

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»**

**ФІЛАТОВА ОЛЕНА ЛЕОНІДІВНА**

УДК 616.12-008.46-036.12+055.1+055.2

**КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОЇ  
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК:  
ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Воронков Леонід Георгійович**, завідувач відділу серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Жарінова Вікторія Юрївна**, провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (м. Київ).

доктор медичних наук, професор **Іванов Валерій Павлович**, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця).

Захист відбудеться 15 травня 2018 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680 м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Деяк С. І.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** З постійним удосконаленням підходів до фармакологічного лікування основних серцево-судинних захворювань та зростанням частини людей похилого віку в індустріально розвинених країнах, розповсюдженість ХСН постійно зростає (Andersson L., 2012; James K., 2013; Maggioni A.P., 2015).

За підрахунками, що базуються на результатах вивчення розповсюдженості ХСН у різних країнах Європи, в Україні кількість таких пацієнтів наразі може сягати 1 млн. осіб (Воронков Л.Г., 2012). Незважаючи на певні досягнення у збільшенні тривалості життя пацієнтів з ХСН за рахунок застосування сучасних методів їх лікування, смертність серед них і дотепер залишається високою, сягаючи 50 % впродовж 4–5 років (Mozaffarian E.J., 2016). Тому численні аспекти синдрому ХСН лишаються у фокусі уваги багатьох дослідницьких груп (Colditz G.A., 2016; Cleland J.G., 2016; Busko M., 2016).

З–поміж багатьох аспектів ХСН її гендерний бік вивчений у недостатній мірі, про що свідчить брак робіт щодо порівняльної клініко-інструментальної характеристики відповідних жіночої та чоловічої когорт, й порівняння клінічного прогнозу чоловіків та жінок зі зниженою ФВ ЛШ, які страждають на ХСН.

З часів Фремінгемського дослідження у літературі регулярно цитуються дані щодо кращого виживання пацієнтів з ХСН жіночої статі (Regitz-Zagrosek V., 2010; Sato N., 2012; Syed S., 2014). Втім існує думка, що даний факт може мати своє пояснення у переважанні в жіночій когорті пацієнтів з ХСН частки осіб зі збереженою ФВ ЛШ (зазвичай – так званої діастолічної серцевої недостатності) порівняно з чоловіками (Khalid A., 2012). При цьому клінічні роботи спрямовані на детальне порівняння чоловічої та жіночої когорт пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ наразі практично відсутні. Це ж стосується вивчення довготермінового виживання даної категорії пацієнтів в залежності від статі й визначення його клініко-інструментальних предикторів з урахуванням гендерної приналежності. Зважаючи на те, що пацієнти з ХСН та зниженою ФВ ЛШ характеризуються найбільш несприятливим прогнозом виживання та потребують, на відміну від пацієнтів з ФВ ЛШ >40 %, реалізації жорстких стандартів лікування, визначення предикторів їх довготермінового клінічного прогнозу з врахуванням статевих чинників може сприяти покращенню їх диспансерного спостереження. Оптимальним шляхом у даному напрямку може бути розробка, на базі визначення вищезгаданих предикторів та відповідного математичного моделювання, алгоритмів індивідуального прогнозування перебігу ХСН окремо для чоловіків та жінок. Зазначене індивідуальне прогнозування, у свою чергу, має сприяти вдосконаленню диспансерного ведення пацієнтів з ХСН шляхом відокремлення осіб найбільшого клінічного ризику, в тому числі, такі які потребують застосування немедикаментозних (зокрема, хірургічних) методів лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота виконувалася в межах наукових тем відділу серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України: «Визначити клініко-прогностичне значення поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтетази та ангіотензин-перетворюючого

ферменту у хворих з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0110U001084 (шифр ОК.17.0000.162.10); «Вивчити механізми, клініко-прогностичне значення та можливості корекції інсулінорезистентності у хворих з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0113U000153 (шифр ОК.17.0000.177.13); «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0113U000153 (шифр ОК.17.0000.177.13). Автор була співвиконавцем зазначених тем.

**Мета і завдання дослідження.** Вдосконалити підхід до диспансеризації хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ шляхом розробки алгоритму індивідуального прогнозування їх довготермінового виживання з урахуванням статевої приналежності.

В зв'язку з цим були поставлені наступні завдання:

1. Дати порівняльну клініко-інструментальну характеристику хронічної серцевої недостатності чоловіків та жінок.
2. Виходячи з даних проспективного спостереження хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ вивчити їх виживання впродовж 12, 18, 24 та 36 місяців залежно від статі.
3. Базуючись на аналізі зазначених показників, визначити предиктори виживання хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для різних термінів їх спостереження – від 12 до 36 міс залежно від статі.
4. На основі отриманих даних розробити новий алгоритм індивідуального прогнозування тривалості життя пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ окремо для чоловіків та жінок.

*Об'єкт дослідження:* хронічна серцева недостатність зі зниженою ФВ ЛШ.

*Предмет дослідження:* клініко-демографічні показники, структурно-функціональний стан серця, виживання та його предиктори у чоловіків та жінок з клінічно маніфестованою ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

*Методи дослідження:* загальне клінічне обстеження, трансторакальна ехокардіографія, рутинна ЕКГ в 12 відведеннях, лабораторні дослідження (загальноклінічні аналізи, рутинний біохімічний аналіз крові), рентгенографія ОГК, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, сучасні методики оцінки виживання, визначення предикторів незадовільного прогнозу виживання, сучасні методики статистичної обробки матеріалу.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі представлено вирішення наукової задачі щодо вдосконалення підходу до диспансеризації хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Вперше окремо для чоловіків та жінок з ХСН визначені предиктори довготермінового виживання для різних термінів спостереження (12–18–24–36 міс.).

Вперше окремо для чоловіків та жінок з ХСН визначені референтні значення клініко-інструментальних показників, найбільшою мірою пов'язаних з неживанням хворих для різних термінів спостереження (12–18–24–36 міс.).

Вперше створені математичні прогностичні моделі перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ окремо для чоловіків та жінок.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначені конкретні чисельні

значення клініко-інструментальних показників, які найбільшою мірою пов'язані із ризиком летального кінця, впродовж різних термінів диспансерного спостереження пацієнтів з ХСН з урахуванням їх статевої приналежності.

