

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ФІЛАТОВА ОЛЕНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.12-008.46-036.12 +055.1 + 055.2

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 - Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 О.Л. Філатова
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

доктор медичних наук, професор

ВОРОНКОВ ЛЕОНІД ГЕОРГІЙОВИЧ

Київ – 2018

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». – Виконана на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота мала на меті – вдосконалити підхід до диспансеризації хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ шляхом розробки алгоритму індивідуального прогнозування їх довготермінового виживання з урахуванням статевої приналежності. Для досягнення поставленої мети було обстежено 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 ім. акад. М. Д. Стражеска». У зазначеній групі виявилось чоловіків – 259 осіб (73%), жінок – 97 осіб (27%), віком від 30 до 75 років. Період спостереження тривав від 1 до 3-х років. Початком спостереження вважали дату первинної госпіталізації, кінцевою точкою – дату смерті пацієнта або виживання на 31.12.2015р.

Оцінка виживання хворих протягом трьох років проводилась за допомогою анкетування під час повторних госпіталізацій, за допомогою телефонного спілкування, та поштового листування.

Пацієнти, включені в дослідження, характеризувалися наявністю клінічних ознак хронічної серцевої недостатності II – IV ФК за NYHA. Встановлення клінічного діагнозу, обстеження та лікування проводились у відповідності з чинними стандартами, рекомендованими Асоціацією кардіологів України [39],

яке включало в себе діуретики, β – адреноблокатори, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) та інші.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.1 та Excel [57].

В ході нашого дослідження було проаналізовано 103 показника загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. Отримані дані свідчать про наявність розбіжностей в клінічній характеристиці вищезначених груп хворих. Жінки мали старший вік (66 років проти 61 року у чоловіків $p = 0,012$), більший відсоток хворих з III – IV ФК за NYHA (78% проти 64% у чоловіків $p = 0,010$), вищий рівень АТ, вищу ФВ ЛШ (31% проти 29 % у чоловіків $p = 0,046$), більшу частку осіб з стенокардією (66% проти 54% у чоловіків $p = 0,036$) , АГ (97% проти 88% у чоловіків $p = 0,013$), ЦД II (42% проти 27% у чоловіків $p = 0,012$) та вираженою нирковою дисфункцією; меншу частку осіб з ФП (59% проти 71 % у чоловіків $p = 0,027$) та перенесеним ІМ (23% проти 34% у чоловіків $p = 0,030$). Також нами були виявлені відмінності між жіночою та чоловічою когортами у структурі підтримувальної терапії нейро–гуморальними антагоністами. А саме: підтримуюча доза β – блокатора була достовірно вищою в групі жінок 38% проти 30% в групі чоловіків ($p = 0,01$). Середньодобові дози інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) були практично однакові та достовірно не відрізнялися. У чоловіків, на відміну від жінок, в меншій кількості випадків призначалися ІАПФ (69% та 86% відповідно), та кількість призначень β – блокаторів була практично однакова в обох групах (89% та 85%). Також в групі чоловіків достовірно частіше призначались антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів 93% проти 84% в групі жінок ($p = 0,004$).

Одним з результатів нашої роботи є встановлення того факту, що довготерміновий прогноз виживання не розрізняється серед чоловіків та жінок, які страждають на ХСН та мають ФВ ЛШ $< 40\%$. Також не має достовірної відмінності виживання вищезначених хворих на різних періодах нагляду. Не

зважаючи на сучасне лікування даних когорт хворих, їх виживаємість залишається незадовільною.

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 статевою приналежністю хворих.

Аналіз вивчення предикторів поганого прогнозу у чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на різних етапах спостереження показав, 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 летального кінця демонструють ступінь ремоделювання серця, а саме: товщина стінки правого шлуночка, об'єми (в тому числі індексовані) ЛШ, величина ФВ ЛШ. У жінок найбільш значущими предикторами смерті виявлені показники метаболізму (ІМТ, наявність цукрового діабету). Виявлені нами рівні показників, найбільшим чином сполучених з летальним кінцем чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали певні розбіжності та залежали від терміну спостереження. Аналіз показав, що велика кількість показників мала доволі вагомий вплив на 1-річну виживаність чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Насамперед – величина ФВ ЛШ менша за 12%, індекс КСО більший за 175 мл/м^2 , частота серцевих скорочень менша за 64 уд. хв., розрахункова швидкість клубочкової фільтрації менша за $84 \text{ мл/кг/1,73 м}^2$, індекс КДО ЛШ більший за 204 мл/м^2 . Та на кінець трьох років спостереження кількість предикторів пов'язаних з поганим прогнозом значно зменшилась. Головуючими стали: величина ФВ ЛШ менша за 34%, індекс КСО ЛШ більший за $87,25 \text{ мл/м}^2$ та індекс КДО ЛШ більший за 118 мл/м^2 . Так само і в когорті жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Виявлена велика кількість предикторів, які мали вплив на річну виживаність

жінок. На чільному місці є: рівень калію крові більший за 5,25 ммоль/л, величина ехокардіографічного показника Е/Е більша за 16,4, середній тиск в легеневій артерії більший за 45 мм.рт.ст., величина ФВ ЛШ менша за 17%. Та на кінець 36 місяців нагляду, на відміну від чоловіків, у жінок предикторами, які пов'язані з поганим прогнозом були показники метаболізму, а саме: рівень сечової кислоти більший за 234 мкмоль/л, глюкози крові більша за 6,7 ммоль/л, розрахункова ШКФ менша за 46 мл/хв./1,73 м², індекс маси тіла менший за 29г/м², та величина ФВ ЛШ менша за 28%.

Останнім етапом роботи стало об'єднання предикторів виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в математичну модель, яка дозволяє здійснювати індивідуальне прогнозування виживання пацієнтів даної вибірки.

Наукова новизна нашого дослідження полягає в тому, що вперше, окремо для чоловіків та жінок, визначені предиктори довготермінового виживання, для різних термінів спостереження (12-18-24-36 місяців). Також, вперше, для вищезначених груп хворих, визначені референтні значення клініко-інструментальних показників, найбільшою мірою пов'язаних з неживанням хворих для різних термінів спостереження (12–18–24–36 міс) на основі, яких створені математичні прогностичні моделі перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з урахуванням статевої приналежності.

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає у визначенні конкретних чисельних значеннях клініко-інструментальних показників, які найбільшою мірою пов'язані із ризиком смерті, 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.

Ключові слова: серцева недостатність, виживаність, предиктори, чоловіки, жінки, прогноз.

SUMMARY

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

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 protection will be held in the specialized scientific council of the 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 this scientific work 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 chronic heart failure (CHF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 40\%$ were examined which was observed in the Department of Heart Failure of State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko”. The observation period lasted from 1 to 3 years.

There were 259 men (73%), women 97 (27%), 30-75 years old. The date of primary hospitalization was considered as beginning of the observation, and the date of death or survival of the patient to 31.12.2015 was considered as the end point.

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

Patients included in the study had clinical signs of chronic heart failure II - IV FC for NYHA. All patients were screened and treated in accordance with the current standards of the Ukrainian Society of Cardiologists [33], which included diuretics, beta blockers, angiotensin converting enzyme (ACE inhibitors), and others.

Statistical processing of the results was performed using the SPSS 13.1 application package and Excel [57].

103 indicators of general-clinical examination and special instrumental and laboratory methods were analyzed.

The obtained data confirm the differences in the clinical characteristics of the above-mentioned groups of patients. Women were older (66 years of age versus 61 in men, $p = 0.012$), a higher percentage of patients with NYHA III-IV FC (78% vs. 64% in men, $p = 0.01$), higher blood pressure, higher left ventricular ejection fraction (31% compared with 29% for men, $p = 0.046$), a greater proportion of people with angina pectoris (66% vs. 54% for men $p = 0.036$), hypertonic disease (97% vs. 88% for men $p = 0.013$), diabetes II type (42% vs. 27% for men $p = 0.012$) and severe renal dysfunction; a lower percentage of people with atrial fibrillation (59% vs. 71% in men $p = 0.027$) and myocardial infarction (23% vs. 34% in men $p = 0.030$).

We also identified the differences between female and male cohorts in the structure of supportive therapy by neuro-humoral antagonists. The maintenance dose of β -blocker was significantly higher in the group of women, 38% vs. 30% in the male group ($p = 0.01$). Average daily angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists (AMR) were not different. In men, ACEs were prescribed less than in women (69% and 86% respectively), and the number of recipe of β blockers was almost identical in both groups (89% and 85%). Also, in the male group, the antagonists of the mineralocorticoid receptors were significantly assigned 93% vs. 84% in the female group ($p = 0.004$).

One of the results of our work is the establishment of the fact that the long-term survival outlook does not differ in men and women with chronic heart failure and left ventricular ejection fraction with $<40\%$. Survival of the above-mentioned patients is the same in the different periods of observe. Mortality of such patients is still the high despite the modern treatment.

Despite that women were older than men ($p = 0.012$), it could not be ruled out that the earlier discrepancies in clinical parameters were due to this fact. To check this statement, the groups were aligned by age, and an additional analysis was carried out

that revealed the same patterns. Therefore, it was shown that the discrepancies found in the comparative groups were related to the sex of the patients.

An analysis of the study of unsurvival predictors in men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction 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 left ventricular ejection fraction. The main predictors of mortality in women are determined metabolic indicators (body mass index and diabetes mellitus).

The levels of the indicators of survival predictors are different in the groups of men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction and depend on the duration of the observation. The analysis showed that the men have a large number of survival predictors for one year. The main of them are the size of the left ventricular ejection fraction $< 12\%$, left ventricular systolic volume index $> 175 \text{ ml/m}^2$, systole rate < 64 strokes per minute, creatinine clearance $< 84 \text{ ml/m/1.73m}^2$, left ventricular diastolic volume index $> 204 \text{ ml/m}^2$. The number of bad prognosis predictors is significantly decreased at the end of three years of observation. The main of them are the next: the size of LVEF less than 20% , left ventricular systolic volume index more than 87.25 ml/m^2 , left ventricular diastolic volume index more than 118 ml/m^2 . Similarly, in a cohort of women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. The analysis showed that the women have a large number of survival predictors for one year. The main of them are the next: serum potassium level $> 5.25 \text{ mmol/l}$, dopplerechocardiographic relation E/E > 16.4 , pulmonary artery average pressure $> 45 \text{ mm.Hg.}$, the size of the left ventricular ejection fraction $< 17\%$.

