grupa badana charakteryzowała się znacznie obniżoną LVEF (ok. 31%). Średnia wartość LVEDD przekraczała 62 mm, a wymiar LA wynosił średnio 44 mm, oba pomiary przekraczały prawidłowe wartości. Średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego wynosiły ok. 112 mmHg, a rozkurczowego około 70 mmHg (Tabela 4).

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna badanej grupy 351 pacjentów.

Parametr	Średnia	SD	Parametr	Średnia	SD
Wiek [lata]	63,86	9,90	LVEDD [mm]	61,97	9,95
Czas od implantacji [miesiące]	20,98	15,82	LAD [mm]	44,22	7,26
BMI [kg/m ²]	28,66	5,10	RV [mm]	28,95	5,57
Wskaźnik talia - pas []	1,01	0,09	IVT [mm]	11,19	2,57
HR [uderzenia/min]	69,67	11,09	PWT [mm]	11,72	2,31
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	112,44	17,32	LVEF Simps [%]	30,88	9,38
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	68,94	12,33	E/E'[]	9,48	5,52
Ciśnienie tętnicze średnie [mmHg]	61,97	9,95	TAPSE [mm]	19,45	5,58
Dystans w 6MWT [m]	445,00	132,12	Skala Borga []	12,37	3,20
Minimalne SpO ₂ w 6MWT [%]	95,64	3,16			

Skróty: 6MWT SpO₂ - saturacja w czasie 6MWT; 6MWT - test 6 - minutowego marszu; BMI - wskaźnik masy ciała; E - prędkość napywu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną; E' - prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego; HR - częstość pracy serca; IVT - grubość przegrody międzykomorowej serca; LAD - końcoworozkurczowy wymiar lewego przedsionka; LVEDD - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory; PWT - grubość tylnej ściany; RV - wymiar końcoworozkurczowy prawej komory; TAPSE - amplituda ruchu skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej.

Ponad 80% badanych przyjmowało leki beta adrenolityczne i leki z grupy

inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny. Leki moczopędne stosowało prawie 300 pacjentów (84,33%), a leki z grupy antagonistów aldosteronu 2/3 badanych. Leki hipolipemizujące z grupy statyn przyjmowało około 80% chorych. Antykoagulacja była stosowana u 1/3 pacjentów, a podwójne leczenie przeciwplatekcyjne u 56 osób. Spośród 122 badanych, u których była rozpoznana cukrzyca, prawie 10% było leczonych insuliną (Tabela 8).

W badaniach laboratoryjnych średnie wartości oznaczeń parametrów układu czerwono krwinkowego były w normie. W parametrach biochemicznych stężenie NT-proBNP wynosiło przeciętnie ok. 1800 pg/ml, co stanowi wynik nieprawidłowy i znacznie przekraczający normę. Średnie stężenie sodu wynosiło 140 mmol/l, potasu ok. 4,5 mmol/l – wartości w zakresie normy. Wartość stężenia kreatyniny wynosiła średnio 1,19 mg/dl a eGFR ok. 71 ml/min/1,73m², co wskazuje na łagodnie upośledzoną funkcję nerek (Tabela 5).

Tabela 5. Wartości parametrów laboratoryjnych wszystkich 351 badanych pacjentów.

Parametr	Średnia	SD	Parametr	Średnia	SD
NT-proBNP [pg/dl]	1800,67	2394,79	Hematokryt [%]	41,74	3,83
Kreatynina [mg/dl]	1,19	0,51	MCH [pg]	30,87	1,81
eGFR [ml/min/1,73m ²]	71,29	23,35	MCHC [g/dl krwinek]	34,17	0,97
Kwas moczowy [mg/dl]	7,14	3,11	MCV [fl]	90,39	4,72
Potas [mmol/l]	4,57	0,43	RDW-CV [%]	14,21	1,52
Sód [mmol/l]	140,69	3,08	Białe krwinki [103/μl]	7,70	2,24
RBC [10 ¹² krwinek /l]	4,63	0,48	Płytki krwi [103/μl]	197,27	54,26
Hemoglobina [g/dl]	14,27	1,42			

Skróty: eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; MCH - średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC - średnia stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; NT-proBNP - końcowy fragment łańcucha propeptydu natriuretycznego typu B; RBC - czerwone krwinki; RDW-CV - współczynnik zmienności rozpiętości rozkładu średnicy krwinek czerwonych.

4.3.2 Charakterystyka badanych grup pacjentów z niewydolnością serca

Pacjenci z grupy T3 w ocenie zmian strukturalnych serca w echokardiografii charakteryzowali się istotnie statystycznie większym wymiarem LA w skurczu i rozkurczu oraz większym wymiarem RV w projekcji przymostkowej długiej. Wymiar LVEDD w obu grupach badanych przekraczał normę, ale różnice w wymiarach LV pomiędzy grupami badanymi nie osiągnęły istotności statystycznej. Także wartości pola powierzchni LA, RA, RV oceniane w projekcji koniuszkowej czterojamowej w fazie maksymalnego skurczu i rozkurczu były istotnie statystycznie większe w grupie T3. W ocenie czynnościowej osoby badane z grupy T3 miały niższe wartości LVEF i TAPSE,

gorsze prędkości PV Vmax, fali A, S', A', krótszy czas wyrzutu z LV i RV. Wyższe wartości w grupie T3 prezentowały fala E oraz E/E', E/A. Prędkość E' nie różniła się pomiędzy połączonymi grupami T1 i T2 a T3. Mierzone wartości ciśnienia skurczowego (SBP), rozkurczowego i średniego ciśnienie krwi były niższe w grupie T3, ale tylko różnica wartości SBP i średniego ciśnienia tętniczego osiągnęła istotność statystyczną.

W badaniach biochemicznych grupa pacjentów z najwyższym RDW-CV charakteryzowała się najniższymi wartościami eGFR oraz wyższymi wartościami stężenia kwasu moczowego (UA), wyższym stężeniem NT-proBNP. W teście marszu chorzy należący do trzeciego tercyla T3 osiągnęli średnią długość marszu krótszą o ponad 60 m niż pacjenci należący do 1 i 2 tercyla. Obie grupy badawcze T1 i T2 oraz T3 miały prawidłową ilość czerwonych i białych krwinek, płytek krwi oraz parametry układu czerwono krwinkowego, takie jak: stężenie hemoglobiny, hematokryt, MCHC, MCH. Jednakże analiza porównawcza grupy pacjentów T1 i T2 z grupą pacjentów T3 z najwyższymi wartościami RDW-CV wykazała różnice. Grupa T3 charakteryzowała się istotnie statystycznie niższymi wartościami stężenia hemoglobiny, MCH, MCHC, średniej objętości krwinki czerwonej, białych krwinek oraz płytek krwi niż chorzy z grupy T1 i T2 analizowani łącznie (Tabela 6).

123 pacjentów zostało zakwalifikowanych do III lub IV czynnościowej klasy NYHA. Zdecydowanie większy był odsetek prawie 54% chorych tych klas było w grupie pacjentów T3 (Tabela 7). Odczuwane dolegliwości według czynnościowej klasy NYHA w grupach T1 i T2 (mediana 2, IQR 2 - 3) były podobne jak w u chorych z grupy T3 (mediana 2, IQR 2 - 3; p = 0, 1002

Tabela 6. Podsumowanie cech klinicznych wszystkich 351 pacjentów oraz porównanie (t-test) chorych należących do 1 i 2 tercyla (n=235) z pacjentami z 3 tercyla (n=116) RDW – CV.

Parametr	Wszyscy pacjenci		Pacjenci T1 i T2		Pacjenci T3		P wartość
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
Wiek [lata]	63,86	9,90	63,39	10,57	64,79	8,34	0,2138
BMI [kg/m ²]	28,66	5,10	28,51	5,34	28,95	4,58	0,4533
Wskaźnik talia - pas []	1,01	0,09	1,00	0,09	1,02	0,08	0,0747
Dystans w 6MWT [m]	445,00	132,12	465,50	117,41	402,45	150,30	0,001
Minimalne SpO2 w 6MWT [%]	95,64	3,16	96,00	2,3	94,91	4,37	0,0042
Skala Borga []	12,37	3,20	12,18	3,07	12,76	3,42	0,1335
SBP [mmHg]	112,44	17,32	114,24	17,59	108,79	16,22	0,0054
DBP [mmHg]	68,94	12,33	69,52	12,27	67,76	12,42	0,2082

Parametr	Wszyscy pacjenci		Pacjenci T1 i T2		Pacjenci T3		P wartość
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
MBP [mmHg]	83,00	13,16	84,01	13,35	80,96	12,56	0,0407
Czas od implantacji ICD/CRT-D [miesiące]	20,98	15,82	21,78	15,58	19,35	16,24	0,1805
HR [uderzenia/minutę]	69,67	11,09	69,20	11,04	70,61	11,18	0,2639
Aorta opuszka [mm]	35,03	4,03	34,90	4,00	35,27	4,08	0,4231
Aorta pierścień [mm]	22,43	2,83	22,52	2,75	22,26	2,98	0,4189
IVT [mm]	11,19	2,57	11,10	2,52	11,36	2,68	0,3764
LVEDD [mm]	61,97	9,95	61,68	9,92	62,56	10,02	0,4409
LVESD [mm]	52,24	11,81	51,96	11,82	52,82	11,84	0,5208
PWT [mm]	11,72	2,31	11,67	2,28	11,82	2,37	0,5834
LAD [mm]	44,22	7,26	43,26	6,81	46,16	7,75	0,0004
RV [mm]	28,95	5,57	28,04	5,00	30,80	6,19	<0,0001
LAAd [cm ²]	19,97	6,94	19,03	6,34	21,82	7,67	0,0004
LAAs [cm ²]	23,80	7,60	22,78	7,32	25,78	7,77	0,0005
RAAd [cm ²]	16,04	6,96	14,72	5,22	18,63	8,97	<0,0001
RAAs [cm ²]	19,65	7,80	18,19	6,01	22,48	9,85	<0,0001
RVAd [cm ²]	19,37	6,36	18,44	5,7343	21,20	7,13	0,0002
RVAs [cm ²]	14,37	5,18	13,58	4,62	15,91	5,85	0,0001
LVEF [%]	30,88	9,38	31,60	9,21	29,42	9,58	0,0404
TAPSE [mm]	19,45	5,58	20,32	5,21	17,70	5,93	0,0006
Ao PGmean [mmHg]	3,23	2,14	3,22	1,97	3,25	2,44	0,8873
Ao Vmax [cm/s]	128,11	36,70	127,69	35,22	128,96	39,66	0,7626
LVET [ms]	278,74	37,67	282,27	37,83	271,70	36,49	0,0138
dP/dt [mmHg/s]	628,14	217,77	628,14	217,77	550,98	174,02	0,001
E [cm/s]	71,30	31,93	67,89	29,49	78,19	35,51	0,0044
E DecT [ms]	216,80	87,47	219,26	83,52	211,85	95,11	0,4571
A [cm/s]	67,51	27,88	70,29	27,18	61,33	28,57	0,0084
E/A []	1,32	1,10	1,19	1,03	1,61	1,20	0,0014
E' [cm/s]	8,14	2,52	8,16	2,44	8,08	2,70	0,7742
A' [cm/s]	10,09	3,24	10,59	3,13	8,95	3,20	<0,0001
S' [cm/s]	7,38	2,22	7,66	2,24	6,83	2,08	0,0009
E/E' []	9,48	5,52	8,90	4,82	10,63	6,60	0,0058
RVET [ms]	285,65	56,38	290,96	56,89	274,83	53,99	0,0130