Запропоновані відповідні алгоритми індивідуального прогнозування перебігу ХСН для жінок та для чоловіків дозволяють відокремити осіб найбільшого клінічного ризику, в тому числі, таких, що потребують застосування немедикаментозних (у тому числі, хірургічних) методів лікування.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження було впроваджено в практику роботи відділу серцевої недостатності та поліклінічного відділу Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кардіологічного відділення Київської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Головного військового клінічного госпіталю Міністерства Оборони України. За результатами проведеного дослідження отримано: деклараційний патент України на корисну модель № 123989U. МПК (2006.01) А61В 8/13 «Спосіб прогнозування виживання чоловіків з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на протязі 36 місяців спостереження» / Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, П.М. Бабич; патентовласник Державна Установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України – заявка № u 2017 10950; деклараційний патент України на корисну модель № 123988U. МПК (2006.01) А61В 8/13 «Спосіб прогнозування виживання жінок з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на протязі 36 місяців спостереження» / Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, П.М. Бабич; патентовласник Державна Установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України – заявка № u 2017 10948.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Самостійно проведений аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук, підбір тематичних хворих та їх клінічне обстеження, проспективне спостереження хворих шляхом збору даних про подальший перебіг захворювання та кінцеві точки спостереження за допомогою анкетування під час повторних госпіталізацій, телефонного опитування та поштового листування. Самостійно створена база даних, проведена статистична обробка отриманих результатів. Здобувачем написаний та оформлений текст, графіки та таблиці дисертаційної роботи. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Здобувач брав участь у створенні математичної програми для прогнозування виживання чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на протязі 36 місяців спостереження, на яку отримані 2 патенти України на корисну модель. Мета, завдання дослідження, аналіз отриманих даних, висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи були представлені на VI науково-практичній конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, Київ, квітень 2016 р. XVIII Національному конгресі

кардіологів України, Київ, вересень 2017 р.

Основні положення роботи були заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України 21 грудня 2017р.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед них 6 статей у спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 4 з яких включені до міжнародних наукометричних баз, 2 статті у закордонних спеціалізованих наукових журналах, 2 тез доповідей, опублікованих у матеріалах наукових конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Текст дисертаційної роботи викладено українською мовою на 207 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 59 таблицями, та 8 малюнками. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних літературних джерел, в кількості 265, а саме: кирилицею – 73, латиницею – 192.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Робота виконана на основі проспективного спостереження 356 пацієнтів з ХСН на ґрунті ішемічної хвороби серця та ФВ ЛШ < 40 %, що спостерігалися у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». Період спостереження тривав від 1 до 3-х років.

Серед обстежених хворих було 259 чоловіків (72,8 %), та 97 жінок (27,2 %). Вік пацієнтів складав від 30 до 75 років. За етіологічним фактором пацієнти розподілялись на наступні групи: ІХС – 356 хворих (100 %) у тому числі ІХС з АГ – 316 хворих (88 %). Постійна або персистуюча форма ФП мала місце у 241 хворого (68 %), ІМ в анамнезі був у 111 хворих (31 %). ІІ ФК за NYHA мали 114 хворих (32 %), ІІІ–ІV ФК за NYHA мали 242 хворих (68 %).

Встановлення клінічного діагнозу, обстеження та лікування проводились у відповідності з чинними стандартами, рекомендованими Асоціацією кардіологів України. Пацієнти, включені в дослідження, характеризувалися наявністю клінічних ознак хронічної серцевої недостатності ІІ–ІV ФК за NYHA.

В дослідження не включались хворі з гострими формами ІХС та порушенням мозкового кровообігу давністю менше 6 місяців, гострою ТЕЛА, ДКМП, ревматологічними хворобами, органічними клапанними вадами серця, запальними захворюваннями серця, онкологічними захворюваннями, хронічними інфекційними захворюваннями, наявністю вираженої печінкової (Клас С за класифікацією Чайлд-Пью) та ниркової недостатності (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м), виразковою хворобою шлунку та 12-палої кишки в стадії загострення, хронічним панкреатитом в стадії загострення, хронічним холециститом в стадії загострення, інсулінозалежним цукровим діабетом, анемією важкого та середнього ступеню, дисфункцією щитовидної залози (первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома та інші

ендокринні захворювання).

У всіх хворих проводився збір анамнестичних та антропометричних даних, до яких відносили: вік, стать, масу тіла, зріст, площу поверхні тіла, індекс маси тіла, термін спостереження, тривалість симптомів СН, діагноз основного захворювання (ІХС, АГ), наявність постійної форми фібриляції передсердь, ФК стенокардії, стадію ХСН, ФК СН (при виписці зі стаціонару), стадія гіпертонічної хвороби, тромбоемболію в анамнезі, ЧСС (при виписці зі стаціонару), рівень АТ (при виписці зі стаціонару), наявність асцити, наявність гідротораксу, супутні захворювання. Всім пацієнтам в обов'язковому порядку проводилось: ехокардіографічне дослідження серця (М- та В-режими) із застосуванням загальноприйнятих методів на апараті ULTRAMARK-9 (США) з метою оцінки структурно-функціонального стану серця; електрокардіографія; дослідження лабораторних показників: загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (електроліти К, Na, креатинін, рівень сечової кислоти, рівень білірубину, трансаміназ, глюкози, загального холестерину, коагулограму). Дослідження проводились на базі лабораторії клінічної біохімії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Із додаткових інструментальних методів дослідження у частини хворих використовували: рентгенографію ОГК; контрастне дослідження коронарного русла за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (у випадках сумніву щодо етіології ХСН), тести з фізичним навантаженням, Холтеровське моніторування ЕКГ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Проводився також порівняльний аналіз структури підтримувальної фармакотерапії у чоловіків та жінок, що спостерігалися. Лікування пацієнтів було спрямоване на компенсацію явищ серцевої недостатності. Проведене лікування включало активну діуретичну терапію для досягнення еуволемічного стану. На фоні досягнутого еуволемічного стану пацієнтам призначалось стандартне, регламентоване чинними рекомендаціями з ХСН лікування.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS 13.1 та Excel. Визначення характеру розподілення ознаки проводили за допомогою критеріїв Ліллієфорса та Шапіро – Уїлко. Перевірка гіпотез про розходження в групах проводилась за допомогою непараметричного критерія Манна – Уїтні. Для оцінки в якості предикторів категоріальних змінних застосовувався метод Каплан – Мейєра (побудова кривих виживаності) і логранговий критерій. У разі, якщо передумови застосування логрангового критерію не виконувались (криві виживаності перетиналися), було застосовано регресію Кокса. Для оцінки відстані між кластерами, було взято статистику хі-квадрат скориговану за допомогою поправки Йетса. Оцінка впливу клініко-демографічних та інших параметрів на виживаність пацієнтів було виконано за допомогою регресійного аналізу Кокса. Структура рівняння регресії формувалася за допомогою алгоритму послідовного покрокового введення пояснювальних змінних (коваріат) та їх взаємодій. В якості методу покрокового введення було застосовано метод «Forward Stepwise (Conditional LR)» («Поступове введення з використанням умовного відношення правдоподібності»).

Оцінка виживання хворих протягом трьох років проводилась за допомогою

анкетування під час повторних госпіталізацій, за допомогою телефонного спілкування та поштового листування.

**Результати дослідження.** В ході реалізації першого завдання нашого дослідження, а саме в порівняльному аналізі основних клініко-демографічних показників у чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, було проаналізовано 103 показника загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів.