The number of bad prognosis predictors is significantly decreased at the end of three years of observation. The main of them are the next: high urea in blood, more than 234 ml , glucose blood more than 6.7 mmol/l , body mass index less than 29 g/m^2 , size of the left ventricular ejection fraction $< 28\%$.

The last stage of the work was to combine the predictors of survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction into a mathematical model. The model allows to make individual prognosis of patients survival depend on gender.

The scientific novelty of research is there were defined predictors of survival for different time of observe separately for men and women. Also, the first for the above mentioned groups of patients, the spectrum of the initial parameters, associated with the prognosis of survival for three years were created. Based on these indicators prognostic mathematical models were created depend on sex.

The value of the results of the study for clinical practice is determine the specific numerical values of the clinical and instrumental parameters of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction, which are related to the risk of death for various observations (12-18-24-36 months), separately for men and women.

An appropriate computer algorithm for individual prognostication mortality by chronic heart failure in women and men based on the above mentioned parameters is proposed.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Ткач Н.А., Бабич П.Н. Вживаність 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. Вживання 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. Вживаність 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, написанні та підготуванні 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 recreased 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, приймала участь в їх обстеженні та довгостроковому нагляді, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала 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 (додаток). 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. Вживаність протягом 12 місяців пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі (тези). *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1 (додаток). С. 88. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка тез до друку).

ЗМІСТ

	Стор
АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ПИТАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ, КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗ ХВОРИХ ІЗ ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)...	23
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИКИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ	
2.1 Клінічна характеристика обстежених.....	45
2.2 Методи обстеження хворих.....	49
2.3 Методи лікування	54
2.4 Методи статистичної обробки даних	54
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗА ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ДАНИМИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНО – ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.....	59
РОЗДІЛ 4. ДОВГОСТРОКОВЕ ВИЖИВАННЯ І ЙОГО ПРЕДИКТОРИ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ	
4.1 Вживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від статі.....	80
4.2 Предиктори летального кінця для різних термінів спостереження у	

пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШІ залежно від статі..... 86

4.3 Характеристика предикторів виживання хворих з ХСН та
зниженою ФВ ЛШІ для різних термінів їх спостереження залежно від
статі..... 95

**РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ВИЖИВАНOSTІ ЧОЛОВІКІВ ТА
ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ
ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА
ПРОТЯЗІ ТРЬОХ РОКІВ..... 112**

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 128

ВИСНОВКИ 144

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 146

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 148

ДОДАТКИ..... 176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АТ-II – ангіотензин II

БАБ – бета-адреноблокатор

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІАПФ – інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

ІКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму

ІММ – індекс маси міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММ – маса міокарда

МШП – міжшлуночкова перетинка

ПШ – правий шлуночок

РААС – ренін-ангіотензін-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

Сеч. к-та. – сечова кислота

СК – сечова кислота

С Т ЛА – систолічний тиск в легеневій артерії

Ср. Т ЛА – середній тиск в легеневій артерії

УО – ударний об’єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХС - холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

НУНА – Нью-Йоркська Асоціація серця

ВШ – відношення шансів

ВСТУП.

Актуальність теми. В галузі кардіології хронічна серцева недостатність через своє клінічне та соціальне значення займає особливе місце, та залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я багатьох розвинутих країн світу [83]. Згідно з експертними оцінками, розповсюдженість симптоматичної ХСН в європейській популяції коливається від 0,4 до 2%, її частота збільшується з віком, та вона має суттєві розбіжності між чоловіками та жінками. Так, в віці 50 – 59 років зростання захворюваності на серцеву недостатність у чоловіків склало 0,3% на рік, а у жінок – 0,2% на рік; у віці 70 – 80 років – 2,7% на рік у чоловіків, 2,2 % - на рік у жінок [2]. Незважаючи на певні досягнення останніх десятиріч в галузі дослідження патогенезу та пошуків ефективних шляхів лікування, ХСН залишається одним з найважчих та прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи. Прогноз хворих з серцевою недостатністю як і раніше залишається одним з найгірших, серед інших клінічних станів. 6-місячний показник смертності коливається за даними різних досліджень від 5% до 60% в залежності від вираженості серцевої недостатності [1, 5, 7, 251]. З'ясування можливостей покращення цієї ситуації залишається актуальною науковою проблемою.

Вивчається багато різних аспектів ХСН, однак такий аспект як гендерні особливості, має недостатнє висвітлення в літературі. Важливість гендерного підходу до вирішення багатьох проблем в кардіології не викликає сумнівів, що насамперед пов'язано з статевими особливостями фізіології та патології функціонування серцево-судинної системи. За останні роки з'явилися чисельні роботи щодо відмінностей клініки, перебігу, виникнення ускладнень у чоловіків та жінок з ХСН [4, 30, 258]. Втім, загальна кількість робіт, присвячених порівняльній клініко-інструментальній оцінці цих факторів, є обмеженою.

Дослідження, які вивчали довгостроковий прогноз ХСН в залежності від статі, репрезентують протилежні данні. В Фремінгемському дослідженні було показано що застосування інгібіторів АПФ знизило п'ятирічну летальність у чоловіків на 28% та на 24% у жінок [137]. Такі самі результати представлені в

дослідженнях Американського Національного Комітету за контролем здоров'я та харчування, яке продемонструвало значне покращення тривалого виживання жінок з ХСН у порівнянні з чоловіками [253]. Проте в центрі вивчення серцевої недостатності у Гелінгтоні (Великобританія) при спостереженні хворих з ХСН на протязі трьох років отримані наступні данні: летальність склала 19%, 38 %, 43% за кожен рік відповідно, при цьому суттєвої різниці по статі не відмічалось [261]. Вирішення цих розбіжностей залишається суперечливим. Більш того, більшість досліджень базуються на аналізі даних усієї популяції пацієнтів з ХСН (без урахування ступеня збереженості фракції викиду ЛШ) [261, 265], або ж не враховують етапність прогнозування в залежності від термінів спостереження хворих [163, 187, 215]. До того ж, в жодній з доступних нам робіт, присвячених індивідуальному прогнозуванню ХСН, не проводився співставний аналіз спектру предикторів виживання хворих для різних термінів їх спостереження в залежності від статі із подальшою розробкою відповідного диференційованого прогностичного алгоритму.

З метою подальшого вдосконалення диспансеризації хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ актуальними є аналіз та відбір оптимальних клініко-інструментальних показників, які найбільш тісним чином пов'язані із довготривалим виживанням таких хворих – предикторів клінічного прогнозу. На даній основі вбачається доцільним формування математичної моделі для розрахунку вірогідності несприятливого прогнозу впродовж певних періодів спостереження у даного контингенту хворих, яка б дозволила з прийнятною точністю здійснювати індивідуальне прогнозування перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, з урахуванням їх статі.

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.

Задачі дослідження:

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 в залежності 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 в залежності 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 № у 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 № у 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 дисертації. Основні положення та результати роботи були представлені на VI науково-практичній конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, Київ, квітень 2016р. XVIII Національному конгресі кардіологів України, Київ, вересень 2017 року.

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

РОЗДІЛ 1

ПИТАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФВЛШ, КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗ ХВОРИХ ІЗ ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФВЛШ.

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2016 р серцева недостатність (СН) визначається, як патофізіологічний стан, який має типові синдроми (наприклад: задишка, затримка в організмі рідини, зниження толерантності до фізичних навантажень) та може супроводжуватися об'єктивними ознаками (наприклад: підвищення тиску в яремній вені, вологі хрипи в легенях, периферичні набряки) внаслідок структурної чи функціональної патології серця, яка призводить до зменшення серцевого викиду та підвищення внутрисерцевого тиску в спокої чи при навантаженні [260].

Хронічна серцева недостатність (ХСН) являє собою істотну медико-соціальну та фінансову проблему. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що вона до цього дня залишається одним із найбільш розповсюджених, прогресуючих та прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи і є однією з провідних причин смертності, госпіталізації та стійкої втрати працездатності [84, 96]. Діагноз ХСН встановлюється 1,5-2% серед всього населення земного шару та становить 5-10 випадків на 1000 людей щорічно [168]. За даними Роттердамського дослідження ХСН складає 1% серед людей в віці 45-54 років, 3% - в віці 65-74 років та 7% - в віці 75-84 років [87, 184]. Найбільш наглядне підтвердження залежності розповсюдження ХСН від віку показало Фремінгемське дослідження. За даними цього дослідження захворюваність на ХСН зростає від 1% в групі 50-59літніх до 10% в групі 80-89літніх людей [137, 138]. Середній вік при встановленні діагнозу ХСН в європейських країнах досягає 67-76 років [96, 163, 231]. В Україні (дослідження UNIVERS) та Росії (дослідження ЕПОХА-О-ХСН) середній вік хворих, яким виставляється діагноз ХСН є біля 60 років [2]. Соціальна значимість цієї проблеми виявляється в тому,

що більша частина цих хворих щорічно госпіталізується а до 30 % – двічі на рік. Слід визначити, що економічна складова будь-якої проблеми є чутливим “барометром” її важливості. Так витрати на лікування ХСН в США становлять 10 млрд. \$ в рік, а за даними Congestive Heart Failure in the United States сягають астрономічних цифр – 38 млрд. \$. [176, 185, 186, 225]. Витрати європейських країн на лікування ХСН становлять 2–3% всього бюджету виділеного на охорону здоров’я, та перевищують витрати на лікування інфаркту міокарда та онкологічних захворювань разом взятих. Значна частка цих затрат становить стаціонарне лікування пацієнтів в зв’язку з декомпенсацією [97].

В популяційних дослідженнях [244, 247, 253] однією з самих частих причин ХСН є артеріальна гіпертонія. Так наприклад в Фремінгемському дослідженні гіпертонічна хвороба в чистому виді чи в поєднанні з ішемічною хворобою серця складає 70% всіх причин ХСН [137, 138]. В той же час за даними досліджень SOLVD та DIG найбільш поширеною причиною систолічної дисфункції лівого шлуночка та ХСН є ішемічна хвороба серця. На долю ІХС припадає 41% всіх випадків декомпенсації ХСН, на долю кардіоміопатій – 37%, на вади серця – 9%, а на гіпертонію – 6% [74, 147, 249]. При порівнянні вище означених досліджень, слід зауважити, що відмічається тенденція до зменшення частки артеріальної гіпертензії в «чистому» виді та збільшення пацієнтів з ІХС та некоронарогенним враженням міокарду.