Parametr	Wszyscy pacjenci		Pacjenci T1 i T2		Pacjenci T3		P wartość
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
PV Vmax [cm/s]	76,44	20,38	78,17	21,25	73,00	18,14	0,0267
AccT [ms]	97,30	28,08	100,23	27,86	91,46	27,73	0,0063
RV E [cm/s]	1,03	0,24	1,03	0,26	1,03	0,21	0,7709
Białe krwinki [$10^3/\mu\text{l}$]	7,70	2,24	7,51	2,23	8,09	2,20	0,0201
RBC [10^{12} krwinek/l]	4,63	0,48	4,60	0,43	4,69	0,58	0,1205
MCV [fl]	90,39	4,72	91,06	3,93	89,03	5,80	0,0001
RDW-CV [%]	14,21	1,52	13,43	0,59	15,78	1,62	<0,0001
Hematokryt [%]	41,74	3,83	41,84	3,46	41,55	4,48	0,5106
Hemoglobina [g/dl]	14,27	1,42	14,39	1,29	14,02	1,63	0,0209
MCH [pg]	30,87	1,81	31,31	1,46	29,97	2,10	<0,0001
MCHC [g/dl]	34,17	0,97	34,39	0,92	33,72	0,91	<0,0001
Płytki krwi [$10^3/\mu\text{l}$]	197,27	54,26	192,94	44,50	206,03	69,39	0,0334
Potas [mmol/l]	4,57	0,43	4,57	0,41	4,56	0,48	0,8933
Sód [mmol/l]	140,69	3,08	140,91	2,66	140,24	3,77	0,0568
Kreatynina [mg/dl]	1,19	0,51	1,12	0,50	1,33	0,52	0,0005
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	71,29	23,35	74,78	22,87	64,22	22,80	0,0001
Kwas moczowy [mg/dl]	7,14	3,11	6,79	1,70	7,84	4,77	0,0028
NT-proBNP [pg/ml]	1800,68	2394,79	1454,34	2189,45	2508,40	2639,11	0,0001

Skróty: 6MWT - test 6 - minutowego marszu; 6MWT SpO₂ - saturacja w czasie 6MWT; A - prędkość napływu późnorozkurczowego przez zastawkę mitralną; A' - średnia prędkość późnorozkurczowa pierścienia mitralnego; AccT - czas akceleracji przepływu płucnego; Ao PGmean - gradient średni przez zastawkę aorty; Ao Vmax - prędkość maksymalna przepływu aortalnego; BMI - wskaźnik masy ciała; CRT-D - urządzenie resynchronizujące z funkcją defibrylującą; DBP - Ciśnienie rozkurczowe krwi; dP/dt - wskaźnik prędkości narastania ciśnienia skurczowego w LV; E - prędkość napływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną; E DecT - napływ mitralny czas deceleracji fali E; eGFR - szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; E' - prędkość wczesnorozkurczowa pierścienia mitralnego; HR - częstość pracy serca; ICD - wszczepialny kardiowerter defibrylator; IVT - grubość przegrody międzykomorowej; LAAd - pole powierzchni lewego przedsionka w rozkurczu; LAAs - pole powierzchni lewego przedsionka w skurczu; LAD - końcoworozkurczowy wymiar lewego przedsionka; LVEDD - wymiar końcoworozkurczowy lewej komory; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESD - wielkość końcoworozkurczowy lewej komory; LVET - czas wyrzutu z lewej komory; MBP - średnie ciśnienie krwi; MCH - średnia zawartość hemoglobiny w krwince czerwonej; MCHC - średnia stężenie hemoglobiny w krwince czerwonej; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; NT-proBNP - końcowy fragment łańcucha propeptydu natriuretycznego typu B; PV Vmax - prędkość maksymalna przepływu przez zastawkę tętnicy płucnej; PWT - grubość tylnej ściany lewej komory; RAAd - pole powierzchni prawego przedsionka w rozkurczu; RAAs - pole powierzchni prawego przedsionka w skurczu; RBC - krwinki czerwone; RVAd - pole powierzchni prawej komory rozkurczu; RVAs - pole powierzchni prawej komory w skurczu; RDW-CV - współczynnik zmienności rozpiętości rozkładu średnicy krwinek czerwonych; RV - wymiar końcoworozkurczowy prawej komory; RV E - prędkość wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę trójdzielną; RVET - czas wyrzutu z prawej komory; S' - prędkość skurczowa pierścienia mitralnego; SBP - ciśnienie rozkurczowe; TAPSE - amplituda ruchu skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej.

Tabela 7. Podsumowanie wywiadu chorobowego wszystkich pacjentów (n=351) i porównanie osób z 1 i 2 tercyla (n=235) z chorymi z 3 tercyla (n=116) RDW-CV.

Parametr	Wszyscy pacjenci		Pacjenci T1 i T2		Pacjenci T3		P wartość
	N	%	N	%	N	%	
Płeć męska	299	85,19	196	83,40	103	88,79	0,1819 [#]
CRT-D	153	43,59	106	45,11	47	40,52	0,4154 [#]
ICD/CRT-D prewencja pierwotna	290	82,62	195	82,98	95	81,90	0,8016 [#]
Przebyty zawał serca	199	56,70	136	57,87	99	85,34	0,5270 [#]
Przebyty zabieg CABG	42	11,97	27	11,49	15	12,93	0,6959 [#]
Cukrzyca typu 2	122	34,76	87	37,02	35	30,17	0,2056 [#]
Nadciśnienie tętnicze	285	81,20	188	80,00	97	83,62	0,4148 [#]
TIA lub udar mózgu	34	9,69	18	7,66	16	13,79	0,0680 [#]
Pacjenci w III - IV klasie NYHA	123	35,04	65	27,66	51	43,97	0,0140[#]
Aktualne palenie papierosów	49	13,96	31	13,19	18	15,52	0,0802 [*]
Palenie papierosów w przeszłości	209	59,54	133	56,60	76	65,52	
Napadowe AF	63	17,95	44	18,72	19	16,38	0,0017[*]
Utrwalone AF	76	21,65	38	16,17	38	32,76	

* - test χ^2 Pearsona dla trendu; [#] - dokładny test Fishera

Skróty: AF - migotanie przedsionków; CABG - operacja pomostowania aortalno - wieńcowego; CRT-D - urządzenie resynchronizujące z funkcją defibrylującą; ICD - wszczepialny kardiowerter defibrylator; NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; TIA - przemijające niedokrwienie centralnego układu nerwowego.

Tabela 8. Podsumowanie przyjmowanych leków przez wszystkich pacjentów (n=351) i porównanie osób z 1 i 2 tercyla (n=235) z chorymi z 3 tercyla (n=116) RDW-CV.

Parametr	Wszyscy pacjenci		Pacjenci T1 i T2		Pacjenci T3		P wartość
	N	%	N	%	N	%	
ACEi lub ARB	288	82,05	201	85,53	87	75,00	0,0157
Beta blokery	295	84,05	202	85,96	93	80,17	0,1644
Antagoniści aldosteronu	234	66,67	164	69,79	70	60,34	0,0780
Diuretyki	296	84,33	200	85,11	96	82,76	0,5698
Nitraty	31	8,83	18	7,66	13	11,21	0,2713
Amiodaron	71	20,23	41	17,45	30	25,86	0,0652
Digoksyna	30	8,55	17	7,23	13	11,21	0,2111
Podwójna leczenie przeciw płytkowe	56	15,95	36	15,32	20	17,24	0,6441
Doustna antykoagulacja	116	33,05	66	28,09	50	43,10	0,0050
Statyny	273	77,78	186	79,15	87	75,00	0,3798
Insulina	32	9,12	19	8,09	13	11,21	0,3399

Skróty: ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB - blokery receptora dla angiotensyny.

ANCOVA (Tabela 9) pokazała, że po dostosowaniu wpływu płci, wieku, stężenia hemoglobiny, obecności migotania przedsionków, etiologii niedokrwiennej grupa pacjentów z najwyższymi wartościami RDW-CV miała istotnie statystycznie wyższe wartości strukturalnego uszkodzenia serca LA, RV, RAAd, RAAs, LAAs, RVAd, RVAs, gorsze wartości czynnościowe serca oznaczone za pomocą parametrów LVEF, AccT, LVET, A, S', A', E/A, E/E', dP/dt, TAPSE, SBP oraz krótszy dystans pokonany w 6MWT, niższą wartość SpO₂ w trakcie marszu i wyższe stężenie NT-proBNP.

Tabela 9. Porównanie testem ANCOVA dostosowanym do płci, wieku, stężenia hemoglobiny, obecności migotania przedsionków, etiologii niedokrwiennej HF pacjentów z najwyższego tercyla (n=116) z pozostałymi tercylami (n=235) RDW-CV. Test ANCOVA wykonany wyłącznie dla parametrów, które istotnie różniły się w t-teście (Tabela 6).

Parametr	T1 i T2		T3		P wartość
	EMM	SE		SE	
RV [mm]	28,20	0,34	30,47	0,49	<0,001
LAD [mm]	43,50	0,46	45,68	0,66	0,008
LAAs [cm ²]	23,15	0,48	25,06	0,68	0,023
RAAd [cm ²]	15,17	0,42	17,75	0,59	0,001
RAAs [cm ²]	18,70	0,48	21,48	0,67	0,001
RVAd [cm ²]	18,64	0,40	20,81	0,57	0,002
RVAs [cm ²]	13,70	0,34	15,68	0,47	0,001
LVEF [%]	31,72	0,61	29,18	0,87	0,019
dP/dt [mmHg/s]	628,43	13,44	550,40	19,31	0,001
TAPSE [mm]	20,36	0,44	17,62	0,63	0,001
S' [cm/s]	7,71	0,14	6,73	0,21	<0,001
A' [cm/s]	10,60	0,23	8,9425	0,32	<0,001
E/E' []	8,913	0,36	10,62	0,52	0,008
AccT [ms]	99,67	1,80	92,59	2,57	0,026
LVET [ms]	282,00	2,26	272,22	3,22	0,014
E [cm/s]	69,01	2,03	75,94	2,91	0,055
A [cm/s]	69,99	1,84	62,01	2,77	0,018
E/A []	1,20	0,07	1,59	0,11	0,004
SBP [mmHg]	114,08	1,13	109,10	1,63	0,013
Dystans w 6MWT [m]	464,13	8,43	405,23	12,24	<0,001
Minimalne SpO ₂ 6MWT [%]	96,01	0,22	94,89	0,31	0,004
NT-proBNP [pg/ml]	1502,90	150,51	2409,17	217,33	0,001

Skróty: SaO₂ 6MWT - saturacja w czasie 6MWT; 6MWT - test 6 - minutowego marszu; A - prędkość napływu późnorozkurczowego przez zastawkę mitralną; A' - średnia prędkość późnorozkurczowa pierścienia mitralnego; AccT - czas akceleracji przepływu płucnego; dP/dt - wskaźnik prędkość narastania ciśnienia skurczowego w lewej komorze; E - prędkość napływu wczesnorozkurczowego przez zastawkę mitralną; LAD - końcoworozkurczowy wymiar lewego przedsionka; LAAs - pole powierzchni lewego przedsionka w skurczu; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory; LVET - czas wyrzutu z lewej komory; NT-proBNP - końcowy fragment łańcucha propeptydu natriuretycznego typu B; RAAd - pole powierzchni prawego przedsionka w rozkurczu; RAAs - pole powierzchni prawego przedsionka w skurczu; RV - wymiar końcoworozkurczowy prawej komory; RVAd - pole powierzchni prawej komory rozkurczu; RVAs - pole powierzchni prawej komory w skurczu; SBP - ciśnienie skurczowe krwi; S' - prędkość skurczowa pierścienia mitralnego; TAPSE - amplituda ruchu skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej.

5. DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowałem u pacjentów z HF z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory LVEF <50%, że istnieje związek pomiędzy wysoką wartością RDW–CV a stopniem zaawansowania klinicznego HF. Pacjenci z największą wartością z grupy T3 RDW-CV mają niezależnie od płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwiennego tła HF niższą wartość LVEF, A, S', E', A', SBP, większy wymiar LA, RV, większe pole powierzchni RA, LA, wyższe wartości E, E/A, E/E', krótszy dystans marszu w 6MWT, niższe wartości SpO₂ w 6MWT, wyższe stężenie NT-proBNP. Ponadto chorzy ci mają gorszą funkcję nerek pod postacią wyższego stężenia kreatyniny, niższej wartości eGFR oraz stężenia kwasu moczowego. Ogólnie chorzy z HF i LVEF <50% z wyższymi wartościami RDW-CV cechują się bardziej zaawansowaną postacią HF związaną z niekorzystną przebudową serca i gorszymi wskaźnikami czynnościowymi układu krążenia.

5.1 Uszkodzenia strukturalne serca w niewydolności serca

W grupie chorych z najwyższą wartością RDW-CV (T3) zaobserwowałem powiększony wymiar lewego przedsionka i jam prawego serca. LA powiększa się w odpowiedzi na wtórne przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe, w tym w odpowiedzi na dysfunkcję rozkurczową LV. Powiększenie LA u pacjentów bez wrodzonej choroby serca, wady zastawki mitralnej lub innej pierwotnej choroby przedsionka związane jest zwykle ze wzrostem ciśnienia następczego LA, które jest wtórne do zaburzeń czynności LV [59,60]. Aby utrzymać odpowiednie napełnianie LV, ciśnienie w LA wzrasta co prowadzi do powiększenia wymiaru LA [61].

W HF obniżonej czynności skurczowej LV towarzyszy nieprawidłowa funkcja rozkurczowa LV. Liczne badania potwierdzają związek wzrostu wielkości LA z nasileniem stopnia dysfunkcji rozkurczowej LV [62,63]. Stopniowe powiększanie wymiaru LA i zaburzenia jego czynności skurczowej pojawiają się w miarę rozwoju HF [64]. LA podlega tym samym prawom Franka–Starlinga co LV [65]. Także zaawansowanie HF określane prawdopodobieństwem występowania powikłań jest związane z wielkością LA. W badaniu przeprowadzonym przez Zamora i wsp. obejmującym 368 pacjentów z HF wzrost wymiaru LA jest predyktorem 2 letniej śmiertelności [52]. Do podobnych wniosków prowadzi obserwacja obejmująca 1172 pacjentów z HF w badaniu SOLVD (The Study of Left Ventricular Dysfunction), gdzie zwiększenie wymiaru LA powyżej 41,7 mm wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu lub

hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych [66].

Powiększenie i przebudowa LA w odpowiedzi na dysfunkcję LV powoduje wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym. Adaptacja RV do podwyższonego ciśnienia w krążeniu płucnym prowadzi do przebudowy geometrii jamy i przerostu ścian tej komory [67]. Powiększenie RV przesuwają przegrodę międzykomorową w lewo zmieniając geometrię LV oraz wpływa na ciśnienie w jamie osierdziowej. Powoduje to zmniejszenie obciążenia wstępnego LV, wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego LV ograniczając rzut serca [68]. Sun i wsp. w grupie 100 osób z HF wykazali, że pacjenci z większą RV mieli w 4 - letniej obserwacji trzykrotnie wyższą śmiertelność oraz szybszą progresję uszkodzenia LV niż pozostali pacjenci [69]. Powiększenie RV występuje u chorych z bardziej zaawansowanym uszkodzeniem LV. W mojej grupie badanej pacjenci z największymi wartościami RDW-CV charakteryzowali się większym wymiarem RV i RA.

5.2 Zmiany funkcji skurczowej serca

LVEF jest obecnie standardowym wskaźnikiem oceny globalnej funkcji skurczowej. Stopień zaawansowania klinicznego choroby można także określić jako prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnych zdarzeń w zależności od okresu i stopnia uszkodzenia narządowego. Wartość LVEF jako miara uszkodzenia funkcji skurczowej serca prognozuje ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń. HFrEF rozpoznajemy przy wartościach $LVEF \leq 40\%$, ale ICD wszczepiamy w prewencji pierwotnej chorych z HF z wartością $LVEF \leq 35\%$, ponieważ jest to populacja obciążona najwyższym prawdopodobieństwem zgonu arytmicznego [13,70]. LVEF w powiązaniu z szerokością zespołu QRS jest wskazaniem do implantacji urządzenia CRT-D [71]. U bezobjawowych pacjentów wartość $LVEF < 50\%$ w obserwacji trwającej ponad 7 lat wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia HF lub zgonu [72]. Angaran i wsp. w pracy określili związek LVEF z ryzykiem hospitalizacji [73]. Spadek wartości LVEF był związany ze wzrostem ryzyka hospitalizacji z powodu HF. Współczynnik ryzyka wynosił odpowiednio 1,71 dla EF 25%, 1,39 dla EF 25 - 35%, a dla EF 36 - 45% był równy 1,21. Współczynnik ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn wzrastał wraz ze spadkiem LVEF i wynosił odpowiednio 1,67; 1,30; 1,17 dla tych samych grup pacjentów. W mojej pracy pacjenci z najwyższymi wartościami RDW-CV mieli najniższe wartości LVEF oraz wyższą klasę NYHA. Różnica wartości LVEF pomiędzy porównywanymi grupami T1 i T2 a grupą T3 była istotna statystycznie i przeciętnie wynosiła 2,5%, była niezależna od płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków

i niedokrwiennego tła HF.

Funkcję skurczową także możemy określić przy użyciu Dopplera tkankowego i pomiaru fali S'. Alam i wsp. wykazał w grupie pacjentów po zawale serca liniowy związek wartości S' z LVEF. Wraz ze spadkiem LVEF spada wartość S' [74]. Takiej samej korelacji prędkości fali S' z ciężkością uszkodzenia LV w grupie 55 pacjentów obejmujących chorych m.in: z kardiomiopatią rozstrzeniową, jak i po przeszczepie serca dostarczyła praca Gulati i wsp., którzy wykazali wzrost wartości S' wraz ze wzrostem LVEF [75]. Niskie wartości fali S' są także czynnikiem rokującym niekorzystny przebieg choroby [76,77]. W mojej pracy u pacjentów z najwyższymi wartościami RDW-CV występowały niższe wartości S' niezależnie od płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwiennego tła HF.

Wartość fali A' ma także związek z LVEF. Frielingsdorf i wsp. u 17 chorych LVEF <35% stwierdzili dodatnią korelację prędkości późnorozkurczowej A' z rzutem serca określanym metodą termodylucji podczas różnych trybów stymulacji serca [78]. W pracy doktorskiej Przymuszała – Staszak stwierdziła ścisły związek spadku fali A' z niekorzystną przebudową serca i gorszymi parametrami LV tj. niższą LVEF, pojemnością minutową i rzutem serca, niższymi prędkościami przepływu przez zastawki tętnicze i mniejszą wartością TAPSE [79].

W echokardiografii w grupie T3 stwierdziłem niższe wartości LVET oraz dP/dt. Seo i wsp. na modelu zwierzęcym potwierdzili związek prędkości fali S', LVEF oraz dP/dt [80]. Podczas wlewu amin katecholowych wraz ze wzrostem LVEF wzrastała prędkość S' oraz wartość dP/dt.

Wartość LVET jest związana z ciężkością uszkodzenia funkcji skurczowej LV. Carluccio i wsp. badając pacjentów z chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji określili związek LVET z LVEF [81]. U osób, u których dochodziło do wzrostu LVEF jednocześnie wydłużał się LVET. W mojej pracy w grupie T3 w porównaniu do grup T1 i T2, czas LVET był krótszy o ok.10 ms i był niezależny od płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwiennego tła HF.

Proces chorobowy uszkadzający funkcję skurczową serca obejmuje także RV, która jest komorą o innej budowie niż LV. Jej ściana jest cieńsza, mniej muskularna i bardziej wrażliwa na zmiany ciśnienia w tętnicach płucnych niż na przeciążenie objętościowe [67]. Rozwijające się wtórne nadciśnienie płucne na skutek pogarszającej się funkcji LV powoduje stopniowe zmniejszanie się sprawności RV i w konsekwencji prowadzi do niewydolności RV [67]. Wraz z osłabiającą się funkcją skurczową RV spada TAPSE, co

dobrze koreluje z wartością frakcji wyrzutowej RV [82]. Ghio i wsp. w analizie 140 chorych z HF ze średnią LVEF <35% wykazali, że TAPSE w korelacji z innymi parametrami takimi jak klasa NYHA, wartość LVEF czy wymiar RV wskazuje na bardziej zaawansowaną postać HF [83]. W grupie T3 stwierdziłem krótszy czas wyrzutu z RVET. W zaawansowanej HF obejmującej LV i RV w następstwie zwiększonego obciążenia następczego RV wydłuża czas skurczu RV obejmując początkowy okres rozkurczu LV. Pomimo wydłużenia czasu skurczu RV, RVET ulega skróceniu. Wtórny do wzrostu obciążenia następczego skrócony czas RVET, powoduje zmniejszenie objętości wyrzutowej RV, co przyczynia się do spadku wypełnienia LV i rzutu serca [68]. Parametry grupy T3 wskazują na wyższe ciśnienie napełniania LV.

W pomiarach ciśnienia tętniczego stwierdziłem niższe wartości SBP u pacjentów z trzeciego tercyla RDW-CV. Badania innych autorów pokazują związek niskich wartości SBP z niekorzystnym rokowaniem u pacjentów z HF [84]. Także spadek SBP w trakcie leczenia pacjentów z HF jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym [85,86]. Anand i wsp. w badaniu u pacjentów z HF oceniali związek wartości SBP z rokowaniem. Chorzy z grupy z najniższymi wartościami SBP <110 mmHg charakteryzowali się najniższymi wartościami LVEF oraz gorszym rokowaniem [85]. Do podobnych wniosków prowadzi analiza 10 badań klinicznych pacjentów z HF przeprowadzona przez Raphael i wsp., w której niskie wartości SBP wiązały się z większą śmiertelnością. Autorzy pracy niższe wartości SBP wiązali z bardziej zaawansowaną postacią HF wyrażoną przez spadek LVEF i rzutu serca [86].

5.3 Zmiany funkcji rozkurczowej i wzrost ciśnienia napełniania lewej komory

Integralną częścią badania echokardiograficznego jest ocena funkcji rozkurczowej i określenia ciśnienie napełniania LV. Ciśnienie napełniania lewej komory jest parametrem wyznaczanym za pomocą inwazyjnych metod takich jak średnie ciśnienie zaklinowania w tętnicach płucnych (PCWP - pulmonary capillary wedge pressure), średnie ciśnienie w lewym przedsionku (LAP - left atrial pressure), czy końcoworozkurczowe ciśnienie w lewej komorze (LVEDP - left ventricular end - diastolic pressure) [17].

Przyjmuje się, że obniżonej LVEF zawsze towarzyszy dysfunkcja rozkurczowa LV. Wzrost ciśnienia napełniania i sztywności LV, a co się z tym wiąże wzrost ciśnienia w LA, powodują zmiany napływu mitralnego [17,87]. W początkowym stadium zaburzeń relaksacji dochodzi do spadku prędkości fali E i wzrostu fali A, zmniejszenia E/A <1,0.

Wraz z postępującym uszkodzeniem LV pogarszająca się relaksacja LV prowadzi do wzrostu prędkości fali E, zmniejszeniu prędkości fali A oraz wzrostu wartości E/A napływu mitralnego [88,89].