Отримані дані продемонстрували наявність розбіжностей в клінічній характеристиці вищезначених груп хворих. Жінки мали старший вік (66 років проти 61 року у чоловіків  $p = 0,012$ ), серед них був більший відсоток хворих III–IV ФК за NYHA (78 % проти 64 % у чоловіків  $p = 0,010$ ), більша частка осіб з стенокардією (66 % проти 54 % у чоловіків  $p = 0,036$ ), з АГ (97 % проти 88 % у чоловіків  $p = 0,013$ ), ЦД (42 % проти 27 % у чоловіків  $p = 0,012$ ), з вираженою нирковою дисфункцією ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ). Водночас жіночий контингент характеризувався меншою часткою осіб з ФП (59 % проти 71 % у чоловіків  $p = 0,027$ ) та з перенесеним ІМ (23 % проти 34 % у чоловіків  $p = 0,030$ ).

Звертає на себе увагу відсутність достовірних відмінностей між обстеженими чоловіками та жінками з ХСН за ІМТ. З літератури відомо, що серед хворих на серцево–судинні захворювання середній ІМТ вищий у жінок ніж у чоловіків. ІМТ  $> 25 \text{ кг/ м}^2$  мали 71,4 % жінок та 56,4 % чоловіків (Воронков Л.Г., 2009). Отже, когорта жінок з ХСН, попри співставні з чоловіками показники гемодинаміки (ЧСС, АТ), меншу частоту ФП та меншу частоту осіб з перенесеним ІМ, можуть, у цілому бути потенційно оцінені, як клінічно більш «проблемні». На користь такого твердження, зокрема, свідчать виражено більша частка пацієнтів III–IV класів за NYHA, більша частота супутніх АГ та ЦД, домінування осіб із вираженим (III–IV) ступенем ниркової дисфункції у порівнянні з чоловіками. Останній факт, найімовірніше, може бути пояснений, згаданою вище, істотно більшою частотою серед них осіб з АГ та ЦД, які є потужними чинниками ураження нирок.

В ході аналізу структури підтримуючої терапії також були виявлені відмінності між групами чоловіків та жінок. У чоловіків, на відміну від жінок, в меншій кількості випадків призначалися ІАПФ (69 % та 86 % відповідно), та кількість призначень  $\beta$ -блокаторів була практично однаковою в обох групах (89 % та 85 %). В групі чоловіків достовірно частіше призначались антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів 93 % проти 84 % в групі жінок ( $p = 0,004$ ). В той час, як достовірно нижчі підтримуючі дози  $\beta$  – блокаторів в чоловіків можна гіпотетично пов'язати із більш частою наявністю в них ХОЗЛ, то факт достовірно рідшого, у порівнянні з жінками прийому чоловіками ІАПФ вимагає наступного аналізу. Підтримуюча доза  $\beta$  – блокатора була достовірно вищою в групі жінок 38 % проти 30 % в групі чоловіків ( $p = 0,01$ ). Середньодобові дози ІАПФ були практично однакові та достовірно не відрізнялися (37 % в групі жінок, та 38,9 % в групі чоловіків). Середньодобові дози антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, у групах чоловіків та жінок, також достовірно не відрізнялися (39 % та 37 % відповідно).

Зважаючи на те, що жінки були старшими за віком у порівнянні з чоловіками



( $p = 0,012$ ) не можна було виключити, що наведені раніше розбіжності клінічних показників пов'язані з цим фактом. Для перевірки даного твердження групи були вирівняні за віком, та проведений додатковий аналіз, який виявив такі ж самі закономірності. Тому було засвідчено, що виявлені розбіжності показників у порівнювальних групах пов'язані саме із статеву приналежністю хворих.

Починаючи із Фремінгемського дослідження, в літературі панує думка щодо кращої довготермінової виживаності серед жінок, що страждають на ХСН, порівняно з чоловіками. Втім, аналіз більшості епідеміологічних та обсерваційних досліджень, показує, що зазначені дані отримані при обстеженні загальної популяції пацієнтів з симптомною ХСН без врахування варіанту СН (зі зниженою або зі збереженою ФВ ЛШ). Цілком ймовірним виглядає припущення, що кращий клінічний прогноз жінок у більшості відповідних досліджень спостерігався внаслідок більшої частоти серед них ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, яка, як відомо, характеризується кращим прогнозом виживання (Andersson L., 2012; Busko M., 2016). Тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення виживання чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Головним результатом даного етапу роботи вбачається встановлення того факту, що довготерміновий прогноз виживання не розрізняється серед чоловіків та жінок, які страждають на ХСН та мають ФВ ЛШ  $< 40\%$  (рис. 1).

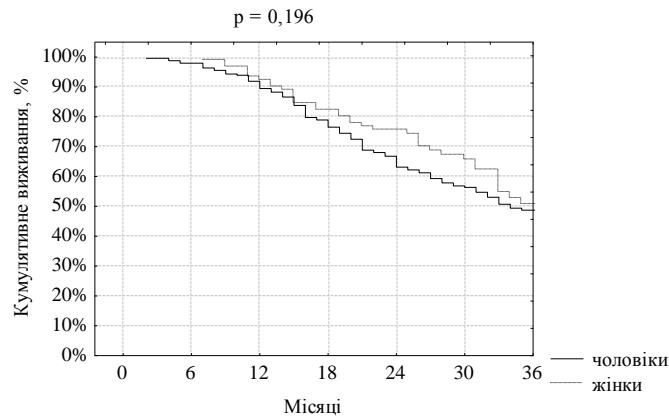


Рис. 1 Криві виживання пацієнтів впродовж 36 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Не має достовірної відмінності між виживанням вищезначених хворих на різних періодах нагляду. Не зважаючи на сучасне лікування даних когорт хворих, їх виживаємість залишається незадовільною. Як видно з рисунку 1 виживання чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців було високим (91 та 92 % відповідно), та в подальшому цей показник стрімко погіршується. Так кумулятивне виживання чоловіків та жінок впродовж 18, 24, 36 місяців склало: 78 % та 85 % ( $p = 0,085$ ), 69 % та 75 % ( $p = 0,092$ ), 49 % та 51 % ( $p = 0,196$ ) відповідно.

Наступним етапом дослідження стало виявлення неінвазивних клініко-інструментальних показників, які найбільшим чином впливали на смертність чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Отримані нами дані показали, що спектр предикторів по відношенню до однорічного виживання в чоловіків є набагато ширшим, ніж в жінок. При подальшому спостереженні кількість факторів пов'язаних з поганим прогнозом у чоловіків поступово зменшується, натомість їх кількість у жінок поступово зростає.