Тривало існуюча неадекватність серцевого викиду метаболічним потребам тканин спричиняє типові для ХСН патологічні зміни самого серця та інших органів та систем. Накопичення та узагальнення наукових даних обумовило розуміння патофізіології ХСН, у відповідності з яким до ключових патофізіологічних механізмів прогресування ХСН належать ремоделювання серця (насамперед – ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ)) та нейрогуморальна активація [1, 91, 106, 127]. При цьому розвивається складний комплекс змін біології кардіоміоцитів (гіпертрофія, порушення функції саркоплазматичного ретикулуму, зміни скоротливих та регуляторних протеїнів рецепторного апарату та систем мікро РНК та ін.) прискорюється їх загибель (некроз, апоптоз,

аутофагія), відбуваються патологічні зміни в інтерстиції міокарду (порушення функції кардіальних фібробластів, порушення синтезу та метаболізму колагенового матриксу міокарду). До цього додається значне зростання використання аденозинтрифосфату (АТФ) та зниження його внутріклітинного синтезу, що призводить до виникнення та прогресування енергодефіциту. Це обумовлює зміни геометрії ЛШ та зниження ефективності його скорочення. Ремоделювання ЛШ виступає чинником прогресування СН та підвищення ризику життєво небезпечних шлуночкових аритмій [33, 41, 54, 152].

Паралельно відбувається й патологічне ремоделювання органів – мішеней (судин, нирок, скелетних м'язів) [34, 63, 125]. Основними змінами з боку периферичних судин при ХСН є перманентна системна периферична вазоконстрикція (ПВК) та ендотеліальна дисфункція. З ПВК пов'язане збільшення навантаження на серце та гіпоперфузія периферичних м'язів. Внаслідок гіпоперфузії периферичних м'язів розвивається їх хронічна гіпоксія з відповідним зниженням функціональної здатності [49, 71, 106].

Подальше прогресування дисфункції ЛШ відбувається через компенсаторні реакції: підвищення активності симпато–адреналової (САС) та ренін–ангіотензин–альдостеронової (РААС) систем [50, 111], а також ендотеліну–1 та вазопресину [53, 95, 111]. Контррегуляторні механізми, які діють паралельно представлені: натрійуретичними пептидами, брадікініном, вазодилаторними простагландинами, оксидом азоту [53, 108]. Активація ренін–ангіотензин–альдостеронової та симпато–адреналової систем у відповідь на зниження серцевого викиду спочатку є адаптивною реакцією, спрямованою на підтримку адекватної перфузії тканин, але в подальшому посилює перевантаження вже патологічно зміненого міокарду, що обумовлює фатальний прогноз ХСН. У багатьох дослідженнях була встановлена пряма залежність між концентрацією компонентів РААС та САС (ренін, ангіотензин II, альдостерон та ін.) та смертністю хворих з ХСН [95, 111, 180]. Через активацію РААС відбувається збільшення загального периферичного опору і, як наслідок, збільшення перед та після навантаження та зменшення перфузії тканин, в першу чергу зменшення

ниркового кровотоку з подальшим зниженням ниркової фільтрації [55, 126]. Стимуляція синтезу альдостерону призводить до затримки Na^+ та рідини в організмі. З іншого боку, постійно підвищений рівень ангіотензину II та альдостерону викликає гіперплазію та гіпертрофію кардіоміоцитів та підвищує синтез колагену, в наслідок чого ініціюються процеси кардіофіброзу та дезадаптивного ремоделювання серцевого м'язу [54, 112, 236]. У фазі виражених циркуляторних порушень та системного тканинного дисметаболізму ініціюється механізм так званої імунозапальної відповіді організму з активацією синтезу гуморальних медіаторів системного запалення – прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин альфа – $\text{TNF-}\alpha$, інтерлейкінів 1,2,6,8) імунокомпетентними клітинами [15, 67, 256]. Основними ефектами цитокінів є активація оксидативного стресу, катаболічних процесів, стимуляція апоптозу кардіоміоцитів, міоцитів скелетних м'язів та лімфоцитів, пригнічення скорочувальної функції міокарду, функціональне роз'єднання (uncoupling) β -адренорецепторних структур [105, 159, 164]. Значна імунозапальна активація асоціюється з тяжкістю СН, низьким серцевим викидом, і є характерною для переходу ХСН до термінальної стадії, пов'язана з високою кардіальною смертністю [45, 67, 192].

Не зважаючи на великі витрати та велику увагу до проблеми ХСН прогноз залишається несприятливим. П'ятирічна виживаність хворих з ХСН складає 50%, а серед хворих III–IV функціонального класу смертність коливається в межах 35–50% для одного року, дворічна – 50–70% та трирічна – більше 70% [203]. В Сіетлській моделі серцевої недостатності прогнозована виживаність пацієнтів досліджених на протязі 1, 2 та 3 років склала 88,2%, 79,2% та 71,8% проти фактичної 87,8%, 77,6% та 68,0% [163].

Сучасні принципи терапії ХСН передбачають необхідність як редукції симптоматики та поліпшення якості життя пацієнтів, так і вплив на довгостроковий прогноз їх виживання. У зв'язку з цим велика кількість робіт присвячена визначенню незалежних предикторів виживання та виділенню пацієнтів з найбільш високим рівнем ризику для більш активного

медикаментозного впливу на прогресування ХСН [20, 128, 136]. Найбільш вагомими являються предиктори, які відображають стан функції ЛШ. Доведено, що роль незалежного предиктора поганого прогнозу мають: III -IV ФК ХСН (80% смертності протягом 3 років), ФВ ЛШ менша за 30% [17].

Також тісний зв'язок з виживанням демонструють наступні показники очікуваної низької виживаності у пацієнтів із хронічною СН: інструментальні – стійка артеріальна гіпотензія, розширення QRS ($>0,12$ с), складні шлуночкові аритмії, тахісистолія, супутня систолічна дисфункція ПШ, рестриктивний тип наповнення ЛШ, максимальне споживання кисню <11 мл/хв/м² ; клініко–демографічні – похилий вік, зупинка кровообігу в анамнезі, III протодіастолічний тон, асцит, рефрактерність до діуретиків, нижча за норму маса тіла, хронічна хвороба нирок, супутній цукровий діабет, супутнє ХОЗЛ, синдром нічного апное, недостатня прихильність до лікування, депресія; лабораторні – високий рівень циркулюючих НУП (BNP > 600 пкг/мл, NT-proBNP > 2000 пкг/мл), гіпонатріємія ($\text{Na}^+ < 135$ ммоль/л), підвищений рівень тропоніну, креатинін у сироватці крові > 200 мкмоль/л, ШКФ < 60 мл/хв., рівень білірубину вищий за норму, гемоглобін < 120 г/л, сечова кислота > 600 мкмоль/л [7]. Серед нейрогормонів важливе значення має рівень норадреналіну плазми. Доведено, що шанси на сприятливий прогноз у хворого з СН зменшуються пропорційно росту концентрації норадреналіну у плазмі [12, 62, 151]. Маркерами несприятливого прогнозу при ХСН серед цитокінів є збільшення концентрації TNF- α , ІЛ-6 та розчинної молекули міжклітинної адгезії [20, 34, 256]. Наступним фактором, який визначається вагомим в прогресуванні ХСН, сприяє більш високому рівню смертності та повторних госпіталізацій у зв'язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності визначається безсимптомна гіперурикемія [55].

У 83% хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу виявлено зниження фільтраційної спроможності нирок [73]. Результати великих епідеміологічних досліджень (NHANES III, Okinawa Study та ін.) показали високу розповсюдженість порушення функції нирок в загальній популяції 10–20% [98,

143, 253]. За даними літератури рівень летальності при ХСН є зворотно пропорційним швидкості клубочкової фільтрації [55].

Можливості індивідуального прогнозування перебігу хронічної СН є обмеженими, тому що відповідні прогностичні маркери відображають імовірність виживання великих груп хворих, а не окремих пацієнтів [42, 46, 193]. В останні 10-15 років спостерігається тенденція до зниження смертності і поліпшення виживання хворих з ХСН, що пов'язують з вдосконаленням методів лікування пацієнтів даної категорії: медикаментозних, хірургічних, а також пересадки серця [11, 92, 250]. Багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження дозволили уточнити місце різноманітних лікарських препаратів у медикаментозній терапії хворих з ХСН, яка обумовлена систолічною дисфункцією ЛШ. Оптимізація терапії ХСН визнається однією з пріоритетних проблем як у Європі, так і у США.

На сьогоднішній день існують стандарти лікування пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, рекомендовані Асоціацією кардіологів України, які відповідають Міжнародним стандартам [36, 113, 260]. Сучасні принципи терапії ХСН будуються на базі доказової медицини. Тобто, до широкого клінічного застосування можуть бути рекомендовані препарати, ефективність та безпека яких доведена в багатоцентрових сліпих плацебоконтролюємих дослідженнях. Першою групою препаратів, у яких був доведений позитивний вплив на тривалість життя хворих з ХСН стали інгібітори АПФ [102]. В середньому після 1 року призначення терапії з ІАПФ смертність хворих склала 7,4% в порівнянні з плацебо – 9-22% [128, 232]. Ефективність ІАПФ при ХСН була вивчена в ході 30 плацебоконтролюємих дослідженнях. В багатьох із них було доведено, що позитивний ефект застосування ІАПФ не залежить від віку, зберігається в більшості клінічних ситуацій та при різному ступеню важкості СН. Метааналіз цих досліджень виявив достовірне зниження ризику смерті хворих на 35% [120]. Найбільш відомі дослідження такі, як CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) [119], VHeFT_{II} (Vasodilator Heart Failure Trial II) [103], SOLVD Treatment (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [249] показали збільшення виживання хворих з ХСН на тлі терапії еналаприлом у

межах від 18 до 41%. У багатоцентрових дослідженнях інших ІАПФ – SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) [200], AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Trial) [149, 246], ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival study) [197] і TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [153] зниження ризику смерті склало від 19 до 27%.