Przy $E/A < 2,0$ w zależności od wartości E, E/E' , prędkości fali niedomykalności trójdzielnej i indeksowanej objętości LA rozpoznaje się różne stopnie dysfunkcji rozkurczowej LV [17]. Wartości $E/A \geq 2,0$ uznaje się za napływ restrykcyjny, w którym występuje wysokie ciśnienie napełniania LV. W przeprowadzonych pomiarach napływu mitralnego wśród badanych pacjentów z grupy T3 zaobserwowałem wyższe wartości fali E, E/A , niższe wartości fali A. Wyniki wskazują na cięższy stopień uszkodzenia LV i większe zaburzenia funkcji rozkurczowej.

Także wartość parametrów A' , E' , S' odzwierciedla wielkość ciśnienia napełniania LV. Frielingsdorf i wsp. zaobserwowali, że wzrost wartości tych parametrów z spadkiem ciśnienie zaklinowania tętniczek płucnych [78]. W grupie T3 średnie wartości E/E' były powyżej 10. Ponadto grupa ta miała niższe wartości A' , S' oraz wyższe E/E' , E/A co wskazuje na wyższe ciśnienia napełniania LV.

Fala A' była także analizowana jako samodzielny parametr rokowniczy w HF. Yamamoto i wsp. w badaniu oceniającym znaczenie rokownicze prędkości późnorozkurczowej pierścienia mitralnego wykazali, że wartość fali A' poniżej 5 cm/s wiąże się ze wzrostem ryzyka sercowego i częstszą hospitalizacją z powodu zaostrzenia HF [90]. Do podobnych wniosków prowadziło badanie Wang i wsp., którzy stwierdzili związek niskich wartości S' , A' z większą śmiertelnością. Ponadto badanie to pokazało, że wymiar skurczowy LA i niska LVEF są także predyktorami wyższej śmiertelności [91]. Gorsze rokowanie mają pacjenci z bardziej zaawansowanym uszkodzeniem LV.

Zwiększone ciśnienie napełniania LV możemy oceniać badając także parametry czynnościowe prawego serca. Powiększający się LA wraz z rozwojem zaburzeń czynności LV, prowadzi do wzrostu obciążenia krążenia płucnego, co może skutkować przebudową naczyń i rozwojem wtórnego nadciśnienia płucnego [92]. Purga i wsp. W swojej pracy opisali wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej związany z powiększającym się LA u chorych z HF [93]. Z przeprowadzonych badań wiadomo, że wraz ze wzrostem ciśnienia w RV spada wartość AccT i RVET [94–96]. W przedstawionej pracy w grupie chorych T3 stwierdziłem niższe wartości AccT i krótszy czas RVET oraz większy LA.

5.4 Migotanie przedsionków w niewydolności serca

W przeprowadzonym badaniu stwierdziłem częstsze występowania utrwalonego

migotania przedsionków w grupie pacjentów z najwyższymi wartościami RDW-CV. Badania obserwacyjne wskazują na związek wymiaru LA z pojawieniem się pierwszego napadu migotania przedsionków, jak i progresji do postaci utrwalonej [97,98]. Powiększający się wymiar LA i pogarszająca się jego funkcja skurczowa opisywana za pomocą A' oceniana u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek miały związek z wystąpieniem migotania przedsionków [99]. Częstość występowania AF jest także związana z pogarszającą się wydolnością fizyczną. AF występuje poniżej 10% u osób chorych będących w I klasie NYHA, do ponad 50% pacjentów z HF z IV klasy NYHA [100]. W mojej pracy osoby należące do grupy T3 miały największy wymiar LA i niższe wartości A', częściej występowało w tej grupie utrwalone migotanie przedsionków i wyższa klasa NYHA.

5.5 Test 6 - minutowego marszu w niewydolności serca

W moim badaniu chorzy z najwyższą wartością RDW-CV (T3) przebyli krótszy dystans w 6MWT, a w pomiarach SpO₂ prezentowali niższe wartości niż pozostali chorzy. Różnica dystansu wynosiła ponad 60 m, a saturacji ponad 1% i była istotna statystycznie po uwzględnieniu wpływu płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwiennego tła HF. Co ciekawe nie było różnicy w odczuwanej duszności w czasie wysiłku ocenianej w skali Borga pomiędzy tymi grupami.

Narastające uszkodzenie LV, wzrost ciśnienia napełniania, powiększenie LA prowadzi do wzrostu ciśnienia w naczyniach płucnych [92]. Przebudowa siatki naczyń krążenia płucnego może mieć wpływ na wymianę gazową w płucach. Objawem tego może być gorsza saturacja w spoczynku i w czasie wysiłku, co zauważyłem u pacjentów z grupy T3. Różnica ta utrzymywała się po dostosowaniu w ANCOVA do płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwiennego tła HF.

6MWT jest często wykorzystywany u chorych z HF do oceny tolerancji wysiłku. Badania pokazują związek długości marszu w 6MWT z zaawansowaniem HF określanym klasą NYHA. Wraz ze wzrostem klasy NYHA spada długość przebytego dystansu w czasie 6MWT [101–103]. Metaanaliza badań pacjentów z HF przeprowadzona przez Ruzieh i wsp. pokazała związek ciężkości uszkodzenia LV szacowanego za pomocą LVEF z dystansem pokonanym w 6MWT. Ocena pacjentów z HF po ablacji migotania przedsionków pokazała wzrost LVEF i wydłużenie pokonanego dystansu w 6MWT [104]. Także wartość fali A' ma związek z dystansem

marszu chorych z HF. Donal i wsp. stwierdzili dodatnią korelację fali A' z wydolnością ocenianą testem ergospirometrycznym [105]. Pacjenci z najwyższymi wartościami RDW-CV mieli wyższą klasę NYHA i bardziej zaawansowane uszkodzenie LV wyrażone niższą LVEF i A'.

5.6 NT-proBNP a zaawansowanie niewydolności serca

Do oceny stopnia wyrównania i zaawansowania klinicznego choroby w opiece nad pacjentami z HF stosuje się wartości NT-proBNP. Wysoki poziom NT-proBNP jest związany z uszkodzeniem czynności skurczowej opisywanej za pomocą niskich wartości LVEF oraz niższej wartości S' [106]. Także fala A' wykazuje ujemną korelację z NT-proBNP [79]. Badania przeprowadzone przez Prastaro i wsp. u pacjentów z LVEF <45% wykazały korelację wielkości LA z wartościami NT-proBNP [107]. Wraz z uszkodzeniem strukturalnym serca, powiększeniem wymiaru LA, spadkiem LVEF, pogorszeniem klasy NYHA wzrastała wartość NT-proBNP. Podobne wyniki opisywali Barclay i wsp. w populacji pacjentów z LVEF <50%, które wykazały związek wskaźnika objętości LA z wartościami stężeń BNP [108].

Wzrost NT-proBNP jest także skorelowany z pogorszeniem funkcji rozkurczowej LV. Tretjak i wsp. stwierdzili związek niskich wartości S', E' i wyższych E/E' ze zwiększonymi wartościami NT-proBNP [109].

Grupa T3 charakteryzowała się wyższymi stężeniami NT-proBNP niż pozostali chorzy, niezależnie od płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwionego tła HF.

5.7 Nieprawidłowa funkcja nerek a zaawansowanie niewydolności serca

W grupie chorych T3 pacjenci mieli gorszą funkcję nerek tj. wyższe stężenie kreatyniny i niższe wartości eGFR w porównaniu do pozostałych pacjentów. Obniżone wartości eGFR są uznawane za silny niezależny czynnik rokowniczy u pacjentów z HF [110–113]. Spadek rzutu serca i gorsze wypełnienie tętnic powoduje m.in: pobudzenie neurohormonalne, które doprowadza do obkurczenia naczyń, hipoperfuzji narządów np. nerek, wątroby, mózgu i mięśni szkieletowych [114]. Badacze wiążą spadek eGFR ze zmniejszeniem rzutu serca lub z wartością ciśnienia w prawym przedsionku [115]. Damman i wsp. w badaniu na grupie 51 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym badali wpływ parametrów hemodynamicznych na wartości eGFR. Stwierdzili związek wielkości przepływu nerkowego krwi i ciśnienia w prawym przedsionku z eGFR.

W grupie pacjentów z najniższą wartością eGFR występowały najwyższe ciśnienia w prawym przedsionku oraz gorsze przepływy nerkowe [116]. Nowak w swojej pracy doktorskiej badając grupę pacjentów z programu TEAM zaobserwowała, że pacjenci z dużą zmiennością wartości objętości rzutu serca i wskaźnikiem rzutu serca mają wyższe wartości stężenia kreatyniny [117]. W moim badaniu w grupie T3 częściej występowało migotanie przedsionków, w której to arytmii nieregularność rytmu komór może mieć także wpływ na zmienność objętości wyrzutowej LV.

Konsekwencją wzrostu ciśnienia w prawym przedsionku jest zwiększenie ciśnienia żylnego w narządach położonych poniżej prawego przedsionka. Prowadzi to do przekrwienia biernego narządów jamy brzusznej, w tym nerek. Korelację podwyższonego ciśnienia w prawym przedsionku z niską wartością eGFR potwierdzono w badaniu ESCAPE [118]. Gorsza funkcja nerek może być wtórna do zaawansowania HF, w tym do zajęcia RV [118–120]. W moim badaniu pacjenci z grupy T3 mieli niższe wartości LVEF i eGFR.

5.8 Niedokrwistość w niewydolności serca

Niedokrwistość jest stanem, w którym stężenie hemoglobiny u mężczyzn spada poniżej 13 g/dl, a u kobiet poniżej 12 g/dl. Częstość jej występowania u pacjentów z HF jest określana na 30 - 70% [121]. Niedokrwistość wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z HF [122,123].

Średnie stężenie hemoglobiny w całej grupie badanej wynosiło 14,27 g/dl, a pacjenci znajdujący się w grupie T3 mieli średnie stężenie hemoglobiny 14,02 g/dl. Wzrost RDW-CV mógł być spowodowany innymi czynnikami niż niedokrwistość. Jest on prawdopodobnie odzwierciedleniem następstw hemodynamicznych większego uszkodzenia strukturalnego serca i czynnościowego zaawansowania HF.

5.9 Potencjalne mechanizmy wzrostu RDW-CV u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca

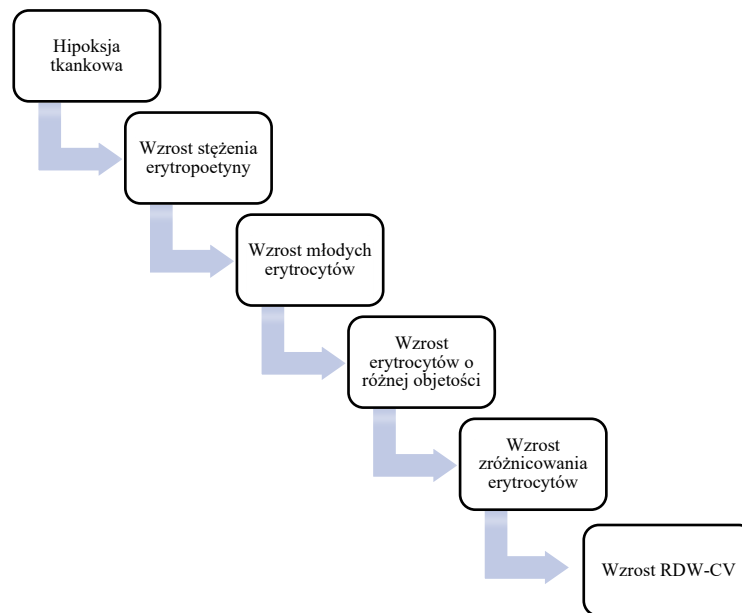
Yčas i wsp. stwierdzili wzrost RDW-CV w stanach klinicznych związanych z niedotlenieniem [124]. Zmiana wartości RDW-CV pojawiała się po przebyciu ostrych chorób takich jak m.in: krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, odma opłucnowa, zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zawał płuca, sepsa. Wzrost RDW-CV po pojawieniu się choroby powodującej ostre niedotlenienie osiągał maksymalną wartość około 30 - tego dnia i utrzymywał się do 6 miesięcy. Według autorów, zmienność

RDW-CV (wzrost, a następnie spadek) jest parametrem sygnalizującym chorobę lub stan kliniczny powodujący niedotlenienie tkanek w ostatnich 3-4 miesiącach tj. czasie życia erytrocytów [124].