Цікаво, що у пацієнтів чоловічої статі ведучі предиктори 3-х річної летальності демонструють ступінь ремоделювання серця, а саме: товщина ПШ, об'єми (в тому числі індексовані) ЛШ, величина ФВ ЛШ. Це узгоджується з даними літератури про більшу схильність міокарду чоловіків до формування дилатації та фіброзу (Regitz-Zagrosek V., 2010). У жінок найбільш значущими предикторами смерті на цей час виявлені показники метаболізму (ІМТ, наявність ЦД), що може бути пояснено більшою кількістю серед них випадків цукрового діабету та ниркової дисфункції в порівнянні з чоловіками (41,6 % проти 27,4 %  $p = 0,012$ , та 60,8 % проти 37,7 %  $p < 0,001$ ) відповідно.

При аналізі факторів пов'язаних із поганим прогнозом, були виявлені істотні відмінності між чоловіками та жінками (табл. 1).

Таблиця 1

Предиктори виживаності впродовж 12 місяців пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса)

Змінна	Чоловіки				Жінки				
	P	ВШ	95,0 % ДІ		Змінна	P	ВШ	95,0 % ДІ	
			НГ	ВГ				НГ	ВГ
Стінка ПШ	0,003	3,409	1,51	7,65	Білірубін	0,039	6,612	1,10	39,59
Стенокардія	0,050	2,382	1,00	5,66	КСР ЛШ	0,002	2,127	1,92	6,02
Ср. Т ЛА	0,002	1,072	1,02	1,12	КДР ЛШ	0,005	1,431	1,01	1,07
Креатинін	0,014	1,016	1,00	1,02	ФВ ЛШ	0,030	0,843	0,72	0,98
ІКСО ЛШ	0,000	1,014	1,00	1,02					
ІКДО ЛШ	0,003	1,010	1,00	1,01					
КСО ЛШ	0,000	1,007	1,00	1,01					
КДО ЛШ	0,014	1,004	1,00	1,00					
УО ЛШ	0,041	0,971	0,94	0,99					
ШКФ	0,007	0,965	0,94	0,99					
ФВ ЛШ	0,000	0,864	0,81	0,91					
Заг. холестерин	0,048	0,699	0,49	0,99					

Так, для чоловіків предикторами виживання на протязі 12 місяців стали: наявність в діагнозі стенокардії напруги, товщина стінки ПШ, ФВ ЛШ, КДО та КСО (включаючи їх індексовані показники), УО ЛШ, середній тиск в легеневій артерії, рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові та ШКФ. Найбільш вагомими були: товщина стінки ПШ, наявність стенокардії в діагнозі, середній тиск в легеневій артерії. Доволі значущими також були: рівень креатиніну крові, КДО та КСО ЛШ включно з їх індексованими значеннями.

Статистично значущого зв'язку між виживаністю хворих впродовж 12 місяців та такими факторами як: вік, тривалість симптомів СН, наявність в анамнезі ІМ та порушення мозкового кровообігу, ІМТ, наявність ФП, ХОЗЛ, ЦД II типу, товщина стінок ЛШ, лінійні розміри порожнин серця, рівень глюкози, рівень сечової кислоти та іншими біохімічними та загальними аналізами крові не було виявлено. У жінок предикторами виживаності за цей період виявлено лише: ФВ ЛШ, КДР та КСР ЛШ, рівень білірубину крові

На кінець 18 місяців нагляду у чоловіків факторами, пов'язаними з поганим прогнозом, окрім тих, які були виявлені при спостереженні 12 місяців, стали: товщина задньої стінки ЛШ та підвищений рівень СРБ. Найбільш значущими предикторами летального кінця залишились: стенокардія напруги, товщина стінки ПШ та середній тиск в легеневій артерії. Як і у чоловіків, на виживаність хворих з ХСН за вищезначений період, у жінок мали вплив такі фактори, як ФВ ЛШ та середній тиск в легеневій артерії. На відміну від чоловіків у останніх, предикторами неживання стали: розмір ЛП, КДР та КСР ЛШ, тривалість симптомів СН, кількість тромбоцитів в крові. Та найбільш значущими з них були: розмір ЛП, КСР ЛШ та середній тиск в легеневій артерії.

Аналіз факторів не виживання у чоловіків впродовж 2-х років нагляду показав, що вони залишаються ті ж самі, як і впродовж 18 місяців спостереження.

Таблиця 2

Предиктори виживаності впродовж 24 місяців у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса)

Чоловіки					Жінки				
Змінна	P	ВШ	95,0 % ДІ		Змінна	P	ВШ	95,0 % ДІ	
			НГ	ВГ				НГ	ВГ
Стінка ПШ	0,011	1,598	1,11	2,29	КСР ЛШ	0,003	1,684	1,19	2,37
Стенокардія	0,014	1,590	1,09	2,30	ЛП	0,032	1,666	1,04	2,65
Рівень СРБ	0,028	1,043	1,00	1,08	Ср. Т ЛА	0,049	1,065	1,00	1,13
Креатинін	0,005	1,010	1,00	1,01	КДР ЛШ	0,002	1,045	1,01	1,07
ІКСО ЛШ	0,000	1,008	1,00	1,01	КСО ЛШ	0,010	1,006	1,00	1,01
ІКДО ЛШ	0,003	1,006	1,00	1,01	КДО ЛШ	0,038	1,004	1,00	1,00
КСО ЛШ	0,000	1,004	1,00	1,00	ФВ ЛШ	0,001	0,924	0,88	0,96
КДО ЛШ	0,011	1,003	1,00	1,00	З ЛШ	0,049	0,415	0,17	0,99
ШКФ	0,001	0,981	0,97	0,99	МШП	0,030	0,116	0,01	0,81
ФВ ЛШ	0,000	0,927	0,90	0,95					

Як видно з таблиці 2 у жінок зберігається тенденція до збільшення кількості факторів, які мають достовірний вплив на виживання хворих з ХСН. Як і в чоловіків, у жінок такими факторами стали КДО та КСО ЛШ. Також, у когорті жінок факторами, пов'язаними з поганим прогнозом, за вищезначений період, були: товщина МШП та задньої стінки ЛШ. Найбільш вагомими з них були: КСР, розмір ЛП, середній тиск в легеневій артерії.

З таблиці 3 видно, що факторами, які впливають на смерть хворих протягом 3-х років у чоловіків залишились: потовщена стінка ПШ, КДО та КСО ЛШ (в тому числі індексовані) та величина ФВ ЛШ. Також достовірно стали впливати – розмір ПШ та рівень сечової кислоти. Однак найбільшою мірою пов'язаними з не виживанням серед них були: розмір ПШ, товщина стінки ПШ, та ІКСО ЛШ.

На відміну від чоловіків у жінок предикторами виживаності на протязі 36 місяців виявились наступні: ІМТ, наявність в діагнозі ЦД, КДР та КСР ЛШ, підвищений рівень глюкози крові. Також, як і в групі чоловіків, в групі жінок на

прогноз виживання хворих з ХСН мають вплив такі фактори, як КДО ЛШ, КСО ЛШ та ФВ ЛШ. Найбільш високу інформаційну цінністю серед них мають: ІМТ, ЦД II типу, КСР ЛШ.