Великий потенціал для лікування ХСН має група блокаторів бета–адренорецепторів. Позитивний вплив на ремоделювання та систолічну функцію міокарда є унікальними властивостями β -адреноблокаторів (БАБ) та виділяє їх серед інших лікарських засобів, які використовуються при лікуванні ХСН. За цим ефектом БАБ переважають навіть ІАПФ. Збільшення тривалості життя та зниження ризику раптової смерті та госпіталізації хворих з ХСН є ключовими властивостями БАБ. За даними метаналізу, який вивчав результати обстежень 13000 пацієнтів з ХСН додаткове зниження ризику смерті склало 30-35%, а ризику госпіталізації – 25-30% [77, 110, 159]. Сучасна доктрина використання БАБ у пацієнтів з ХСН базується на більш ніж 30-річному досвіді клінічних досліджень. CIBIS II [99] з бісопрололом було першим дослідженням, яке довело значне зниження смертності від усіх причин при додаванні β -блокаторів до стандартної терапії. Аналогічні висновки були зроблені в наступних дослідженнях – MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial) [248] з метопрололом та COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial) [119, 195] з карведіолом. Всі три дослідження виявили зниження смертності при ХСН на 34-35%, випадків раптової смерті на 41-56%, зменшення частоти госпіталізації на 20-35%. Але в дослідженні COPENICUS було також доведено зниження загальної смертності від прогресуючої серцевої недостатності у хворих з тяжкою ХСН (III- IVФК) на 31% [116], що дозволило значно розширити межі застосування карведіолу у даній категорії хворих. Слід відмітити, що достовірні дані про позитивний вплив блокаторів бета–адренорецепторів при довгостроковому лікуванні ХСН доведено лише для бісопрололу, карведіолу та метопрололу. Тому тільки ці препарати можуть бути призначені для лікування ХСН. Однак дослідження SENIORS (Study of the Effects

of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) продемонструвало позитивний вплив небіволола на смертність літніх хворих (старше 70 років) з ХСН [90, 140]. Для визначення питання, чи визначає кардіоселективність БАБ і наявність додаткових властивостей їхній позитивний вплив на смертність, було проведене пряме порівняльне багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження карведілолу і метопрололу COMET. За результатами якого було показано, що у групі карведілолу досягнута відносно невелика перевага у відношенні зниження смертності – на 17%, у порівнянні з групою пацієнтів, що отримували метопролол [209].

Розробка блокаторів рецепторів АТ-II мала під собою теоретичні передумови – зменшити утворення АТ-II шляхом блокади не АПФ-залежних шляхів і усунути побічні ефекти ІАПФ – розвиток ангіоневротичного набряку та кашлю. У великих багатоцентричних дослідженнях ефективності антагоністів рецепторів до АТ-II (АРАТ II) у порівнянні з інгібіторами ангіотензин перетворюючого ферменту ELITE II і RESOLVD, не було виявлено переваг у відношенні збільшення виживання, збільшення ФВ і толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з СН [171, 207, 231]. Спроба комбінованого застосування ІАПФ та АРАТ II у дослідженні ValHeFT_{II} також не увінчалась успіхом – комбінація двох препаратів не приводила до істотного зниження смертності у пацієнтів з ХСН у порівнянні з прийомом ІАПФ. При додатковому аналізі даних цього дослідження був виявлений негативний вплив на смертність комбінування ІАПФ та АРАТ II [153, 212, 226]. В Міжнародні рекомендації 2016 року для лікування ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШІ вперше ввійшов новий препарат, представник класу інгібіторів рецепторів ангіотензину II та неприлізину (ARNI), який в дослідженні PARADIGM-HF [173] продемонстрував перевагу в порівнянні з ІАПФ – еналаприлом. Він більш ефективно знижував ризик смерті чи госпіталізації у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ. Загальна смертність в групі ARNI склала 17% в той час, як в групі еналаприлу – 19% [134].

Блокада несприятливих ефектів альдостерону – ще один шлях впливу на нейрогуморальну систему при ХСН. Докази впливу спіронолактону – антагоніста альдостерону на смертність були отримані у багатоцентровому дослідженні RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), яке показало, що додавання спіронолактону до схеми лікування у пацієнтів з ХСН III-IV ФК і ФВ ЛШ меншою 35% до стандартної терапії ІАПФ і діуретиком приводить до зменшення загальної смертності на 30%, серцево-судинної смертності – на 29%, кількості госпіталізацій через прогресування ХСН – на 35% [156, 205]. Ще одним перспективним препаратом цієї групи є селективний блокатор рецепторів альдостерону – еплеренон. Ефективність його застосування у пацієнтів з СН вивчалась у багатоцентровому дослідженні EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [112]. В це дослідження були включені пацієнти, у яких в гострий період інфаркту міокарда (ІМ) була виявлена СД ЛШ (ФВ<40%) у поєднанні з клінічними ознаками застійної СН. Додання до базисної терапії еплеренону після ІМ (між 3-ю та 14-ю добою) та подальший його прийом протягом 3 років, сприяв зниженню (у порівнянні з плацебо) смертності від будь-яких причин на 15%, раптової серцевої смерті – на 21% [179, 243]. Доцільність додання третього нейрогормонального модулятора – еплеренону до терапії β – адреноблокаторами та інгібіторами АПФ у хворих з ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ було доведено в дослідженні EMPHASIS–HF. За даними цього дослідження призначення еплеренону до стандартної терапії супроводжувалось достовірним зниженням ризику загальної смертності на 24%, серцево-судинної смертності та кількості госпіталізацій через прогресування ХСН на 37% [123, 208, 264].

Сучасні рекомендації щодо застосування дигоксину у пацієнтів з ХСН та СД ЛШ ґрунтуються на даних багатоцентрових досліджень PROVED, RADIANCE та DIG [252, 262]. У перших двох дослідженнях було показане, що у групі хворих, де у схемі постійного підтримуючого лікування дигоксин був замінений на плацебо, кількість госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН була вдвічі

(PROVED) та в шість разів (RADIANCE) вищою, ніж у пацієнтів, які продовжували лікування дигоксином [262]. В ході дослідження DIG було показано, що тривалий (до 5 років) прийом дигоксину на тлі базисної терапії діуретиком та ІАПФ достовірно не впливав на виживання хворих порівняно з плацебо, однак на 28% знижував (у порівнянні з плацебо) кількість госпіталізацій з приводу декомпенсації гемодинаміки ХСН [77, 147].

Застосування діуретиків рекомендовано всім хворим ХСН з клінічними ознаками затримки рідини, а також для профілактики у гемодинамічно стабільних пацієнтів зі схильністю до гіперволемії.

За останні роки значно збільшилась кількість пацієнтів з ХСН, рефрактерною до оптимізованої медикаментозної терапії. Тому паралельно з медикаментозними методами лікування ХСН активно розвиваються та застосовуються не медикаментозні та хірургічні методи лікування СН. До них відносяться: ресинхронізація роботи серця (PPC) (ресинхронізаційна електростимуляція серця, імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД), ресинхронізаційна терапія+ІКД), реваскуляризація міокарду, аневризмектомія ЛШ, аортокоронарне шунтування (АКШ) та хірургічна реконструкція ЛШ, хірургічна корекція мітральної регургітації при відсутності органічної вади, трансплантація серця, імплантація систем тривалої механічної підтримки кровообігу ЛШ, які отримали назву «штучний лівий шлуночок» (ШЛШ). Для багатьох перерахованих вище методів будь-яких рандомізованих, а тем більш фармакоеконімічних досліджень не проводилось, а там де й були проведені – вони були поодинокі [89, 100, 107, 124]. Тому ступінь доказовості цих методів для лікування ХСН відносний та відповідає рівню “С”.

Раніше єдиним доведеним ефективним методом була пересадка серця. Вона значно збільшує виживання, толерантність до фізичних навантажень, покращує якість життя хворих з термінальною СН. За даними деяких досліджень [81, 107] через рік після операції близько 2/3 хворих повертаються до праці. При правильно підібраній імуносупресивній терапії 5-річне виживання складає 65-70 %, а через 10 років серед живих залишається 40 % хворих. Максимально

розрахований строк життя при трансплантації серця 15 років [89]. За останнє десятиріччя кількість трансплантацій в світі зросла до 4500 в рік, але це все ще не задовольняє потреби в ній. Це стає причиною швидкого розвитку методів тривалої механічної підтримки кровообігу. Згідно з рекомендаціями ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2016 року [81], при рефрактерній до медикаментозної та ресинхронізуючої терапії ХСН в першу чергу розглядається можливість трансплантації серця. Якщо такої можливості не має по причині наявності протипоказів, обмежень, тривалості листа очікування – розглядається можливість імплантації системи тривалої механічної підтримки кровообігу ЛШ. Перше контрольоване дослідження REMATCH [217] по встановленню ШЛШ (Toratec) хворим з критичною ХСН було закінчено у грудні 2001 року. За результатами цього дослідження смертність протягом 1 року у групі терапевтичного лікування склала 23%, у групі ШЛШ – 8%; протягом 2^x років – 52 та 25%, відповідно. Тому, враховуючи достатньо високий ступінь обґрунтованості результатів і виняткову ефективність, ШЛШ стає засобом вибору в лікуванні критичної декомпенсації, не зважаючи на достатньо високу вартість.

Достатньо ефективно зарекомендували себе в зниженні смертності та покращенні якості життя електрофізіологічні методи. Застосування цих методів ґрунтується на поліпшенні насосної функції міокарду. В подвійному сліпому контрольованому дослідженні MIRACLE, у хворих з ХСН, які на фоні медикаментозної терапії отримували PPC ризик госпіталізацій достовірно знизився на 50%, а кількість днів, проведених у стаціонарі – на 77%. І хоча ризик смерті знижувався на 27%, але ці зміни не досягали статистично достовірної різниці ($p=0,404$). Ризик комбінованої кінцевої точки (смертність плюс госпіталізація) знижувався достовірно на 40% [227]. Достовірне зниження смертності при застосуванні ресинхронізаційної терапії та ресинхронізаційної терапії + ІКД на фоні стандартного лікування хворих з ХСН III- IV ФК та тривалістю комплексу QRS > 120 мс було отримано в дослідженнях COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure Investigators.) [89], MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation

Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) [182], SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [82]. В цих дослідженнях було також доведено, що імплантований кардіовертер-дефібрилятор є високоефективним засобом для попередження шлуночкових тахікардій та фібриляції шлуночків. Застосування його зменшує частоту раптової смертності, покращує якість життя, але не впливає на загальну смертність. При тяжкій ХСН з тривалими рецидивами шлуночкової тахіаритмії імплантований кардіовертер-дефібрилятор може бути перехідним етапом до трансплантації серця. Вище перераховані дослідження виявили й те, що ІКД чи звичайні пейсмекери з правошлуночковою стимуляцією сприяли погіршенню перебігу ХСН та збільшенню частоти госпіталізації [160].