Jednym z narządów objętych hipoperfuzją w HF są nerki, które w odpowiedzi na spadające stężenie tlenu we krwi zwiększają produkcję erytropoetyny [124,125]. Stężenie erytropoetyny wzrasta bez względu na przyczynę niedotlenienia np. w hipobarii, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, nadciśnieniu płucnym [126–128]. Spadek SpO₂ może być związany z przebudową naczyń płucnych pod wpływem wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym na skutek uszkodzenia LV [92]. Zaobserwowano, że pacjenci z HF należący do III - IV klasy NYHA mają wyższe stężenie erytropoetyny [129]. W moim badaniu u chorych z T3 występowały głębsze spadki SpO₂ w czasie 6MWT oraz częściej występowała u nich III - IV klasa NYHA.

Do podobnych wniosków przyczynowo - skutkowych prowadzi obserwacja pacjentów z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego, u których w ciągu nocy pojawiają się okresy hipoksji [130]. Badania te wskazują na wzrost RDW-CV wraz z ciężkością zespołu obturacyjnego bezdechu sennego opisywaną ilościami okresów bezdechu [131]. Także stężenie erytropoetyny u tych pacjentów jest podwyższone [132].

Alvarez - Martins i wsp. odtworzyli na modelu zwierzęcym zjawisko powtarzającego się niedotlenienia występującego w zespole obturacyjnego bezdechu sennego. Zaobserwowano zmiany w szpiku polegające na przebudowie sieci naczyń i zmiany hematopoezy [133]. Powtarzające się niedotlenienia szpiku prawdopodobnie występują w HF w zależności od stopnia zaawansowania choroby i być może powodują zmiany w hematopoezie mające odzwierciedlenie w zmienności RDW-CV. Wzrost populacji erytrocytów o zmienionym kształcie ma najprawdopodobniej charakter pulsacyjny. Pomiędzy okresami wyrzutu erytrocytów niedojrzałych o dużej objętości, szpik kostny w okresach ustępowania hipoksji wytwarza erytrocyty o normalnej wielkości. Z kolei badania przeprowadzone na sportowcach pokazały, że podanie rekombinowanej erytropoetyny również prowadzi do wyrzutu ze kości niedojrzałych erytrocytów o dużej objętości, a tym samym RDW-CV. Wzrost odsetka niedojrzałych erytrocytów pojawia się już w pierwszej dobie po podaniu erytropoetyny i utrzymuje się nawet do 30 dni [134,135].



Rysunek 3. Wpływ niedotlenienia na szpik kostny w perspektywie wzrostu RDW-CV [124].

W ciężkiej HF obserwujemy powtarzające się epizody niedotlenienia tkanek, czego odzwierciedleniem jest najprawdopodobniej wysokie RDW-CV (Rysunek 3). W moim badaniu grupa T3 charakteryzowała się najbardziej zaawansowanym uszkodzeniem LV. Pacjenci ci w teście 6MWT osiągnęli niższe wartości saturacji krwi tlenem i mieli większe niedotlenienie tkanek w trakcie wysiłku. Na podstawie powyższego schematu można spekulować, że mieli większe stężenie erytropoetyny. Niestety w badanej grupie nie wykonano pomiarów stężenia tego hormonu. Obserwacja dotycząca wysiłkowego spadku SpO_2 u chorych z wyższymi wartościami RDW-CV może pośrednio wskazywać, że w życiu codziennym krótkie i powtarzające się okresy hipoksji wysiłkowej mogą doprowadzać do przejściowego wytwarzania i uwalniania do krążenia krwinek czerwonych o bardziej zróżnicowanym kształcie.

6. OGRANICZENIA BADANIA

Zdaje sobie sprawę, że nie ma badań idealnych. Podobnie jest w przypadku wyników mojej pracy, przedstawione badanie ma pewne ograniczenia.

Po pierwsze, badanie zostało przeprowadzone w grupie pacjentów z LVEF poniżej 50%, z implantowanym ICD lub CRT-D. W większości byli to chorzy z zaawansowaną dysfunkcją skurczową ze średnią LVEF <31%. Wszczepione CRT-D należy traktować jako element optymalizacji terapii obok stosowanego leczenia, natomiast oba urządzenia poprzez funkcję defibrującą wpływają na rokowanie, a nie stopień zaawansowania HF.

Z tego powodu ekstrapolacja wyników powinna być ostrożna u innych chorych z HF, np. z wyższymi wartościami LVEF czy lepszą funkcją rozkurczową albo takich, u których nie został wszczepiony ICD lub CRT-D.

Po drugie, praca ta ma charakter obserwacyjny, a nie przyczynowo–skutkowy. Chorzy z HF nie byli poddawani żadnemu eksperymentowi, np. przejściowej hipoksji w celu stwierdzenia czy RDW-CV wzrośnie u nich w najbliższym czasie. W mojej analizie zaobserwowałem jedynie współistnienie zależności polegającej na tym, że pacjenci z wyższymi wartościami RDW-CV mają wiele różnych cech, od strukturalnych do czynnościowych, wskazujących na cięższą postać skurczowej HF. Należy podkreślić, że badania obserwacyjne są przeprowadzane powszechnie na całym świecie. W tej części chciałbym zwrócić uwagę, że analiza związku między RDW-CV a zaawansowaniem HF jest typową analizą post-hoc po zakończeniu projektu, którego pierwotny cel był inny. Jednak to jest również powszechnie stosowana praktyka na całym świecie.

Jestem również świadomy, że niektóre z zaprezentowanych danych mogą być zaskakujące, np. częstość stosowania niektórych leków lub innych cech klinicznych jak choćby współwystępowanie różnych chorób. Należy jednak uwzględnić 2 aspekty. Po pierwsze, przedstawione dane dotyczą kolejnych, a nie dobieranych, ambulatoryjnych chorych z HF i LVEF <50% oraz wszczepionym ICD lub CRT-D. A po drugie, miejscem realizacji projektu była Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych zlokalizowana w Szpitalu Uniwersyteckim o najwyższym stopniu referencyjności. To mogło przyczynić się do typowego dla ośrodków wysokospecjalistycznych zgrupowania różnych cech klinicznych (np. częstsze współwystępowanie innych czynników ryzyka), które nie zdarzają się tak często w ośrodkach niższego stopnia referencyjności.

Równie ważnym ograniczeniem jest brak oceny gospodarki żelazowej czy stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego. Choć przeciętnie liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny czy wartość MCV były prawidłowe, to zdarzali się wśród wszystkich chorych także pacjenci z niedokrwistością. Niemniej porównanie np. stężenia hemoglobiny, hematokrytu, liczby erytrocytów, MCV, MCH i MCHC między chorymi z HF z T1 i T2 vs z T3 wskazuje, że nawet jeśli istniały istotne różnice między grupami, to wartości tych parametrów pozostawały przeciętnie w zakresie normy. Brak pomiarów stężenia żelaza, witaminy B12 i folianów utrudnia interpretację badania, ale jak wspominałem – moja praca jest wynikiem analizy post-hoc. Moje obserwacje mogą posłużyć jako wyjście do zaplanowania prospektywnego badania obserwacyjnego i/lub

interwencyjnego, w którym pacjenci z HF i wysokim RDW-CV będą mieli oznaczone wspomniane substancje i w razie potrzeby uzupełniane ich niedobory. Dane z badań klinicznych wskazują, że uzupełnianie niedoborów żelaza, nawet u pacjentów z HF bez jawnej niedokrwistości wiąże się z zmniejszeniem objawów HF, poprawą wydolności wysiłkowej oraz jakości życia [13,136].

Wszystkie te restrykcje powodują, że wyciągane wnioski są ograniczone do specyficznej grupy chorych, którzy zostali poddani badaniu. Jednak stosunkowo duża liczba ocenionych chorych i wiele statystycznie istotnych zależności lub różnic, które układają się w logiczną całość uwiarygadniają moje obserwacje.

7. NOWATORSTWO PRACY

Wartość RDW-CV jest u chorych z HF uznanym parametrem rokowniczym, w swojej pracy nie oceniałem jednak przydatności rokowniczej tego parametru. Nowatorstwo mojej pracy polega na tym, że w grupie pacjentów z HF zbadano związek między wartością RDW- CV a różnymi parametrami, które można zastosować do oceny szeroko rozumianego zaawansowania HF. Po pierwsze, zaobserwowałem, że taki związek istnieje. Wysokim wartościom RDW-CV towarzyszy niekorzystna przebudowa serca tj. rozstrzeń lewego przedsionka i jam prawego serca, pogorszenia funkcji skurczowej LV i RV, rozkurczowej LV. Dodatkowo zaobserwowano związek między RDW-CV a biochemicznym wskaźnikiem obciążenia ciśnieniowego i/lub objętościowego serca tj. NT-proBNP. Ponadto opisałem pogorszenie innych wskaźników funkcjonalnych pośrednio zależnych od czynności serca i perfuzji narządowej, tj. SpO₂ w czasie 6MWT i funkcji nerek.

Analiza piśmiennictwa sugeruje, że dotychczas nie przeprowadzono podobnych analiz. Badania nad RDW-CV w HF, poza wartością rokowniczą, były głównie nakierowane na ocenę stanu zapalnego, stężenia różnych cytokin czy wskaźników układu czerwono krwinkowego [137–138]. Wydaje się, że moje badania mogą okazać się pomocne w potwierdzeniu hipotezy Yčas i wsp., że wzrost RDW-CV jest częściej obserwowany u chorych z hipoksją [30,124]. Przesłanki teoretyczne wskazują, że pacjenci z bardziej zaawansowaną dysfunkcją skurczową i rozkurczową mogą mieć częściej hipoperfuzję tkankową, a tym samym hipoksję narządową. Jest bardziej prawdopodobne, że pacjenci z bardziej nasiloną HF, gorszym rzutem serca, wyższymi ciśnieniami napełniania LV, ciśnieniem w krążeniu płucnym czy większym przeciążeniem hemodynamicznym będą mieli częściej w swoim codziennym życiu

hipoksję tkankową spowodowaną gorszą wymianą gazową w zastoinowych płucach i/lub gorszą perfuzją w tkankach obwodowych, w tym w szpiku. Pośrednim dowodem na to jest obserwacja istotnie większego spadku SpO₂ w czasie 6MWT u chorych z HF i najwyższymi wartościami RDW-CV w grupie T3. Być może należy też interpretować wysokie wartości RDW-CV jako parametr charakteryzujący nie tylko anizocytozę, ale jako dowód na występowanie przejściowej lub przewlekłej dysfunkcji szpiku. Jestem do tego przekonany, że interpretacja czasowa RDW-CV powinna być identyczna jak w przypadku hemoglobiny glikowanej jako wskaźnika wyrównania glikemii w ostatnich 100-120 dniach [140]. Taki jest przeciętny czas życia krwinek czerwonych, każdego dnia odnowie podlega między 1/100 a 1/120 wszystkich erytrocytów, czyli do 1%. Im wyższa wartość RDW-CV tym, wydaje się, częściej i dłużej występowały zaburzenia perfuzji szpiku, a tym samym innych narządów. Takie zdarzenia są prawdopodobniejsze u chorych z cięższą kliniczną postacią HF. Oczywiście jestem świadomy, że wartość RDW-CV powinna być analizowana w kontekście innych wskaźników czerwono krwiniowych i gospodarki żelaza.