Таблиця 3

Предиктори виживаності впродовж 36 місяців у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса)

Чоловіки					Жінки				
Змінна	P	ВШ	95,0 % ДІ		Змінна	P	ВШ	95,0 % ДІ	
			НГ	ВГ				НГ	ВГ
ПП	0,012	1,660	1,11	2,47	ІМТ	0,006	2,137	1,23	3,68
стінка ПШ	0,039	1,524	1,02	2,27	ЦД 2типу	0,048	1,640	1,00	2,67
ІКСО ЛШ	0,001	1,007	1,00	1,01	КСР ЛШ	0,012	1,413	1,07	1,85
ІКДО ЛШ	0,039	1,004	1,00	1,01	Глюкоза крові	0,002	1,186	1,06	1,31
КСО ЛШ	0,002	1,003	1,00	1,03	КДР ЛШ	0,002	1,044	1,01	1,07
КДО ЛШ	0,051	1,002	1,00	1,02	КСО ЛШ	0,037	1,004	1,00	1,08
Сечова к-та	0,007	1,001	1,00	1,02	КДО ЛШ	0,012	1,003	0,00	1,05
ФВ ЛШ	0,000	0,943	0,92	0,96	ФВ ЛШ	0,000	0,941	0,910	0,97
					ІМТ	0,006	2,137	1,23	3,68

Для обґрунтованого визначення тактики ведення пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ < 40 % не достатньо лише переліку факторів пов'язаних з поганим прогнозом, а потрібні і їх референтні значення. Тому наступним етапом нашої роботи стало визначення конкретних чисельних значень показників, які з найбільшою мірою інформативності дозволяли відокремити групи пацієнтів з настанням або ненастанням летального кінця за обумовлений період спостереження для чоловіків та жінок. Аналіз показав, що велика кількість показників мала доволі вагомий вплив на річну виживаність чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Насамперед – величина ФВ ЛШ < 12 %, ІКСО > 175 мл/м<sup>2</sup>, ЧСС < 64 уд. за хв., рівень креатинину крові > 130 мкмоль/л, ШКФ < 84 мл/кг/1,73 м<sup>2</sup>, ІКДО ЛШ > 204 мл/м<sup>2</sup>, рівень холестерину крові < 2,75 ммоль/л та > 4,9 ммоль/л. Та на кінець трьох років спостереження кількість предикторів пов'язаних з поганим прогнозом значно зменшилась. Такими стали: величина ФВ ЛШ < 30 %, ІКСО ЛШ > 87,25 мл/м<sup>2</sup> та ІКДО ЛШ > 118 мл/м<sup>2</sup>, КДО ЛШ > 340 мл, КСО ЛШ > 168,5 мл, КСР > 5,6 см, КДР > 6,4см, рівні гемоглобіну < 110 г/л та сечової кислоти > 597,5 мкмоль/л. Так само і в когорті жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ велика кількість предикторів мали вплив на річну виживаність. Але, на чільному місці – рівень калію крові > 5,25 ммоль/л, величина Е/Е > 16,4, середній тиск в легеневій артерії > 45 мм рт.ст., КДО ЛШ > 180 мл та КДР ЛШ > 6 см, рівні сечової кислоти > 813 мкмоль/л та тромбоцитів крові < 181 г/л, величина ФВ ЛШ < 17 %. На кінець 36 місяців нагляду, на відміну від чоловіків, у жінок предикторами, які пов'язані з поганим прогнозом в більшій мірі, були показники метаболізму, а саме: рівні сечової кислоти > 234 мкмоль/л, глюкози > 6,7 ммоль/л, креатинину крові > 130 мкмоль/л, ШКФ < 46л/хв/1,73 м<sup>2</sup>, ІМТ < 29 г/м<sup>2</sup> та величина ФВ ЛШ < 28 %.

Існує традиційне уявлення, що ФВ ЛШ є універсальним показником, який самостійно визначає не тільки тяжкість декомпенсації та ефективність лікування, але й прогноз хворих з ХСН. Значення ФВ ЛШ  $< 30\%$  сполучене з достовірно гіршим прогнозом виживання впродовж трьох років (Воронков Л.Г., 2001). Втім, до кінця не з'ясовано, який саме рівень ФВ ЛШ є прогностично значущим для хворих в залежності від полу та терміну спостереження. За даними дослідження значно погіршує виживаність чоловіків на протязі року ФВ ЛШ лише  $< 12\%$  (ВШ 18,5). А на протязі 18, 24, 36 місяців спостереження ФВ ЛШ  $< 20\%$  (ВШ 9,5),  $25\%$  (ВШ 6,0),  $30\%$  (ВШ 5,1) відповідно. У жінок з ХСН найбільшою мірою на не виживання хворих, за перелічені вище відповідні терміни спостереження, впливає ФВ ЛШ  $< 17\%$  (ВШ 12),  $17,5\%$  (ВШ 26),  $20\%$  (ВШ 6,9),  $28\%$  (ВШ 3,4) відповідно. За цим показником чоловіча когорта вбачається гіршою в прогностичному плані в порівнянні з жіночою.

Окремо слід виділити вплив на показники летальності пацієнтів з ХСН та ФВ  $< 40\%$  ЛШ рівнів креатиніну крові та сечової кислоти. Підвищені рівні креатиніну та сечової кислоти, як незалежні предиктори поганого прогнозу, у поєднанні з електролітними змінами, виявлені у низці досліджень (Strasak A.M., 2008; Chrysohoou C., 2010; Doehner W., 20015). Це збігається із даними про те, що концентрація циркулюючої сечової кислоти відбиває ступінь системного оксидативного стресу при ХСН, вираженість якого, в свою чергу, значною мірою визначає клінічне прогресування цього синдрому (Jankowska E.A., 2007).

Встановлено, що на виживаність чоловіків в значній мірі впливає рівень креатиніну крові  $> 130$  мкмоль/л (ВШ 11) та ШКФ  $< 84$  мл/кг/1,73/м<sup>2</sup> (ВШ 11) на протязі 12 місяців нагляду. На протязі 18 місяців – рівень креатиніну крові  $> 130$  мкмоль/л (ВШ 5,2) та ШКФ  $< 34$  мл/кг/1,73/м<sup>2</sup> (ВШ 15). На протязі 24 та 36 місяців спостереження достовірного впливу не виявлено. На відміну від цих показників рівень сечової кислоти мав вагомий вплив на смертність чоловіків на всіх періодах спостереження. Предиктором не виживання чоловіків з ХСН на протязі року став рівень сечової кислоти  $> 456$  мкмоль/л (ВШ 5,0), який поступово збільшувався та на кінець 36 місяців спостереження був  $> 597$  мкмоль/л (ВШ 6,2). В когорті жінок, предиктором не виживання на протязі року став рівень сечової кислоти  $> 813$  мкмоль/л (ВШ 14), на протязі 18, 24, 36 місяців – рівень сечової кислоти  $> 408$  мкмоль/л (ВШ 12),  $315$  мкмоль/л (ВШ 12),  $234$  мкмоль/л (ВШ 14) відповідно. У жінок ШКФ не мала достовірного зв'язку зі смертністю на протязі 12 та 18 місяців спостереження. Втім, вже на 2 річному терміні спостереження найбільшою мірою пов'язаним з не виживанням хворих був рівень ШКФ  $< 51$  мл/кг/1,73/м<sup>2</sup> (ВШ 3,1), а на кінець 36 місяців цей показник склав  $< 31$  мл/кг/1,73/м<sup>2</sup> (ВШ 3,1). Виходячи з наведених даних підвищення рівня сечової кислоти та креатиніну в жінок з ХСН більшою мірою, ніж в чоловіків, сполучене з поганим прогнозом довготривалого (24–36 місячного) виживання.