Низку обговорень викликають хірургічні методи лікування ХСН. Спроможність зменшувати смертність та підвищувати якість життя у хворих з ХСН на фоні вираженої ІХС за допомогою АКШ та хірургічної реконструкції ЛШ вивчалась в дослідженні STICHES (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), за підтримки Національного інституту здоров'я США. За результатами цього дослідження був зроблений висновок, що пацієнти з ХСН на фоні вираженої ІХС в віці біля 60 років мають більш високу вірогідність виживання в наступні 10 років, якщо крім стандартної терапії їм проводилось АКШ [93, 222]. Данні цього дослідження, які були представлені в Чикаго на щорічній науковій сесії Американської колегії кардіологів 2016р, та опубліковані в журналі New England Journal of Medicine, свідчать про перевагу сукупності медикаментозної терапії з АКШ перед медикаментозною терапією. Серцево-судинна смертність склала 28% в групі АКШ проти 33% в групі медикаментозної терапії, смерть чи госпіталізація по серцево-судинним причинам 58% проти 68% відповідно [104].

В теперішній час розроблені багаточисленні настанови по лікуванню ХСН, та доведено, що дотримання викладених в них рекомендацій призводить до покращення прогнозу життя у пацієнтів [38]. Не дивлячись на те, що всі рекомендації базуються на висновках великих клінічних досліджень, які задовольняють критеріям доказової медицини, їх інтерполяція на всіх пацієнтів не є можливою. Це ствердження вірно в першу чергу для жінок. Бо в основних

клінічних дослідженнях по проблемі ХСН їх кількість була значно меншою чим чоловіків. І без сумніву, данні отримані в дослідженнях на чоловіках не можуть автоматично переноситись на жінок. Описано багато гендерних відмінностей в відношенні етіології, патогенезу, ефективності лікування, які значно впливають на виживання хворих з ХСН [5, 31, 38]. В першу чергу звертає на себе увагу поширеність ХСН серед різних вікових груп чоловіків та жінок. За даними Фремінгемського дослідження [137], були зроблені висновки, що прогресування серцевої недостатності у жінок повільніше аніж у чоловіків. З віком кількість чоловіків з СН зростала більше ніж жінок. Так в віці 50–59 років зростання серцевої недостатності у чоловіків склало 0,3% за рік, а у жінок – 0,2% за рік; в віці 80–89 років – 2,7% за рік у чоловіків, 2,2% за рік у жінок. У Роттердамському дослідженні [184] ризик ХСН в віці старше 55 років склав 33% у чоловіків та 28,5% у жінок. Результати дослідження ЕПОХА-О-ХСН, яке було проведене в Російській Федерації, свідчать про більш високу захворюваність на ХСН у чоловіків в віці до 60 років, що асоціюється з більш раннім виникненням АГ та ІХС, та різке зростання кількості ХСН у жінок в віці 60-80 років – 72% проти 28% у чоловіків [2, 8]. Епідеміологічні дослідження показують, що більш поширеним етіологічним фактором ХСН у чоловіків є ІХС, в той час, як у жінок – превалює артеріальна гіпертензія [2, 8]. Фремінгемське дослідження також виявило більшу розповсюдженість ІХС, як етіологічного фактору у чоловіків, 59% випадків проти 47% випадків у жінок. Розповсюдженість враження клапанів, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету була більш виражена у жінок [138].

Не тільки статистичні данні, а і клініка, перебіг, ускладнення відрізняються у чоловіків та жінок. Вони обумовленні в першу чергу гендерними відмінностями патофізіологічних механізмів прогресування ХСН. На основі багатьох проспективних широкомасштабних досліджень – Framingham Study [137], Nurses Health Study [104], Lipid Research Clinic Study [76, 141, 230, 259] – отримано вірогідні дані щодо зв'язку між серцево-судинною захворюваністю та гормональною активністю статевих залоз. В світі цього останнім часом зростає інтерес до вивчення особливостей індивідуального перебігу ХСН, насамперед з

позиції генетичної детермінованості низки патологічних чинників при даній патології. Для розуміння можливих змін було проведено багато досліджень по вивченню фізіологічних ефектів статевих гормонів на серцево-судинну систему жінки. Так ефекти естрогенів реалізуються через специфічні до них рецептори, які були виявлені в міокарді, гладком'язевих клітинах судин та ендотеліальних клітинах. При зв'язуванні їх з гормоном відбуваються конформаційні зміни структури білка. Такий вплив гормонів називається геном-опосередкованим ефектом. Також існують механізми впливу гормонів на серцево-судинну систему не пов'язані з геномом [131, 233]. Одним з таких механізмів є вплив естрадіолу на гладком'язеві клітини, включаючи їх скорочуємість та проліферацію. Він діє, як прямо, так і опосередковано через систему вироблення NO[191]. Гормон знижує скорочуємість гладком'язевих клітин за рахунок впливу на кальцієві канали L та T типу та зменшення їх чутливості до ангіотензину II та норадреналіну [190]. Одночасно естрогени мають властивість пригнічувати реакцію САС. Описана здатність естрогенів знижувати рівень ангіотензинперетворюючого ферменту в плазмі крові. Таким чином при їх дефіциті зростають рівні реніну, ангіотензину II та ендотеліну, що корелює з поганою виживаністю при ХСН [190]. При зменшенні рівня естрогенів зменшується чутливість судинної стінки до гістаміну та серотоніну, що призводить до підвищення синтезу катехоламінів [228]. У жінок з гіперхолестеринемією в період постменопаузи естрогени збільшують ендотелій залежну вазодилатацію мозкових артерій, зменшують товщину судинної стінки. [85, 190] Достовірно доказана зворотна кореляція між естрогенами та факторами ремоделювання позаклітинного матриксу. В дослідженнях *in vivo* та *in vitro* показано, що естрадіол посилює проліферацію та диференціацію ендотеліальних клітин судин. Він також може стимулювати продукцію фактору росту фібробластів, судинного фактору росту [191]. Естрогени мають властивість викликати дилатацію судин при відсутності ендотелію, що підтверджує наявність у естрогенів ендотелій незалежного впливу на судинну стінку [229]. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., et al. виявили можливість естрадіолу припиняти

вазоконстрикцію, яка була викликана ацетилхоліном [155, 214]. Цей ефект був виявлений тільки у жінок та не виявлявся у чоловіків.

З цього можна зробити висновок, що жіноча реакція серцево-судинної системи на пошкодження відмінна від такої у чоловіків. Це пояснює схильність міокарда чоловіків до дилатації та утворення фіброзу, в той час як жінки демонструють схильність до концентричної гіпертрофії. Розбіжності ремоделювання лівого шлуночка при ХСН у чоловіків та жінок вперше описав у своїй роботі Mays et al., [211]. У великому випробуванні Paramount [199] було підтверджено домінування концентричної гіпертрофії у жінок, та ексцентричної гіпертрофії у чоловіків з ХСН.

Не зважаючи на відмінності в концентраціях ендогенного полового гормону, допущення що жінки мають менший ризик розвитку та прогресування серцевої недостатності тому, що високі концентрації естрогену мають захисні властивості і навпаки, високі концентрації тестостерону мають несприятливий вплив на розвиток та прогресування ХСН, мають багато заперечень. Треба звернути увагу на те, що 1/3 частина життя жінки припадає на період постменопаузи, та 70 % жінок з ХСН також мають менопаузу. В клінічних випробуваннях було доведено, що замісна гормональна терапія (ЗГТ) знижує ризик серцево-судинних подій у жінок з ХСН при патологічному чи післяопераційному клімаксі. Напроти, після менопаузи призначення ЗГТ приводило до їх збільшення [146, 155, 219]. Висунуто багато гіпотез для пояснення таких суперечливих даних. Одна з них полягає в тому, що на захисні властивості естрогенів має вплив стан ендотелію судин. Тобто, здоровий ендотелій є чутливим до естрогенів, а ендотелій вражений атеросклерозом – ні [162]. Також дослідження показали, що замісна гормональна терапія у здорових жінок збільшувала показники кровотоку в плечовій артерії, але у жінок з ХСН ці показники не змінювалися, а в деяких випадках зменшувались. [165, 220]. На основі цього було висловлено припущення, що зниження рівня естрогенів сприяє вазоспастичним реакціям за рахунок скорочення гладких м'язів судинної стінки,

зниженню вироблення оксиду азоту. Допускається, що вазомоторні симптоми під час менопаузи мають велике значення для чутливості ендотелію до естрогенів.

Логічно припустити, що естрогени мають значний вплив на імунзапальні реакції міокарду. Sven Meyer з колегами з Університету Гронінгену, оцінювали розбіжності в клінічних характеристиках та рівнях біомаркерів в залежності від статі з метою отримати більш глибоке розуміння потенційних патофізіологічних механізмів, які лежать в основі прогресування серцевої недостатності. Вони виявили, що рівні біомаркерів, пов'язаних із запаленням (С-реактивний білок, pentraxin-3, фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін-6) та позаклітинного матриксу ремоделювання (syndecan-1, periostin), були значно нижчими у жінок ніж чоловіків [174]. Такі маркери, як натрій уретичний пептид (NTpro-BNP), фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) та галектин виявили достовірну кореляцію зі смертністю [52, 174]. У зазначеному дослідженні чоловіки в порівнянні з жінкам, мали більш виражену реакцію імунного запалення, та більшу смертність [118, 161].

Існує цілий ряд особливостей жіночого серця, які мають вплив на перебіг ХСН. Жінки в порівнянні з чоловіками мають менші розміри та масу лівого шлуночка. Відповідно вони мають більш дрібні вінцеві артерії [1, 31]. Це треба враховувати при визначенні ступеню їх враження. Також слід відмітити, що жінки мають більш високу частоту скорочень серця в спокої в порівнянні з чоловіками [31]. У деяких, але не у всіх дослідженнях, чоловіки з ХСН мали більш високу розповсюдженість фібриляції передсердь. Adams з співавторами [10] показали, що цей фактор є більш значущим для прогресування ХСН у чоловіків, тоді як Opasich з співавторами отримали зворотні результати [56]. Частота розповсюдженості ФП у хворих з ХСН зі зниженою систолічною функцією та її прогностичне значення в гендерному аспекті не вивчались взагалі. В літературі несприятливий прогноз у пацієнтів з ХСН асоціюється з супутніми захворюваннями такими, як: цукровий діабет II типу, ХОЗЛ, хронічна хвороба нирок, депресія. За даними Laakso et al., розповсюдженість цукрового діабету серед жінок з ХСН достовірно вища ніж у

чоловіків [157]. В мета-аналізі 37 проспективних когортних досліджень, ризик летальності при ХСН з цукровим діабетом був на 50% вищий у жінок чим у чоловіків. [10, 21, 86, 157, 166, 235]. В той же час ХОЗЛ достовірно частіше зустрічається у чоловіків [51]. Також у чоловіків має місце повільне зниження швидкості клубочкової фільтрації з віком, в той час як у жінок після 60 років спостерігається збільшення поширеності ХХН [51, 77, 189]. Не зважаючи на те, що основні клінічні прояви ХСН не відрізняються у жінок та чоловіків, жінки виявляють гіршу якість життя після встановлення діагнозу ХСН і виявляють більш виражену депресію. У чоловіків та жінок з ХСН I – II ФК частота депресій порівнянна, однак серед пацієнтів з ХСН III – IV ФК та фракцією викиду ЛШ меншою за 40% переважають жінки [21, 145]. Інші показники очікуваної низької виживаності пацієнтів з ХСН в гендерному аспекті не вивчалися.