Praca pokazała, że na podstawie wartości RDW-CV można wskazać pacjentów z bardziej zaawansowanym uszkodzeniem strukturalnym i czynnościowym serca w grupie chorych z HF z LVEF <50%.

8. PODSUMOWANIE

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowałem związek wielkości RDW-CV z klinicznym zaawansowaniem HF z LVEF <50%. Pacjenci z najwyższymi wartościami RDW-CV charakteryzowali się bardziej nasiloną postacią HF, z większym wymiarem niemal wszystkich (z wyjątkiem LV) jam serca, gorszą funkcją skurczową i rozkurczową LV, niższym ciśnieniem tętniczym, krótszym dystansem w czasie 6MWT z towarzyszącym większym spadkiem SpO₂, a także częściej obecnym utrwalonym migotaniem przedsionków.

Dodatkowo stwierdziłem, że wysoka wartość RDW-CV jest także związana z wyższą czynnościową klasą NYHA, gorszą czynnością nerek wyrażoną poprzez wzrost stężenia kreatyniny i kwasu moczowego oraz spadek eGFR, a także wyższym stężeniem NT-proBNP. Wartości hematokrytu i liczby krwinek czerwonych były porównywalne między chorymi z wyższymi i niższymi RDW-CV, a nieco niższe stężenie hemoglobiny i wartości parametrów takich jak MHC, MCHC i MCV wydają się być bez dużego znaczenia klinicznego. Kończąc chciałbym podkreślić, że bardziej zaawansowana postać

HF u pacjentów z najwyższego tercyla RDW-CV była niezależna od płci, wieku, AF, niedokrwiennej tła HF, ale także stężenia hemoglobiny.

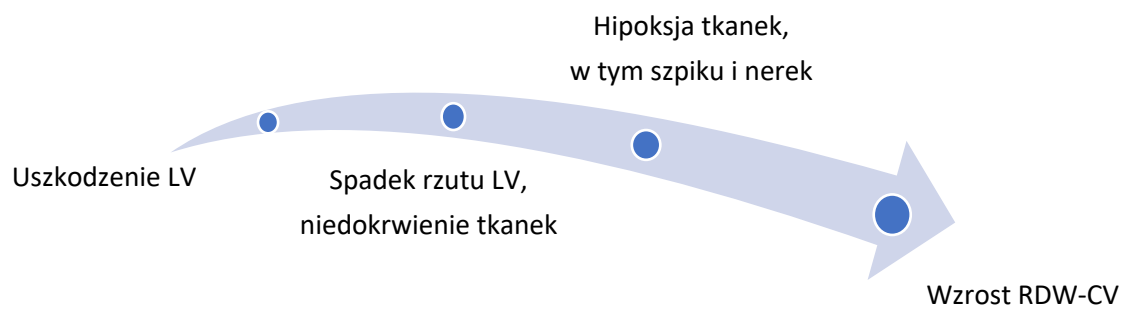
Wiele z parametrów, które okazały się być istotnie gorsze u pacjentów z grupy T3, jest związanych z niekorzystnym rokowaniem u chorych z HF. Mogę potencjalnie przypuszczać, że nagromadzenie nieprawidłowych parametrów w grupie T3 wskazuje, że pacjenci ci są osobami o podwyższonym ryzyku zgonu.

Wzrost RDW-CV najprawdopodobniej odzwierciedla powtarzające się niedokrwienie szpiku kostnego u pacjentów z zaawansowaną HF. Uszkodzenie skurczowe lewej komory serca powoduje spadek rzutu serca, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonego przepływu tkankowego krwi. Z kolei upośledzenie funkcji rozkurczowej z wyższymi ciśnieniami napełniania to gorszy powrót krwi z krążenia płucnego do lewego przedsionka. To może powodować zastój krwi żyłnej w płucach, spowolnienie przepływu krwi i upośledzenie wymiany gazowej. Kolejnym następstwem jest także wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej, który z czasem prowadzi to do przebudowy wszystkich naczyń krążenia płucnego, następnie do uszkodzenia prawego serca, a poprzez prawy przedsionek do wzrostu ciśnienia w układzie żylnym i biernego przekrwienia narządów w tym nerek. Przekrwienie bierne w tkankach obwodowych przekłada się na zastój krwi i obniżenie ciśnienia perfuzji krwi dostarczającej tlen do tkanek. Tętnice/tętniczki doprowadzające krew z substancjami odżywczymi i tlenem do szpiku są końcowymi naczyniami, lokalny spadek gradientu ciśnienia między tymi tętnicami a naczyniami żylnymi w przebiegu pogorszenia funkcji prawego serca może dalej nasilać hipoksję i czynność krwiotwórczą szpiku.

Rolą krwi jest dostarczanie do tkanek narządów tlenu oraz substancji odżywczych, a także odbieranie od nich zbędnych metabolitów. Konsekwencją niedotlenienia tkanek jest ich nieprawidłowa funkcja, pojawienie się we krwi obwodowej populacji krwinek czerwonych o dużej objętości, czego odzwierciedleniem jest wzrost RDW-CV. Prawdopodobną sekwencję zdarzeń podsumowuje rysunek 4.

Wartość rokownicza RDW-CV w HF jest znana i udokumentowana. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów tłumaczących ten związek. Na podstawie przeprowadzonych badań i analiz przychyliam się do wniosku, że RDW-CV jest podwyższone u chorych z bardziej zaawansowaną postacią HF, którzy są potencjalnie bardziej narażeni na hipoksję tkankową. Niedotlenienie może mieć kilka manifestacji klinicznych m.in: gorszą perfuzję nerek i szpiku, a także słabą wymianę gazową w płucach (spadek SpO_2), wyraźnie zaznaczoną w trakcie wysiłku (spadek w czasie

6MWT), wyższą klasę NYHA.



Rysunek 4. Związek uszkodzenia lewej komory serca ze wzrostem RDW-CV.

9. WNIOSKI

Wniosek ogólny

U pacjentów z niewydolnością serca z LVEF <50% i implantowanym urządzeniem defibrylującym istnieją istotne różnice w zaawansowaniu klinicznym choroby między osobami z wysokimi a niskimi/średnimi wartościami RDW-CV. Pacjenci z wyższymi wartościami RDW-CV charakteryzują się bardziej zaawansowaną postacią kliniczną HF.

Wnioski szczegółowe

Pacjenci z HF z LVEF <50% i implantowanym urządzeniem defibrylującym z najwyższą wartością RDW-CV mają:

- bardziej uszkodzone strukturalnie serce pod postacią powiększonego LA, RV i RA;
- bardziej zaawansowane zaburzenia czynnościowe LV, tj. gorszą czynność skurczową i rozkurczową LV oraz czynność skurczową RV;
- gorsze wskaźniki czynnościowe takie jak wyższą klasę NYHA i stężenie NT-proBNP, niższą tolerancję wysiłku i minimalną SpO₂ w trakcie 6MWT oraz bardziej upośledzoną funkcję nerek.

Chociaż u chorych z HF i LVEF <50 oraz najwyższymi wartościami RDW-CV obserwuje się niższe stężenie hemoglobiny, to przeciętnie stężenie to pozostaje w normie. Ponadto zaobserwowane różnice w zaawansowaniu HF są niezależne od stężenia hemoglobiny.

Jest wysoce prawdopodobne, że wyższe wartości RDW-CV w grupie chorych z HF i LVEF <50% są wskaźnikiem występowania częstszego i/lub dłuższego okresu hipoksji tkankowej, w tym w szpiku, w czasie życia erytrocytów.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Carerj S, Zito C, Bella G Di i wsp. Heart failure diagnosis: The role of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Front Biosci*, 2009; 14: 2688–703.
2. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 574–81.
3. Scherbakov N, Doehner W. Heart–brain Interactions in Heart Failure. *Card Fail Rev*, 2018; 4: 87.
4. Laribi S, Mebazaa A. Cardiohepatic syndrome: Liver injury in decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2014; 11: 236–40.
5. Allen LA, Felker GM, Pocock S i wsp. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: Data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 170–7.
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW i wsp. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2018; 137: E67–492.
7. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P i wsp. The epidemiology of heart failure based on data for 21 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*, 2013; 15: 995–1002.
8. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA i wsp. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail*, 2013; 6: 606–19.
9. Iorio A, Rea F, Barbati G i wsp. HF progression among outpatients with HF in a community setting. *Int J Cardiol*, 2019; 277: 140–6.
10. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM i wsp. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*, 2015; 175: 996–1004.
11. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T i wsp. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of car. *Kardiologia Pol*, 2013; 71: 224–32.
12. Rywik TM, Zieliński T, Piotrowski W. Heart failure patients from hospital settings in Poland: Population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol J*, 2008; 15: 169–80.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016; 37: 2129–200.
14. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2016; 13: 368–78.
15. Sławiński G, Lewicka E. What should a cardiologist know about coronavirus disease 2019; *Kardiologia Pol*, 2020; 78: 278–83.
16. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*, 2020; 5: 831–40.
17. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert T i wsp. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 165–93.
18. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P i wsp. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2020; 22: 196–213.
19. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP i wsp. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*, 2019; 139: 1384–95.
20. Esper SA, Subramaniam K. Heart failure and mechanical circulatory support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2012; 26: 91–104.
21. Rahimi K, Bennett D, Conrad N i wsp. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. *JACC Hear Fail*, 2014; 2: 440–6.

22. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ i wsp. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 40–7.
23. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2019; 17: 271–82.
24. Lasch J, Kullertz G, Opalka JR. Separation of erythrocytes into age-related fractions by density or size? Counterflow centrifugation. *Clin Chem Lab Med*, 2000; 38: 629–32.
25. Higgins JM. Red Blood Cell Population Dynamics. *Clin Lab Med*, 2015; 35: 43–57.
26. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults. *Mayo Clin Proc*, 2005; 80: 923–36.
27. Constantino BT. Red Cell Distribution Width, Revisited. *Lab Med*, 2013; 44: e2–9.
28. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015; 52: 86–105.
29. Nowinka P, Korab-Karpinski E, Guzik P. A thousand words about the link between red blood cell distribution width and heart failure. *J Med Sci*, 2019; 88: 52–7.
30. Yčas JW: Toward a Blood-Borne Biomarker of Chronic Hypoxemia: Red Cell Distribution Width and Respiratory Disease. W: *Advances in Clinical Chemistry*. Academic Press Inc.; 2017, s. 105–97.
31. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med*, 1991; 9: 71–4.
32. Qiao R, Yang S, Yao B. Complete blood count reference intervals and age- And sex-related trends of North China han population. *Clin Chem Lab Med*, 2014; 52: 1025–32.
33. Saxena S, Wong ET. Heterogeneity of common hematologic parameters among racial, ethnic, and gender subgroups. *Arch Pathol Lab Med*, 1990; 114: 715–9.
34. Lippi G, Schena F, Salvagno GL. Foot-strike haemolysis after a 60-km ultramarathon. *Blood Transfus*, 2012; 10: 377–83.
35. Shehata HA, Ali MM, Evans-Jones JC. Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*, 1998; 62: 43–6.
36. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved Classification of Anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*, 1983; 80: 322–6.
37. Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M i wsp. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*, 2013; 167: 1412–6.
38. Allen LA, Felker GM, Mehra MR i wsp. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J Card Fail*, 2010; 16: 230–8.
39. Huang YL, Hu Z De, Liu SJ i wsp. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*, 2014; 9: 104861.
40. Nagula P, Karumuri S, Otikunta AN i wsp. “Correlation of red blood cell distribution width with the severity of coronary artery disease—A single center study”. *Indian Heart J*, 2017; 69: 757–61.
41. Tonelli M, Sacks F, Arnold M i wsp. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*, 2008; 117: 163–8.
42. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T i wsp. Impact of Red Blood Cell Distribution Width on Long-Term Mortality in Diabetic Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*, 2013; 77: 456–61.
43. Azab B, Torbey E, Hatoum H i wsp. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology*, 2011; 119: 72–80.
44. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J i wsp. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 581–7.
45. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W i wsp. Relation Between Red Cell Distribution Width and Clinical Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 312–7.