На основі отриманих даних розроблені нові математичні алгоритми індивідуального прогнозування трьохрічного виживання хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ окремо для чоловіків та жінок, що характеризується наступними показниками для чоловіків: чутливість  $87\%$ , специфічність  $73\%$ , точність  $86\%$ ; для жінок чутливість  $96\%$ , специфічність  $71\%$ , точність  $91\%$ .

Модель базується на формулі Кокса, яка для чоловіків має наступний вигляд:

$$\frac{h(t, \mathbf{X})}{h_0(t)} = e^{-0,54 \times \text{Стінка\_ПШ} + 0,69 \times \text{УО} - 0,57 \times \text{К} - 0,96 \times \text{ІКДО} - 0,48 \times \text{СК}}$$

де  $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$  — пояснювальні змінні (коваріати),  $h_0(t)$  — вихідний ризик

Отримана модель є інформативною (логранговий критерій дорівнює 851,94) та адекватно описує ризик в залежності від змінних.

Рівняння для жінок має вигляд:

$$\frac{h(t, \mathbf{X})}{h_0(t)} = e^{-1,362 \times \text{СК} - 1,930 \times \text{Креатинин} - 0,727 \times \text{ІМТ} - 0,732 \times \text{ШКФ}}$$

де  $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$  — пояснювальні змінні (коваріати),  $h_0(t)$  — вихідний ризик

Отримана модель є інформативною (логранговий критерій дорівнює 361,184) та адекватно описує відносний ризик в залежності від змінних.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що виявляється у визначенні, на підставі проспективного трирічного спостереження, предикторів виживання хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ окремо для чоловіків та жінок на різних термінах їх спостереження (12–18–24–36 місяців) із створенням на даній основі нового алгоритму індивідуального прогнозування перебігу ХСН з урахуванням статевої приналежності.

1. У порівнянні з пацієнтами з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ – чоловіками, жінки відповідної клінічної когорти характеризуються старшим віком, більшим відсотком хворих з III–IV ФК за NYHA, вищим рівнем АТ, вищою ФВ ЛШ, більшою частотою наявності стенокардії, АГ, ЦД, ниркової дисфункції; меншою частотою випадків ФП та перенесеного ІМ. Водночас, не виявлено статистично значних відмінностей – за величинами ЧСС, ІМТ, тривалістю серцевої недостатності, часткою осіб з перенесеним мозковим інсультом, анемією, виразковою хворобою, перенесеною ТЕЛА.

2. У порівнянні з пацієнтами – чоловіками, жінки, що страждають на ХСН, достовірно частіше знаходяться на підтримувальній терапії ІАПФ, за відсутності значущої різниці у частоті прийому  $\beta$  – блокаторів. Водночас підтримувальні дози  $\beta$ -блокаторів у жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ є достовірно вищими у порівнянні із чоловіками.

3. Виживання чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців було високим (91 % та 92 %), та достовірно не розрізнялося, з подальшим прогресивним зниженням. На кінець 18 місяців воно склало 78 % та 85 %, 24 місяці спостереження – 69 % та 75 %, 36 місяців – 49 % та 51 % у чоловіків та жінок відповідно. Достовірних відмінностей виживання чоловіків та жінок на жодному з етапів спостереження виявлено не було.

4. Для відносно коротких термінів (12 міс) спостереження найбільшу негативну прогностичну цінність в когорті чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мають: ФВ ЛШ < 12 %, ІКСО > 175 мл/м<sup>2</sup>, ЧСС < 64 уд. за хв., рівень креатинину

крові  $> 130$  мкмоль/л, ШКФ  $< 85$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup>, ІКДО  $> 204$ мл/м<sup>2</sup>, рівень холестерину крові  $< 2,7$  ммоль/л та  $> 4,9$  ммоль/л, середній тиск в легеневій артерії  $> 53$  мм.рт.ст.

5. Предикторами настання смерті чоловіків на протязі трьох років спостереження є: рівень сечової кислоти  $> 597$  мкмоль/л, КДО ЛШ  $> 340$  мл, ФВ ЛШ  $< 30$  %, товщина задньої стінки ЛШ  $< 0,8$ см, КСР ЛШ  $> 5,6$  см, товщина стінки ПШ  $> 0,6$ см, ІКСО  $> 87$  мл/м<sup>2</sup>, КДР ЛШ  $> 6,4$  см, ІКДО  $> 118$  мл/м<sup>2</sup>, КСО ЛШ  $> 168$  мл.

6. Для відносно коротких термінів (12 міс) найбільш негативну прогностичну цінність в когорті жінок має: рівень калію крові  $> 5,2$  ммоль/л та  $< 2,6$  ммоль/л, показник Е/Е  $> 16$  та  $< 5,9$ , середній тиск в легеневій артерії  $> 45$ мм рт.ст, КДО ЛШ  $> 180$  мл, КДР ЛШ  $> 6,0$  см, рівень сечової кислоти  $> 813$  мкмоль/л, кількість тромбоцитів у крові  $< 181$  г/л, ФВ ЛШ  $< 17$  %, ІММ  $> 133$  г/м<sup>2</sup>, показник Е/А  $> 3,4$  та  $< 0,5$ .

7. Предикторами настання смерті жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ для 36 місяців спостереження є: рівень глюкози крові  $> 6,7$  ммоль/л, рівень креатиніну крові  $> 130$  мкмоль/л, ІМТ  $< 29$  кг/м<sup>2</sup>, ФВ ЛШ  $< 28$  %, ШКФ  $< 46$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup>.

8. На основі отриманих даних розроблені нові математичні алгоритми індивідуального прогнозування трьохрічного виживання хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ окремо для чоловіків та жінок, що характеризується наступними показниками для чоловіків: чутливість 87 %, специфічність 73 %, точність 86 %; для жінок чутливість 96 %, специфічність 71 %, точність 91 %.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З урахуванням прийнятних показників загальної інформативності, чутливості та специфічності алгоритму прогнозування вірогідного терміну виживання чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, який був розроблений у ході дисертаційної роботи, рекомендується застосовувати дану методику з метою формування груп найбільш активного диспансерного спостереження.