Дослідження які вивчали довгостроковий прогноз ХСН в залежності від статі репрезентують протилежні данні. Бо смертність від СН дуже складно оцінити, в зв'язку з тим, що вона виставляється в якості додаткового діагнозу більшості серцево-судинних захворювань [40, 49]. За даними V.L. Roger et al. [79], смертність від СН на протязі 1 року стає 21% у чоловіків та 17% у жінок. Відомо також, що на протязі 8 років від СН вмирають 80% захворівших чоловіків та 70% жінок молодше 65 років. За даними Фремінгемського дослідження за період з 1990 – 2000 рр. середня 5-річна смертність у всій популяції хворих з ХСН (I–IV функціонального класу (ФК)) залишалася доволі високою, складаючи 65% для чоловіків та 47% для жінок [242]. Такі самі результати представлені в дослідженнях Американського Національного Комітету за контролем здоров'я та харчування [NHANES] 2007р., яке продемонструвало значне покращення тривалого виживання жінок з ХСН у порівнянні з чоловіками [253]. Існують й протилежні данні. Так в центрі вивчення серцевої недостатності у Гелінгтон (Великобританія) при спостереженні хворих з ХСН на протязі трьох років отримали наступні данні: летальність за перший рік склала 19%, за другий – 38%, за третій – 43%, при цьому суттєвої різниці в залежності від статі не відмічалось [143]. Vaccarino et al., проаналізували прогноз 2445 пацієнтів з ХСН віком більше

65 років, та прийшли до висновку, що стать не є незалежним показником летальності [83, 86]. У більшості досліджень серцевої недостатності встановлено, що жінки виживають краще ніж чоловіки, виникає вона у жінок в більш літньому віці та має менш питому вагу ішемічної етіології в порівнянні з чоловіками. В той же час серед хворих з СН кількість жінок із збереженою фракцією викиду більша ніж чоловіків [79, 130, 185, 239]. Так в дослідженні МОНІКА (моніторинг тенденцій та детермінант кардіоваскулярної смертності), проведеному в Глазго, при аналізі анкет та показників ехокардіографії були отримані наступні данні: систолічна дисфункція лівого шлуночка з фракцією викиду 30% та менше склала 4% у чоловіків та 2% у жінок; 44% пацієнтів з серцевою недостатністю мали діастолічну дисфункцію лівого шлуночка [186, 216]. "Heart of England" надає данні вивчення серцевої недостатності з систолічною дисфункцією та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка в Східному Мідленді. Розповсюдженість діастолічної дисфункції лівого шлуночка з фракцією викиду > 50 – була подібна в обох групах, з фракцією < 50 – в групі жінок була менша. 51% чоловіків та 28% жінок мали фракцію викиду $< 40\%$. Аналізуючи данні вище означених та інших [139, 142] досліджень складається наступна ситуація: серед хворих ХСН жінки мають більшу кількість СН з діастолічною дисфункцією ЛШ, в той час, як чоловіки – СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ. Спираючись на це, можна зробити припущення, що це одна з причин кращого виживання жінок з ХСН. Та робіт, які б аналізували виживання хворих з ХСН зі зниженою систолічною функцією в залежності від статі не проводилось.

Міжнародні експерти з ХСН визнають недостатню увагу до цієї проблеми у жінок [187, 215]. Рекомендації по модифікації образу життя однакові для всіх груп пацієнтів з ХСН. Медикаментозна терапія, яку використовують у жінок та чоловіків також не відрізняється. Однак існує ряд особливостей, який впливає на ефективність медичних препаратів в залежності від статі. Так у порівнянні до чоловіків жінки мають менший індекс маси тіла та розмір внутрішніх органів, більший відсоток жиру. Кількість рідини в організмі жінки залежить від фази менструального циклу. Також у них нижча гломерулярна фільтрація та кліренс

креатиніну [98, 115, 117]. Відомі різні генетичні варіанти для значної кількості ферментів, які метаболізують медичні препарати, так і різні генетичні варіанти для транспортерів ліків. [32, 234-238]. Слід зауважити, що дана інформація здобута на основі окремих оригінальних робіт, а не на основі багатоцентрових клінічних випробувань [115, 237]. Незважаючи на необхідність призначення фармакотерапії, яка б ґрунтувалась на основних положеннях доказової медицини, відсутність серйозних результатів досліджень часто обмежує цю можливість у жінок. Лише щодо невеликої кількості лікувальних методик існують докази їх ефекту при застосуванні у жінок [6, 92, 215, 237]. Так в дослідженнях, які вивчали можливості використання ІАПФ при ХСН, приймало участь не більше 30 % жінок. Метааналіз 30 досліджень виявив зменшення смертності та госпіталізації чоловіків з серцевою недостатністю на 37%, а жінок – на 22% [92]. В дослідженні CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) смертність на тлі прийому еналаприлу знизилась у чоловіків на 51%, а у жінок – на 6% [241]. Та такі дослідження, як HOPE, EUROPA, PEACE [88, 169,] не виявили статевих розбіжностей при вивченні впливу на серцево-судинні події. При серцевій недостатності, яка розвинулась після ІМ достовірно зниження смертності у жінок виявлено тільки в дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [149, 246]. Після терапії рамиприлом виживаність у жінок виросла на 32%, у чоловіків – на 25%. Однак інші дослідження SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) [78], TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [153], SAVE (Survival And Evaluation) [200] показали меншу здатність інгібіторів АПФ зменшувати смертність у жінок в порівнянні з чоловіками, від 2 до 10% у жінок, та 22-26% у чоловіків.

Специфічні гендерні відмінності фармакокінетичних властивостей кардіоселективних та неселективних β – адреноблокаторів обговорюються з того часу, як було встановлено, що статеві гормони можуть впливати на регуляцію β – адренергічних рецепторів серця та судин. Останніми дослідженнями важливості терапії цією групою препаратів при серцевій недостатності підтверджено припущення про те, що β – адреноблокатори більш ефективні у осіб чоловічої

статі, ніж у жінок. Однак слід мати на увазі той факт, що ці дослідження також включали значно меншу кількість жінок, ніж чоловіків. Як у дослідженні MERIT–HF (Metoprolol Controlled Release / Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) [221, 248], так і у дослідженні COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) [119, 186, 196], при аналізі підгрупи жінок зменшення смертності не було статистично значущим. Тільки при проведенні post–hoc аналізу дослідження CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [99] було встановлено, що прогностичні переваги прийому високо селективного β – адреноблокатору – бісопрололу для жінок були значущими і навіть вищими, ніж у чоловіків. Найкращі результати у жінок отримані в дослідженні SENIORS [90, 140], в якому використовувався β – адреноблокатор – небівалол [66]. При субаналізі результатів в підгрупах була показана його перевага у жінок. На жаль при вивченні клініко–демографічних характеристик учасників досліджень ефективності β – адреноблокаторів можна зробити висновки, що вони не повторюють клінічний портрет пацієток з ХСН. Таким чином не були враховані патогенетичні особливості гендерних розбіжностей перебігу ХСН. Тож результати досліджень у жінок слід вважати суперечливими. Виявлені факти можна пояснити як меншою долею жінок, які брали участь в дослідженнях, так і тим фактом, що жінки були старші за віком та мали більшу кількість супутніх захворювань. Всі ці данні потребують детального вивчення. Не встановлено статевих відмінностей клінічних наслідків застосування блокаторів рецепторів до ангіотензину II (дослідження VALIANT, OPTIMAAL, CHARM) [114, 172, 201, 202, 210, 254, 263] блокаторів селективних рецепторів до альдостерону (EPHESUS) [112, 243], антагоністів альдостерону (RALES) [66, 156]. Декілька Європейських (CIBIS II, MERIT–HF25, ATLAS26) мультицентрових досліджень показали зменшення кількості госпіталізацій, покращення якості життя, зниження кількості ускладнень при застосуванні для лікування ХСН інгібіторів АПФ, β –блокаторів, спіронолактону [34, 99, 248]. Ці показники були значно кращі у чоловіків в порівнянні з жінками. Але не було зроблено аналізу досягнення цільових доз препаратів у жінок та чоловіків. Так при аналізі терапії

фуросемідом чоловіків та жінок з СН в медичному центрі Assaf Harofeh [Tel – Aviv, Israel] було виявлено що для жінок необхідна більш висока доза, водночас у чоловіків високі дози фуросеміду частіше приводять до гіпокалій – та гіпокальційемії, які в свою чергу збільшують схильність до важких аритмій [175].

Дуже цікаві данні при вивченні гендерспецифічних особливостей для деяких блокаторів кальцієвих каналів. Ці лікарські речовини підвергаються первинному метаболізму при проходженні через печінку та являються субстратом для CYP3A4, активність якого у жінок вища, ніж у чоловіків [225]. В дослідженні ACCE (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) [240] були отримані данні про більшу ефективність амлодипіну у жінок. Ще більш переконливі результати показало дослідження PRAISE [64]. У пацієнтів з ішемічною етіологією ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка призначення амлодипіну не приводило до покращення прогнозу. Напроти у пацієнтів з не ішемічними причинами виникнення серцевої недостатності амлодипін знижував комбінований ризик фатальних та не фатальних станів на 31%, та ризик смерті на 46%. При цьому терапія амлодипіном зменшувала ризик смерті від будь-якої причини у жінок на 38%, а у чоловіків тільки на 8%. Чіткі гендерспецифічні відмінності виявляються при застосуванні дігосину пацієнтів з ХСН. Post hoc аналіз результатів дослідження DIG виявив, що у жінок достовірно вища смертність під впливом дігосину в порівнянні з плацебо: 33,1% проти 28,9% [65]. Також виявляються гендерспецифічні особливості в фармакодинаміці антитромбоцитарних препаратів. Біодоступність аспіріну у жінок вища ніж у чоловіків за рахунок більш сповільненого кліренсу та достовірно більшому періоду полувиведення. Аспірин в більшому ступені блокує агрегацію тромбоцитів у чоловіків, це пов'язано з дією тестостерону [250]. Але більшість широкомасштабних досліджень з вивчення ролі аспіріну при ХСН було виконано на чоловіках, тоді як свідчення про ефективність аспіріну у жінок взято переважно з невеликих досліджень і вони мають більш спостережливий, а не доказовий характер. В плані фармакокінетики та клінічної ефективності клопідогрелю суттєвих гендерних відмінностей не встановлено. Ефективність не

медикаментозних методів лікування ХСН з систолічною дисфункцією ЛШ в гендерному аспекті не вивчалась взагалі.