46. Feng GH, Li HP, Li QL i wsp. Red blood cell distribution width and ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*, 2017; 2: 172–5.
47. Kim J, Kim YD, Song TJ i wsp. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost*, 2012; 108: 349–56.
48. Kalemci S, Akin F, Sarihan A i wsp. Relationship between hematological parameters and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Polish Arch Intern Med*, 2018; 128: 171–7.
49. Lippi G, Targher G, Montagnana M i wsp. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008; 68: 745–8.
50. Hsieh YP, Chang CC, Kor CT i wsp. The predictive role of red cell distribution width in mortality among chronic kidney disease patients. *PLoS One*, 2016; 11: e0162025.
51. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 933–89.
52. Zamora E, Lupón J, López-Ayerbe J i wsp. Diámetro de la aurícula izquierda: Un parámetro ecocardiográfico sencillo con importante significado pronóstico en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*, 2007; 129: 441–5.
53. Olson JM, Samad BA, Alam M. Prognostic Value of Pulse-Wave Tissue Doppler Parameters in Patients With Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 722–5.
54. Rigolli M, Rossi A, Quintana M i wsp. The prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure and post-acute myocardial infarction: Can age-stratified E/A ratio alone predict survival? *Int J Cardiol*, 2015; 181: 362–8.
55. Guzik P, Piskorski J, Wysocki H WA. Prospective observational study on predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted de fi brillating devices – a study rationale, design and principal methods, 2014; 1: 84–8.
56. Lang RM, Bierig M, Devereux RB i wsp. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, 2006; 7: 79–108.
57. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL i wsp. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166: 111–7.
58. Levey AS, Coresh J, Greene T i wsp. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical Chemistry* 2007;53,4:766–772.
59. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP i wsp. Left Atrial Size Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2357–63.
60. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS i wsp. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pul. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 1972–82.
61. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW i wsp. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J*, 1979; 98: 742–51.
62. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ i wsp. Left atrial volume as a morphophysiology expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 1284–9.
63. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ i wsp. Diastolic dysfunction and left atrial volume: A population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 87–92.
64. Triposkiadis F, Harbas C, Kelepeshis G i wsp. Left Atrial Remodeling in Patients Younger than 70 Years with Diastolic and Systolic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 177–85.
65. Patel DA, Lavie CJ, Milani R V i wsp. Clinical implications of left atrial enlargement: A review. *Ochsner J*, 2009; 9: 191–6.
66. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA i wsp. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD

- registry and trials: Significance of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1237–44.
67. Cameli M, Pastore MC, Henein MY i wsp. The left atrium and the right ventricle: two supporting chambers to the failing left ventricle. *Heart Fail Rev*, 2019; 24: 661–9.
 68. Foschi M, Mauro M Di, Tancredi F i wsp. The Dark Side of the Moon: The Right Ventricle. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2017; 4: 18.
 69. Sun JP, James KB, Sheng Yang X i wsp. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 1583–7.
 70. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A i wsp. Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku. *Kardiologia Pol*, 2015; 73: 795–900.
 71. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G i wsp. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2281–329.
 72. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ i wsp. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*, 2003; 108: 977–82.
 73. Angaran P, Dorian P, Ha ACT i wsp. Association of Left Ventricular Ejection Fraction with Mortality and Hospitalizations. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020; 33: 802–811.e6.
 74. Alam M, Wardell J, Andersson E i wsp. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000; 13: 343–52.
 75. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP i wsp. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*, 1996; 77: 979–84.
 76. Ballo P, Guarini G, Simioniuc A i wsp. Prognostic value of pulsed tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic function in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Echocardiography*, 2012; 29: 291–7.
 77. Nikitin NP, Loh PH, Silva R De i wsp. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart*, 2006; 92: 775–9.
 78. Frielingsdorf J, Schmidt C, Debrunner M i wsp. Atrium-driven Mitral Annulus Motion Velocity Reflects Global Left Ventricular Function and Pulmonary Congestion During Acute Biventricular Pacing. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 288–93.
 79. Przymuszała-Staszak D. Związek między prędkością późnorozkurczową pierścienia mitralnego a strukturą serca i wybranymi parametrami czynności układu krążenia. UMP Poznań 2014
 80. Seo JS, Kim DH, Kim WJ i wsp. Peak systolic velocity of mitral annular longitudinal movement measured by pulsed tissue Doppler imaging as an index of global left ventricular contractility. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*, 2010; 298: 1608–15.
 81. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G i wsp. Improvement of myocardial performance (Tei) index closely reflects intrinsic improvement of cardiac function: Assessment in revascularized hibernating myocardium. *Echocardiography*, 2012; 29: 298–306.
 82. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N i wsp. Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013; 29: 1799–805.
 83. Ghio S, Recusani F, Klersy C i wsp. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2000; 85: 837–42.
 84. Lee TT, Chen J, Cohen DJ i wsp. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*, 2006; 151: 76–83.
 85. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M i wsp. Effect of baseline and changes in systolic blood pressure over time on the effectiveness of valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*, 2008; 1: 34–42.

86. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE i wsp. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart*, 2009; 95: 56–62.
87. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*, 2018; 20: 38–48.
88. Giannuzzi P, Imbarato A, Temporelli PL i wsp. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23: 1630–7.
89. Little WC, Warner JG, Rankin KM, i wsp. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol*, 1998; 21: 5–9.
90. Yamamoto T, Oki T, Yamada H i wsp. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16: 333–9.
91. Wang M, Yip GWK, Wang AYM i wsp. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 820–6.
92. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL i wsp. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Polska*, 2015; 73: 1127–206.
93. Purga SL, Karas MG, Horn EM i wsp. Contribution of the left atrial remodeling to the elevated pulmonary capillary wedge pressure in patients with WHO Group II pulmonary hypertension. *J Echocardiogr*, 2019; 17: 187–96.
94. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE i wsp. Pulmonary Artery Acceleration Time Provides an Accurate Estimate of Systolic Pulmonary Arterial Pressure during Transthoracic Echocardiography- ClinicalKey. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011; 24: 687–92.
95. Wang YC, Huang CH, Tu YK. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Artery Acceleration Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018; 31: 201-210.e3.
96. Bossone E, Avelar E, Bach DS. i wsp. Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Card Imaging*, 2000; 16 429–36.
97. Zacà V, Galderisi M, Mondillo S i wsp. Left atrial enlargement as a predictor of recurrences in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Can J Cardiol*, 2007; 23: 869–72.
98. Parkash R, Green MS, Kerr CR i wsp. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: A prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 2004; 148: 649–54.
99. Hensen LCR, Delgado V, Wijngaarden SE Van i wsp. Echocardiographic associates of atrial fibrillation in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2017; 32: 1409–14.
100. Jurin I, Hadžibegović I, Durlen I i wsp. Left atrium size and red cell distribution width predict atrial fibrillation progression from paroxysmal or persistent to permanent. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med*, 2020; 75: 205–11.
101. Yap J, Lim FY, Gao F i wsp. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol*, 2015; 38: 621–8.
102. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M i wsp. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: A comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Hear Fail*, 2009; 2: 549–55.
103. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A i wsp. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2019; 13: 1–10.
104. Ruzieh M, Foy AJ, Aboujamous NM i wsp. Meta-Analysis of Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Systolic Heart Failure. *Cardiovasc Ther*, 2019: 1–10.
105. Donal E, Raud-Raynier P, Place C De I wsp. Echocardiographic Assessments of: eft Atrial Function and Filling Pressure Interest in the Understanding of Exercise Capacity in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21:703-10

106. Elnoamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: Correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiogr*, 2006; 7: 187–98.
107. Prastaro M, Paolillo S, Savarese G i wsp. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and left atrial function in patients with congestive heart failure and severely reduced ejection fraction. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 12: 506–13.
108. Barclay JL, Kruszewski K, Croal BL i wsp. Relation of Left Atrial Volume to B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 98–101.
109. Tretjak M, Verovnik F, Benko D i wsp. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005; 7: 520–4.
110. Ruilope LM, Veldhuisen DJ Van, Ritz E i wsp. Renal function: The cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 1782–7.
111. Smilde TD., Hillege HL, Voors AA i wsp. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 240–3.
112. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA i wsp. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 2006; 113: 671–8.
113. Smith GL, Shlipak MG i wsp. Race and renal impairment in heart failure: Mortality in blacks versus whites. *Circulation*, 2005; 111: 1270–7.
114. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB i wsp. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1984; 69: 57–64.
115. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the Kidney in Congestive Heart Failure: Relationship of Cardiac Index to Kidney Function. *Drugs*, 1990; 39: 10–21.
116. Damman K, Navis G, Smilde TDJ i wsp. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2007; 9: 872–8.
117. Nowak A. Funkcja nerek i zmienność parametrów hemodynamicznych u chorych ze skurczową niewydolnością serca. UMP Poznań 2019.
118. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A i wsp. Cardiorenal Interactions Insights from the ESCAPE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1268–74.
119. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 1606–15.
120. Damman K, Deursen VM van i wsp. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 582–8.
121. Magri D, Martino F De, Moscucci F i wsp. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin*, 2019; 15: 359–69.
122. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X i wsp. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Intern Emerg Med*, 2017; 12: 749–56.
123. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U i wsp. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med*, 2017; 37: 56–63.
124. Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? *Clin Chim Acta*, 2015; 448: 107–17.
125. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*, 2013; 27: 41–53.
126. Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A i wsp. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*, 1989; 66: 1785–8.
127. Farha S, Asosingh K, Xu W i wsp. Hypoxia-inducible factors in human pulmonary arterial hypertension: A link to the intrinsic myeloid abnormalities. *Blood*, 2011; 117: 3485–93.
128. Sharma RK, Chakrabarti S. Anaemia secondary to erythropoietin resistance: Important predictor of adverse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J*, 2016; 92: 636–9.

129. George J, Patal S, Wexler D i wsp. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1304–9.
130. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F i wsp. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69: 841–58.
131. Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S i wsp. The correlation between red blood cell distribution width levels with the severity of obstructive sleep apnea and carotid intima media thickness. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 2199–204.
132. Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P i wsp. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, 2004; 17: 783–6.
133. Alvarez-Martins I, Remédio L, Matias I i wsp. The impact of chronic intermittent hypoxia on hematopoiesis and the bone marrow microenvironment. *Pflugers Arch Eur J Physiol*, 2016; 468: 919–32.
134. Major A, Bauer C, Breymann C i wsp. rh-Erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man. *Br J Haematol*, 1994; 87: 605–8.
135. Casoni I, Ricci G, Ballarin E i wsp. Hematological indices of erythropoietin administration in athletes. *Int J Sports Med*, 1993; 14: 307–11.
136. Tkaczyszyn M, Drozd M, Ponikowski P i wsp. Iron deficiency in heart failure: A 2020 update. *Kardiologia Polska*, 2019; 77: 1134–9.
137. Föhrhcz Z, Gombos T, Borgulya G i wsp. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*, 2009; 158: 659–66.
138. Lippi G, Targher G, Montagnana M i wsp. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*, 2009.
139. Vayá A, Sarnago A, Fuster O i wsp. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015; 59: 379–85.
140. Zozulińska-Ziółkiewicz D, Małecki M. The 2019 diabetes Poland guidelines — Summary of the most important changes. *Clin Diabetol*, 2019; 8: 1–103.