2. При попередній оцінці 1-річного прогнозу виживання чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рекомендується враховувати, як несприятливі, наступні критерії: ФВ ЛШ  $< 12$  %, ІКСО  $> 175$  мл/м<sup>2</sup>, ЧСС  $< 64$  уд. хв., рівень креатиніну крові  $> 130$  мкмоль/л, ШКФ  $< 85$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup>, ІКДО  $> 204$  мл/м<sup>2</sup>, рівень холестерину крові  $< 2,7$  ммоль/л та  $> 4,9$  ммоль/л, середній тиск в легеневій артерії  $> 53$  мм рт.ст.

3. При оцінці 3-х річного прогнозу виживання чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рекомендується враховувати, як несприятливі, наступні критерії: рівень сечової кислоти  $> 597$  мкмоль/л, КДО ЛШ  $> 340$  мл, ФВ ЛШ  $< 30$  %, товщину задньої стінки ЛШ  $< 0,8$  см, КСР ЛШ  $> 5,6$  см, товщину стінки ПШ  $> 0,6$  см, ІКСО  $> 87$  мл/м<sup>2</sup>, КДР ЛШ  $> 6,4$  см, ІКДО  $> 118$  мл/м<sup>2</sup>, КСО ЛШ  $> 168$  мл.

4. При орієнтовній оцінці 1-річного прогнозу виживання жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рекомендується враховувати, як несприятливі, наступні критерії: рівень калію крові  $> 5,2$  ммоль/л та  $< 2,6$  ммоль/л, показник Е/Е  $> 16$ , середній тиск в легеневій артерії  $> 45$  мм рт.ст, КДО ЛШ  $> 180$  мл, КДР ЛШ  $> 6,0$  см, рівень сечової

кислоти > 813 мкмоль/л, кількість тромбоцитів у крові < 181 г/л, ФВ ЛШ < 17 %, ІММ > 133 г/м<sup>2</sup>, показник Е/А < 3,4 та > 0,5.

5. При оцінці 3 – х річного прогнозу виживання жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рекомендується враховувати, як несприятливі, критерії: рівень глюкози крові > 6,7 ммоль/л, рівень креатиніну крові > 130 мкмоль/л, ІМТ < 29 кг/м<sup>2</sup>, ФВ ЛШ < 28 %, ШКФ < 46 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Воронков Л. Г., Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Ткач Н. А., Бабич П. Н. Виживаність упродовж 36 місяців та її предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. *Серце і судини*. 2017. № 3 (59). С. 47–51. (Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, підбір тематичних хворих їх клінічне обстеження та проспективне спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

2. Воронков Л. Г., Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Паращенко Л. П., Ткач Н. А. Виживання упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 4. С. 86–89. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі їх клінічне обстеження та проспективне спостереження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

3. Воронков Л. Г., Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Ткач Н. А., Ліпкан Н. Г. Виживаність упродовж 24 місяців та її предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 6. С. 50–55. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, обстеження та проспективне спостереження тематичних хворих, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

4. Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Паращенко Л. П., Ткач Н. А., Воронков Л. Г. Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. *Сімейна медицина*. 2017. № 4 (72). С. 113 – 116. (Здобувачем проведено аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження та спостереження за тематичними хворими, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку).

5. Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Ткач Н. А., Ліпкан Н. Г., Воронков Л. Г. 18-місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. *Український медичний часопис*. 2017. № 6 (122). С. 138–141. (Здобувачем проведений відбір тематичних хворих та їх проспективне спостереження, збір та опрацювання матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

6. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Бабич П.Н., Ляшенко А.В., Ткач Н.А., Паращенко Л.П. Прогнозування виживаності чоловіків та жінок з хронічною



серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на протязі трьох років. *Клінічна інформатика і Телемедицина*. 2017. №13. С. 42 – 52 (Здобувачем самостійно відібрані тематичні хворі їх проспективний нагляд, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, автор брала участь в створенні описаної математичної моделі, написання та підготуванню статті до друку).

7. Voronkov L., Filatova E., Lyashenko A., Tkach N., Babych P. 36 months survivalbility and its predictors in patients with chronic heart failure and recrease fraction of left ventricular ejection depending on sex. *Eureka: Health Sciences*. 2017. V. 5 (11). P. 44–49. (Здобувачем проведений відбір пацієнтів їх обстеження та проспективне спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

8. Воронков Л. Г., Філатова Е.Л., Ляшенко А. В., Ткач Н. А., Бабич П. Н. 12-месячная выживаемость и ее предикторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола. *Кардиология в Беларуси*. 2017. № 5 (9). С. 954–962. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, приймав участь в їх обстеженні та довгостроковому нагляді, провів статистичну обробку та аналіз даних, підготував матеріали до друку).

9. Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Паращенко Л. П., Ткач Н. А. Порівняльна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі (тези). *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 1 (дод.). С. 97. (Здобувач проводила аналіз наукової літератури, відбирала та спостерігала тематичних хворих, виконала статистичне опрацювання даних з їх аналізом, приймала участь в підготовці тез до друку).

10. Воронков Л. Г., Філатова О. Л., Ляшенко А. В., Паращенко Л. П., Ткач Н. А. Выживаність протягом 12 місяців пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі (тези). *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 1 (дод.). С. 88. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка тез до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Філатова О. Л. Клініко-інструментальна характеристика хронічної серцевої недостатності у чоловіків та жінок: порівняльне дослідження.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 кардіологія – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національна академія медичних наук України, Київ, 2018.

Мета дисертації є: порівняння клініко-інструментальних характеристик, тривалості виживання, визначення предикторів смертності та розробка алгоритмів індивідуального прогнозування довготермінового виживання окремо для чоловіків та жінок з ХСН та ФВ ЛШ < 40 %, з метою вдосконалення підходу до диспансеризації даної категорії хворих. Проаналізовано прогностичну значущість

кожного з отриманих показників. Доведено, що довготерміновий прогноз виживання не розрізняється серед чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Також не має достовірної відмінності між виживанням вищезначених хворих на різних періодах нагляду. Не зважаючи на сучасне лікування даних когорт хворих, їх виживаємість залишається незадовільною.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, стать, виживання, прогноз, предиктори.

## АННОТАЦІЯ

**Филатова Е. Л. Клинико-инструментальная характеристика хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин: сравнительное исследование.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 кардиология – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеска» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2018.