Висновки, які витікають з аналізу даних літератури, можуть бути сформульовані таким чином:

1. Досить детально розроблені питання впливу різних клініко-інструментальних та лабораторних показників на тривалість життя пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Втім, на сьогодні не має уніфікованої моделі необхідного „набору” показників для достатньо чіткого індивідуального прогнозування тривалості життя у чоловіків та жінок.

2. Описані відмінності соціального статусу, поведінки, якості життя у чоловіків та жінок з ХСН, але не розроблені чіткі рекомендації відносно модифікації образу життя у пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ в залежності від статі

3. Відомі гендерні розбіжності впливу медикаментозних препаратів , їх дозування та побічних реакцій, та не має рекомендацій щодо медикаментозної та немедикаментозної терапії хворих з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ з урахуванням гендерних особливостей пацієнтів.

В зв'язку з цим вбачається доцільним дослідження, яке б мало на меті порівняльну характеристику ХСН систолічною дисфункцією ЛШ в залежності від статі за основними клініко-інструментальними показниками та структурою фармакологічного лікування з урахуванням динаміки довготривалого виживання пацієнтів із з'ясуванням предикторів останнього. Отримані в результаті проведеного дослідження дані мають сприяти підвищенню ефективності диспансерного спостереження, оптимізації підходів щодо лікування пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИКИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ.

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.

Робота виконана на основі проспективного спостереження 356 пацієнтів, що спостерігались у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. Період спостереження тривав від 1 року до 3-х років. Початком спостереження вважали дату первинної госпіталізації, кінцевою точкою – дату смерті пацієнта або виживання на 31.12.2015р.

Оцінка виживання хворих протягом трьох років проводилась за допомогою анкетування під час повторних госпіталізацій, телефонного опитування та поштового листування.

Пацієнти, включені в дослідження, характеризувалися наявністю клінічних ознак хронічної серцевої недостатності (НУНА II - IV). Основними суб'єктивними скаргами були: слабкість, задишка при фізичному навантаженні, ортопноє, кашель, швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях. Серед об'єктивних клінічних ознак ХСН переважали: двобічні периферичні набряки, гідроторакс, двобічні вологі хрипи, асцит, гепатомегалія, тахіпноє, тахісистоія, розширення перкуторних меж серця. 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%) в тому числі ІХС з АГ – 316 хворих (88%). Постійна форма фібриляції передсердь мала місце у 241 хворого (68%), ІМ в анамнезі був у 111 хворих (31%). II ФК за НУНА мали 114 хворих (32%), III ФК за НУНА мали 242 хворих (68%). Характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Кількість хворих	%
Кількість хворих	356	100
ІХС	356	100
ІХС + АГ	316	88
ІХС без АГ	40	11
ІМ в анамнезі	111	31
Середній вік	62 $\pm$ 8	---
Стать (чоловіки/жінки)	259/97	73/27
Постійна форма ФП	241	68
Синусовий ритм	115	32
ФК II (НУНА)	114	32
ФК III – IV (НУНА)	242	68

Клінічний діагноз встановлювали у відповідності з рекомендаціями Українського товариства кардіологів [59] на основі:

- збору скарг та анамнезу;
- фізикального обстеження серця, легень, черевної порожнини;
- даних лабораторного обстеження: загального аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гематокрит, ШОЕ), загального аналізу сечі, біохімічних тестів (K^+ , Na^+ , сечовина у крові, креатинін з розрахунком ШКФ за формулою EPI CKD, білірубін, «печінкові» ферменти, глюкоза);
- інструментального обстеження: реєстрація ЕКГ в 12 відведеннях, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітини, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з загальноприйнятими клінічними критеріями (стенокардія, документований перенесений інфаркт міокарда та/або коронарна реваскуляризація, відповідні дані електрокардіографії, ехокардіографії, навантажувальних тестів).

Всі хворі були консультовані ендокринологом, невропатологом з метою діагностики супутніх захворювань, які були перераховані в критеріях не включення у дослідження. Усі пацієнти з артеріальною гіпертензією були консультовані офтальмологом.

Діагностика СН проводилась на підставі даних суб'єктивних та об'єктивних симптомів; об'єктивних доказах наявності систолічної дисфункції серця у стані спокою, отриманих за допомогою ехокардіографії [37].

До суб'єктивних клінічних симптомів ХСН належать: швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях, слабкість, задишка при фізичному навантаженні, кашель при фізичному навантаженні та/або в положенні лежачі, нічна пароксизмальна задишка, ортопноє, олігурія, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (тяжкість у животі, нудота, запори, анорексія та ін.) та з боку центральної нервової системи (сонливість, збудження, дезорієнтація - зазвичай в кінцевій клінічній стадії ХСН).

Основними об'єктивними клінічними ознаками, що дають підстави підозрювати ХСН, є: двобічні периферичні набряки, гепатомегалія, набухання та пульсація яремних вен, асцит, гідроторакс (частіше правобічний або двобічний), двобічні крепітувальні хрипи, тахіпноє, тахісистоія, тахіаритмії, альтернуючий пульс, розширення меж серця, III протодіастолічний тон, акцент II тону над легеневою артерією, зниження нутритивного статусу при загальному огляді.

Всі вище перераховані ознаки у конкретного хворого разом не виявлялися. Але й за жодною з зазначених клінічних ознак, взятою окремо, діагноз ХСН не виставлявся. Остаточний клінічний діагноз ХСН встановлювався лише з урахуванням даних інструментальних (насамперед ехоКГ) досліджень.

Відповідно до класифікації Українського наукового товариства кардіологів [36] до I ст. серцевої недостатності відносили початкову недостатність кровообігу, яка виявляється лише під час фізичного навантаження (задишка, тахікардія, втомлюваність). В стані спокою гемодинаміка та функції органів не порушені. Стадія II – виражена тривала недостатність кровообігу, яка характеризується порушеннями гемодинаміки (застій в одному із кіл кровообігу при НК II А стадії

чи в обох колах кровообігу при НК II Б стадії). Стадія СН III – кінцева дистрофічна недостатність кровообігу, з важкими порушеннями гемодинаміки, стійкими змінами обміну речовин, незворотними змінами в органах і тканинах [39].

Функціональний клас пацієнтів визначався за критеріями Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA) :

ФК I – пацієнти із захворюванням серця, в яких звичайні навантаження не викликають серцебиття, задишки, втоми.

ФК II – пацієнти із захворюванням серця та помірно обмеженою фізичною активністю. Задишка, серцебиття, втома виникають при виконанні звичайних фізичних навантажень. У стані спокою комфорт збережений.

ФК III – пацієнти із захворюванням серця та значним обмеженням фізичної активності. Незначне фізичне навантаження викликає втому, задишку, серцебиття. В стані спокою скарги відсутні.

ФК IV – пацієнти із захворюванням серця, які не можуть виконувати будь-яке фізичне навантаження без відчуття дискомфорту. Симптоми серцевої недостатності бувають і в стані спокою [39].

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- a) вік більший за 30 та менший за 75 років;
- b) ХСН на ґрунті ІХС, ІХС із АГ;
- c) хворі з клінічними ознаками ХСН на рівні II - IV ФК (за класифікацією NYHA);
- d) наявність ХСН IIА – III стадії за класифікацією рекомендованою Українським науковим товариством кардіологів
- e) $ФВ \leq 40\%$ за даними ЕХО КГ;

Критерії не включення:

- a) Вік, старший 75 років та молодший 30;
- b) Гострі форми ІХС;

- c) Гострі порушення мозкового кровообігу давністю менше 6 місяців, залишкові явища ГПМК;
- d) Гостра ТЕЛА;
- e) ДКМП;
- f) Ревматологічні хвороби;
- g) Клапанні вади серця;
- h) Запальні захворювання серця;
- i) Онкологічні захворювання;
- j) Хронічні інфекційні захворювання;
- k) Наявність вираженої печінкової (Клас С за класифікацією Чайлд-Пью) та ниркової недостатності ($\text{ШКФ} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}$);
- l) Виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки в стадії загострення;
- m) Хронічний панкреатит в стадії загострення;
- n) Хронічний холецистит в стадії загострення;
- o) Інсулінозалежний цукровий діабет;
- p) Анемія важкого та середнього ступеню;
- q) Дисфункція щитовидної залози, первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома та інші ендокринні захворювання.

2.2 Методи дослідження.

Для вирішення поставлених у роботі задач пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Методи обстеження, описані нижче, дослідженим пацієнтам проводилися після певного періоду лікування, спрямованого на компенсацію серцевої недостатності і максимально можливого нівелювання ознак затримки рідини в організмі, а також корекції потенційно загрозливих порушень серцевого ритму, на етапі стаціонарного лікування, коли базисна підтримуюча терапія була вже відпрацьована.

2.2.1 Клініко-лабораторні методи дослідження.

Загальноклінічні методи обстеження. Збір секарг пацієнта та анамнезу захворювання, об'єктивний огляд та фізикальне обстеження, до яких відносили: вік, стать, маса тіла, зріст, площа поверхні тіла, індекс маси тіла, термін спостереження, тривалість захворювання, тривалість симптомів СН, діагноз основного захворювання (ІХС, АГ), наявність постійної форми фібриляції передсердь, ФК стенокардії, стадія ХСН, ФК СН (при виписці зі стаціонару), стадія гіпертонічної хвороби, тромбоемболії в анамнезі, ЧСС (при виписці зі стаціонару), рівень АТ діастолічного (при виписці зі стаціонару), наявність асцити, наявність гідротораксу, супутні захворювання.