12. STRESZCZENIE

WSTĘP: Niewydolność serca (HF) jest zespołem chorobowym będącym końcowym stadium różnych chorób kardiologicznych i ogólnoustrojowych prowadzących do strukturalnego i czynnościowego uszkodzenia mięśnia sercowego. Częstość jej występowania wzrasta wraz z wydłużaniem życia i starzeniem się społeczeństwa. W postępowaniu klinicznym posługujemy się różnymi parametrami z badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych celem oceny rokowania pacjenta. Morfologia krwi jest badaniem wykonywanym rutynowo u pacjentów ambulatoryjnych i szpitalnych. Jest to badanie łatwo dostępne i tanie. W analizie układu czerwonych krwinek jednym z ocenianych parametrów jest współczynnik wariacji rozpiętości rozkładu wielkości krwinek czerwonych (RDW-CV). Wartości RDW-CV powyżej 14,5% są uważane za nieprawidłowe. Dane dotyczące związku między RDW-CV a zaawansowaniem klinicznym HF są ograniczone.

Celem pracy było określenie związku RDW-CV ze stopniem zaawansowania klinicznego skurczowej HF.

METODY: Grupę badaną stanowiło 351 pacjentów optymalnie leczonych z przewlekłą HF z LVEF <50%. Chorzy mieli wcześniej (co najmniej miesiąc wcześniej) wszczepiony kardiowerter-defibrylator (ICD) lub urządzenie do terapii resynchronizującej serce z funkcją defibrylacji (CRT-D). Wszyscy pacjenci byli rekrutowanych do badania w ramach projektu TEAM Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej: "Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices". Za pomocą echokardiografii przekłatkowej oceniono budowę i czynność skurczową i rozkurczową serca oraz przepływy krwi przez zastawki. We krwi żyłnej mierzono stężenie kreatyniny, NT-proBNP i oceniano parametry morfologiczne, a dodatkowo wyliczono szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR). Wykonano pomiary ciśnienia tętniczego, wskaźnik masy ciała, wskaźnik talia - pas. W teście 6 - minutowego marszu (6MWT) określono dystans marszu oraz zmierzono najniższą wartość saturacji (SpO₂). Pacjentów do analizy statystycznej podzielono na dwie grupy według wartości RDW-CV. Pierwsza grupa to pacjenci z wartościami powyżej 14,5%, druga grupa z wartościami poniżej 14,5%. Przeprowadzono analizę statystyczną grup pacjentów z wymienionymi parametrami funkcjonalnymi oraz strukturalnymi serca uzyskanymi w badaniu podmiotowym, przedmiotowym, echokardiograficznym oraz z wynikami badań laboratoryjnych próbki krwi.

WYNIKI: Pacjenci z trzeciego tercyla RDW-CV w porównaniu z pacjentami z niższych tercylów wykazywali wyższą klasę NYHA, niższą wartość frakcji wyrzutowej (LVEF), prędkość napływu późnorozkurczowego przez zastawkę mitralną (A) i prędkość skurczową (S') oraz prędkość późnorozkurczową (A') pierścienia mitralnego, czas przyśpieszenia wyrzutu przez zastawkę tętnicy płucnej (AccT), czas wyrzutu z prawej komory (RVET), czas wyrzutu z lewej komory (LVET), wskaźnik narastania ciśnienia skurczowego w lewej komorze (dp/dt), wyższe wartości wskaźnika E/A, E/E', większy wymiar lewego przedsionka (LA), prawej komory (RV), prawego przedsionka (RA), krótszy dystans marszu w 6MWT oraz niższe wartości saturacji (SpO₂) rejestrowane podczas 6MWT. Wyższe też było stężenie NT-proBNP i niższe wartości SBP. Ponadto osoby z HF z najwyższymi wartościami RDW-CV miały gorszą funkcję nerek (wyższe stężenie kreatyniny, niższą wartość eGFR) oraz wysokie stężenie kwasu moczowego, niezależnie od płci, wieku, stężenia hemoglobiny, występowania migotania przedsionków i niedokrwiennego tła HF.

WNIOSKI: Wartość RDW-CV ma związek z szeroko rozumianym klinicznym zaawansowaniem HF. Pacjenci z podwyższonymi wartościami RDW-CV mają większe strukturalne uszkodzenie i gorszą czynność skurczową i rozkurczową serca. W teście 6MWT pokonują krótszy dystans i też osiągają niższe wartości SpO₂. Dodatkowo mają wyższe wartości NT-proBNP oraz kreatyniny, niższe wartości eGFR i skurczowego ciśnienia krwi. Cięższa postać HF u chorych z LVEF <50 i wysokimi wartościami RDW-CV była niezależna od stężenia hemoglobiny, a także płci, wieku, obecności migotania przedsionków i przyczyny niedokrwiennej lub nieniedokrwiennej przyczyny HF.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure (HF) is a clinical syndrome occurring at the end stage of various cardiac diseases, leading to structural and functional damage to the heart. HF incidence rises with increasing life expectancy and ageing of society. Various clinical parameters can assess the patient's prognosis in HF. The coefficient of variation red blood cell distribution width (RDW-CV) is a typical parameter of the full blood count measured routinely in HF patients' daily practice. Increased RDW-CV values predict the risk of premature mortality in patients with HF. An RDW-CV value of over 14.5% is considered abnormal. Although the potential mechanisms exploring such links have been extensively studied, the research on the association between RDW-CV and HF's clinical severity is limited. This study aimed to determine the association between RDW-CV and the clinical severity of systolic HF in ambulatory patients.

METHODS: The study group consisted of 351 patients optimised with pharmacological with chronic HF with left ventricular ejection fraction (LVEF) below 50%. All had a previously (at least one month earlier) implanted cardioverter defibrillator or cardiac resynchronisation therapy device with a defibrillating mode. All patients were recruited for an observational study, "Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices", under the Foundation's TEAM project for Polish Science. The heart structure, systolic function and diastolic function were assessed with the use of transthoracic echocardiography. The concentration of uric acid, creatinine, N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) and morphology parameters were obtained from the peripheral venous blood samples, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated according to the MDRD formula. Blood pressure and body anthropometric parameters (to derive body mass index and waist-to-hip ratio) were measured at rest. The walking distance was determined by the 6-minute walking test (6MWT) and the lowest oxygen saturation during the test was recorded. The patients were split into two groups for the statistical analysis, with the RDW-CV value of 14.5% used to dichotomise the patients. All of measured parameters were compared between the two groups.

RESULTS: Patients in the group with RDW-CV above 14.5% belonged to a higher New York Heart Association class and had lower values of LVEF, late diastolic mitral inflow velocity, peak systolic annular mitral velocity, peak late diastolic mitral annular velocity, pulmonary artery ejection acceleration time, right ventricle ejection time, left ventricle ejection time, rate of pressure rise, higher dimension of the left atrium, right

ventricle and right atrium, shorter distance and lower oxygen saturations during the 6MWT. The concentration of NT-proBNP was higher, and the values of systolic blood pressure were lower than in individuals with RDW-CV below 14.5%. Additionally, patients with RDW-CV greater than 14.5% had worse kidney function as defined by higher creatinine concentration, uric acid concentration and lower value of eGFR, regardless of gender, age, haemoglobin concentration, presence of atrial fibrillation and having an ischaemic background of HF.

CONCLUSIONS: The higher RDW-CV value is associated with more severe systolic HF in ambulatory patients with HF and LVEF <50%. Those with high RDW-CV values have a more advanced myocardial remodelling and worse hemodynamic profile, exercise tolerance, and more common exercise-induced hypoxia than individuals with lower RDW-CV. Additionally, their kidney function is more impaired, they cover a shorter distance and achieve lower SpO₂ during the 6MWT. The observed association between higher RDW-CV and more advanced systolic HF is independent of the effects of haemoglobin concentration, gender, age, atrial fibrillation and ischaemic or nonischaemic cause of HF.

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zależność pomiędzy anizocytozą a RDW-CV.....	13
Rysunek 2. Zależność rozkładu MCV a wartością RDW-CV.	13
Rysunek 3. Wpływ niedotlenienia na szpik kostny w perspektywie wzrostu RDW-CV.	39
Rysunek 4. Związek uszkodzenia lewej komory serca ze wzrostem RDW-CV.....	44

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Podział HF z uwzględnieniem wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory [13].	7
Tabela 2. Czynnościowa klasyfikacja HF według klas NYHA [13].	7
Tabela 3. Grupy leków o potwierdzonej skuteczności w leczeniu HF [13,18,19].....	10
Tabela 4. Charakterystyka kliniczna badanej grupy 351 pacjentów.....	23
Tabela 5. Wartości parametrów laboratoryjnych wszystkich 351 badanych pacjentów.	24
Tabela 6. Podsumowanie cech klinicznych wszystkich 351 pacjentów oraz porównanie (t-test) chorych należących do 1 i 2 tercyla (n=235) z pacjentami z 3 tercyla (n=116) RDW – CV.....	25
Tabela 7. Podsumowanie wywiadu chorobowego wszystkich pacjentów (n=351) i porównanie osób z 1 i 2 tercyla (n=235) z chorymi z 3 tercyla (n=116) RDW-CV.	28
Tabela 8. Podsumowanie przyjmowanych leków przez wszystkich pacjentów (n=351) i porównanie osób z 1 i 2 tercyla (n=235) z chorymi z 3 tercyla (n=116) RDW-CV.	28
Tabela 9. Porównanie testem ANCOVA dostosowanym do płci, wieku, stężenia hemoglobiny, obecności migotania przedsionków, etiologii niedokrwiennej HF pacjentów z najwyższego tercyla (n=116) z pozostałymi tercylami (n=235) RDW- CV. Test ANCOVA wykonany wyłącznie dla parametrów, które istotnie różniły się w t-teście (Tabela 6).....	29

Paweł Nowinka
praca doktorska
Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych UAM
Poznań ul. Przybyszewskiego 49

Poznań 28.01.2018r

BADANIE NIE NOSI CECH
EKSPERYMENTU
MEDYCZNEGO

2018-02-01

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński
PRZEWODNICĄCY
KOMISJI BIOETYCZNEJ

Sz. Pan
Prof. dr hab. Paweł Chęciński
Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu

Szanowny Panie Profesorze,

Przygotowuje się do realizacji pracy doktorskiej pt. „Związek między wartością współczynnika wariacji rozmiaru krwinki czerwonej (RDW CV) a stopniem zaawansowania klinicznego skurczowej niewydolności serca u ambulatoryjnych pacjentów” która zostanie napisana pod kierunkiem dr hab. n. med. Przemysława Guzika. Będzie prowadzona w oparciu o analizy danych pacjentów zebranych w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Poznań ul. Przybyszewskiego 49.

Proszę o potwierdzenie, że przeprowadzone przeze mnie badanie nie jest eksperymentem medycznym i nie wymaga opinii komisji bioetycznej.

Z poważaniem
Paweł Nowinka
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG • 5172521

Paweł Nowinka

sekretariat naukowy
przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu
ul. Karłowicza 10
mgr inż. Barbara Undrych
tel. 61 854 62 51
e-mail: bundrych@um.poznan.pl

Paweł Nowinka
Tel. 601615745
pnowinka@poczta.onet.pl

2018-01-31