Целью работы стало: изучение клинико–инструментальных характеристик, продолжительности выживания, определение предикторов смертности и разработка алгоритмов индивидуального прогнозирования долгосрочного выживания отдельно мужчин и женщин с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, для совершенствования подхода к диспансеризации данной категории больных. Проанализировано прогностическую значимость каждого из полученных показателей. Доказано, что долгосрочный прогноз выживания не отличается у мужчин и женщин, страдающих на ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %. Также не отличается выживаемость вышеуказанных больных на разных периодах наблюдения. Несмотря на современные методы лечения данных групп пациентов, их выживаемость остается неудовлетворительной.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, пол, выживание, прогноз, предикторы.

## SUMMARY

**Filatova O. L. Clinical and instrumental characteristic of chronic heart failure in men and women: a comparative study.** – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «cardiology» – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The aim of the thesis was to improve the dispensary system in patients with CHF reduced left ventricular ejection fraction by developing an algorithm for individual prediction their long-term survival, depending on gender.

356 patients with ischemic CHF and reduced LVEF < 40 % were examined, including 259 (73 %) men and 97 (27 %) women. All patients were examined and treated according of recommendations to the Association of Cardiologists of Ukraine with relevant recommendations to the European Society of Cardiology.

The estimate of survival of men and women during 3 years was made by questionnaires during repeated hospitalizations, by telephone communication, and postal correspondence.

In the group of patients with CHF and LVEF women in compare to men were characterized by older age, a little bit higher level of systolic blood pressure, a larger of the left ventricular ejection fraction. Women were more likely than men to present in higher NYHA class.

There are more patients in women with hypertension and angina pectoris but fewer patients with atrial fibrillation and history myocardial infarction. Chronic obstructive pulmonary disease was frequently revealed in men, and the number of cases of type II diabetes mellitus was frequently confirmed in women. Renal dysfunction III–IV degree prevailed in women than in men. Data on differences in the structure of treatment for men and women were obtained. Dose of  $\beta$  – blockers was significantly higher in women than in men with the same number of their prescriptions. However, more often Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors were prescribed for men unlike women.

The prognostic significance of each of the indicators obtained in general-clinical, laboratory and instrumental methods was analyzed. Analysis of survival in patients with CHF and reduced LVEF showed for 12, 18, 24, 36 months is not significantly different and is 91 % and 92 %, 78 % and 85 %, 69 % and 75 %, 49 % and 51 % respectively.

An analysis of the study of unsurvival predictors in men and women with CHF and reduced LVEF has shown that the quantity of surviving predictors for one-year in men is much bigger than in women. With further observation, the number of factors associated with bad prognosis in men is gradually decreasing, while their number in women is gradually increasing. The main predictors of mortality in men are shown degree of remodeling of the heart, namely: right ventricle wall thickness, volumes (including indexed) LV, magnitude of LVEF. The main predictors of mortality in women are determined metabolic indicators (body mass index and diabetes mellitus). The most strong (occasion relations (OR) index within 18.50 – 7.10) predictors of a lethal outcome during 12 months in men were: the size of the left ventricular ejection fraction < 12 %, left ventricular systolic volume index > 175 ml/m<sup>2</sup>, systole rate < 64 strokes per minute, creatinine level > 130 mkmol/l and its clearance < 85 ml/m/1.73m<sup>2</sup>, left ventricular diastolic volume index > 204 ml/m<sup>2</sup>, cholesterol level < 2.7 mmol/l, pulmonary artery average pressure > 53 mm.Hg. The most strong (OR index within 59.00–12.00) predictors of a lethal outcome during 12 months in women were: serum potassium level > 5.2 mmol/l and < 2.6 mmol/l, dopplerechocardiographic relation E/E > 16.4, pulmonary artery average pressure > 45 mm.Hg., left ventricular diastolic volume > 180 ml, urea in blood > 813 mkmol/l, blood platelet < 181 g/l, the size of the left ventricular ejection fraction < 17,5 %, body mass index > 133 g/m<sup>2</sup>, dopplerechocardiographic relation E/F > 3.4 and < 0.5. The predictors of a lethal outcome during 36 months in men were: urea in blood > 597 mkmol/l, size of the left ventricular diastolic volume > 340 ml, the size of the left ventricular ejection fraction < 30 %, left ventricle wall thickness < 0,8 cm, right ventricle wall thickness < 0,6 cm, volumetric and linear (including indexed) parameters of LV chambers. In women, among the rates associated with the onset of the lethal outcome during the observation period were: glucose blood > 6,7mmol/l, creatinine level > 130 mkmol/l, urea level > 234 mkmol/l, body mass index < 29 kg/m<sup>2</sup>, the size of

the left ventricular ejection fraction  $< 28\%$ , creatinine clearance  $< 46 \text{ ml/m/1,73m}^2$ .

The last stage of the work was to combine the predictors of survival of patients with CHF and reduced LVEF into a mathematical model. The model allows to make individual prognosis of patients survival depend on gender.

**Key words:** heart failure, survival, predictors, gender, men, women.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

<b>АГ</b>	– артеріальна гіпертензія;
<b>АТ</b>	– артеріальний тиск;
<b>ВШ</b>	– відношення шансів;
<b>ЕКГ</b>	– електрокардіографія;
<b>ІАПФ</b>	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту;
<b>ІКДО</b>	– індекс кінцево-діастолічного об'єму;
<b>ІКСО</b>	– індекс кінцево-систолічного об'єму;
<b>ІМ</b>	– інфаркт міокарда;
<b>ІМТ</b>	– індекс маси тіла;
<b>ІХС</b>	– ішемічна хвороба серця;
<b>КДО</b>	– кінцево-діастолічний об'єм;
<b>КДР</b>	– кінцево-діастолічний розмір;
<b>КСО</b>	– кінцево-систолічний об'єм;
<b>КСР</b>	– кінцево-систолічний розмір;
<b>ЛП</b>	– ліве передсердя;
<b>ЛШ</b>	– лівий шлуночок;
<b>ММ</b>	– маса міокарда;
<b>МШП</b>	– міжшлуночкова перетинка;
<b>ОГК</b>	– органи грудної клітини;
<b>Ср; ТЛА</b>	– середній тиск в легеневій артерії;
<b>СРБ – С</b>	– реактивний білок;
<b>ТЕЛА</b>	– тромбоемболія легеневої артерії;
<b>СК</b>	– Сечова кислота.
<b>ПШ</b>	– правий шлуночок;
<b>УО ЛШ</b>	– ударний об'єм лівого шлуночка;
<b>ФВ</b>	– фракція викиду;
<b>ФК</b>	– функціональний клас;
<b>ФП</b>	– фібриляція передсердь;
<b>ХОЗЛ</b>	– хронічне обструктивне захворювання легень;
<b>ХСН</b>	– хронічна серцева недостатність;
<b>ЦД</b>	– цукровий діабет;
<b>ЧСС</b>	– частота серцевих скорочень;
<b>ШКФ</b>	– швидкість клубочкової фільтрації;
<b>НУНА</b>	– Нью-Йоркська Асоціація серця.

---

Підписано до друку 12.04.2018 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 25.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: nsvit23@ukr.net  
Сайт: nsvit.cc.ua