Вимірювали масу тіла та зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою Кетле :

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2}$$

де: m – маса тіла в кілограмах; h – зріст в метрах.

Дані інтерпретували згідно рекомендації ВООЗ [35] : норма 18,5 – 24,9 кг/м²; надлишкова маса тіла 25 – 29,9 кг/м²; ожиріння І ст 30 – 34,9 кг/м²; ожиріння II ст 35 – 39,9 кг/м²; ожиріння III ст 40 та більше кг/м²;

2.2.2. Інструментальне обстеження серця, легень, черевної порожнини.

Ехокардіографічне дослідження серця (М- та В-режими) із застосуванням загальноприйнятих методів на апараті ULTRAMARK-9 (США) з метою оцінки структурно-функціонального стану серця проводилось всім пацієнтам в обов'язковому порядку. Визначали наступні параметри:

- 1) передньо-задній розмір лівого передсердя по короткій осі (ЛП) - від задньої стінки аорти до ендокарда задньої стінки передсердя перед початком діастолі - за даними У. Вилкенсхоф (2007) його середнє значення в нормі становить (3,0±0,3) см, межі коливань (1,8 - 3,9 см);

- 2) кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка - норма (3,5-5,8 см);
- 3) кінцево-систолічний розмір (КСР) лівого шлуночка - норма (2,1-4,0 см);
- 4) кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка - норма (110-145 мл);
- 5) кінцево-систолічний об'єм (КСО) лівого шлуночка - норма (45-75 мл);
- 6) індекс КДО – норма (55-73 мл/м²). Обчислення ІКДО виконувалось за формулою: КДО (мл)/площа поверхні тіла (м²);
- 7) індекс КСО – норма (23-38 мл/м²). Обчислення ІКСО виконувалось за формулою: КСО (мл)/площа поверхні тіла (м²);
- 8) фракція викиду (ФВ) - норма (45-75 %);
- 9) товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу - норма (7-10 мм);
- 10) товщина стінки лівого шлуночка (ЗС) в діастолу - норма (8-11 мм);
- 11) товщина стінки ПШ – норма (до 0,6 см);
- 12) маса міокарда (ММ) – норма (100 - 180 г). Обчислення маси міокарда виконувалось за формулою Penn Convention: ММ ЛШ = 1,04 x [(КДР ЛШ + ЗСт ЛШ + МШП)³–КДР ЛШ³]-13,6;
- 13) індекс маси міокарда (ІММ) – норма (для чоловіків -120 г/м², для жінок - 110 г/м²). Обчислення іММ виконувалось за формулою: ІММ = ММ ЛШ/ площа поверхні тіла, м²;
- 14) Площа поверхні тіла розраховувалась за формулою Дю Буа: S = зріст (см)^{0,725} x вага (кг)^{0,425} x 0,007184 [31];
- 15) кінцево-систолічний розмір правого шлуночка - норма (1,9-3,8см);
- 16) діаметр аорти – норма (2,1-4,4 см);
- 17) Е/А – співвідношення максимальних швидкостей потоку крові на початку (пік Е) та на кінець (пік А) діастолу (норма - 1,5-1,7);
- 18) наявність мітральної та трикуспідальної недостатності;
- 19) підрахунок ВТС проводився за формулою: (2 x ЗС) / КДР ЛШ та дозволив розрізняти збільшення маси ЛШ на концентричну гіпертрофію (ВТС ≥ 0,42) та ексцентричну гіпертрофію (ВТС ≤ 0,42);

- 20) IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (норма в спокою 70 – 90 мс);
- 21) DT – час сповільнення раннього діастолічного потоку (в нормі 190 ± 20 мсек);

Вказані показники наведені за даними Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. [41].

Наявність систолічної дисфункції ЛШ та ступень її тяжкості оцінювались за рівнем ФВ ЛШ, яка є - одним з найбільш важливих параметрів внутрішньо серцевої гемодинаміки, критерієм визначення показань та протипоказань медикаментозних та не медикаментозних методів лікування, ефективності лікувальних заходів та важливим показником прогнозу виживання хворих з ХСН.

Типовими патологічними змінами при ехокардіографії у хворих з ХСН вважали наступні: ФВ ЛШ <40%, збільшення порожнини серця (КДР ЛШ > 55 – 60мм, КСР ЛШ >45мм, КДО ЛШ >160мл, КСО ЛШ > 70мл, передньо-заднього розміру ЛП >40мм, об'єму ЛП > 80мл.), порушення сегментарного руху стінок ЛШ (акінез, гіпокінез, дискінез),

Електрокардіографія. За допомогою електрокардіографічного дослідження (ЕКГ) оцінювали ритм, наявність блокад (СА-блокади, АВ-блокади, блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), блокади правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ)), суправентрикулярних та шлуночкових ектопій, вогнищового кардіосклерозу.

Рентгенографія ОГК. За допомогою рентгенологічного дослідження виявлялась інформація, щодо наявності та вираженості застійних явищ у легенях, а також проводилась диференціальна діагностика із захворюваннями дихальної системи. Найбільш типові патологічні данні рентгенологічного дослідження грудної порожнини при ХСН це: кардіомегалія, ознаки легеневого застою/набряку легень, плевральний випіт, підвищена прозорість легеневих полів).

Із додаткових інструментальних та функціональних методів дослідження у частини хворих використовували: контрастне дослідження коронарного русла за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (у випадках сумніву щодо етіології ХСН); тести з фізичним навантаженням (Для визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та оцінки функціонального стану серцево-судинної системи досліджуваних пацієнтів використовували тест з 6-хвилинною ходьбою. Досліджуваному пропонували здійснювати ходу з самостійно обраною швидкістю протягом шести хвилин. Пацієнтам дозволювали уповільнювати темп ходи, навіть зупинятися і відпочивати, але рух відновлювали відразу після покращення самопочуття. Перед початком та після закінчення ходи реєстрували ЧСС, артеріальний тиск, частоту дихання, фіксували пройдену відстань в метрах, а також, хворобливі відчуття (болі, задишка, серцебиття, втома, тощо), які виникали під час виконання тесту); Холтеровське моніторування ЕКГ (для виявлення вираженості суправентрикулярних та шлуночкових ектопій, порушень провідності серця); ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (для виявлення супутньої патології).

2.2.3. Дослідження лабораторних показників.

Аналізували наступні:

- а) загальний аналіз крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, гематокрит);
- б) біохімічне дослідження крові, а саме: електроліти (К, Na), креатинін, сечової кислоти, рівень білірубіну, трансаміназ, глюкози, загального холестерину, коагулограму.

Дослідження проводились на базі лабораторії клінічної біохімії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України (зав. – Г.В. Пономарьова).

2.3. Методи лікування.

Проводився порівняльний аналіз лікування пацієнтів, ступеню досягнення цільових доз препаратів. 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 [36].

На момент виписки із стаціонару хворі отримували:

1. Фуросемід та/або торасемід (мг/тиждень) для підтримання еуволемічного стану в індивідуально підібраній дозі.
2. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, пацієнтам з ФВ ЛШ 35%та менше.
3. ББ в початковій дозі з подальшими рекомендаціями щодо титрування.
4. Інгібітор АПФ в початковій дозі з подальшими рекомендаціями щодо титрування.
5. Антитромботичні засоби та непрямі антикоагулянти, відповідно до показань.
6. Кордарон при симптомних шлуночкових аритміях.

2.4. Методи статистичної обробки даних.

Аналіз виживання проводився за допомогою програмного продукту «STATISTICA for Windows. Release 7.0» (розділ Survival Analysis). Обчислення описової статистики та перевірку гіпотез про розходження в групах проводили за допомогою програмного продукту «STATISTICA for Windows. Release 7.0» (розділ Descriptive Statistic і Nonparametric Statistic). Визначення характеру розподілення ознаки визначалися за допомогою критеріїв Ліллієфорса та Шапіро – Уїлко, які дозволяють виявити чи можна вважати розподілення ознаки, яка досліджується, нормальним. Описання вибіркового нормального розподілення кількісних ознак включає наступні параметри: середнє значення ознаки, середньоквадратичне відхилення, помилка середнього. У випадку, коли розподілення ознаки відрізнялося від нормального, для його описання

використовували медіану та інтерквартильний розмах. Інтерквартильний розмах – інтервал, що включав в себе 50 % значень ознак вибірки. Перевірка гіпотез про розходження в групах проводилась за допомогою непараметричного критерія Манна – Уїтні [47].

Оцінка виживання хворих протягом 12 – 18 – 24 – 36 місяців проводилась за допомогою телефонного спілкування та пошти.

Для оцінювання ризику смерті по вибірці використовувався метод таблиць виживання. При цьому досліджуваний відрізок часу (три роки) був розділений на інтервали, для кожного інтервалу обчислювалась функція виживання (сукупна частка тих, хто вижили) і коефіцієнт ризику [57].

Коефіцієнт ризику обчислювали як частку від ділення кількості померлих в інтервалі (в одиницю часу) на кількість хворих, які вижили до середини інтервалу. Відповідно до такого визначення ризик смерті може приймати значення від нуля до двійки. При цьому він перевищує значення 1, коли за рік помирає понад дві третини хворих з-поміж тих, які були живими на початок року. Ризик смерті набуває значення 2, коли в інтервалі спостереження помирають усі хворі.

Референтні значення показників-предикторів смертності/виживання хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ отримано внаслідок аналізу відповідних таблиць спряженості із застосуванням класичних статистичних процедур.

Таблиця спряженості – це таблиця, яка в своїх клітинах містить абсолютні частоти для всіх можливих поєднань взаємно виключаючих значень аналізованих ознак. Таблиця з двома стовпчиками та двома рядками (так звана таблиця 2x2) є окремим випадком таблиці спряженості й називається чотирипільною таблицею (оскільки вміщує чотири поля – клітини).

До таблиці виду 2x2 в якості другого фактора досліджувані показники завжди включалися після відповідного приведення до дихотомічного, альтернативного виду.

Якщо кількість спостережень не менше 20, для аналізу таблиць спряженості рекомендують та традиційно застосовують критерій Хі-квадрат (з поправкою Йетса, якщо значення в клітинах таблиці спряженості не менші 5). Додатково

можна обчислити ряд статистичних оцінок: ризики, шанси та їхні відношення, коефіцієнти тощо [43].

Сепарабельність змінної (досліджуваного показника) – присутність серед множини значень змінної (досліджуваного показника) такого порогового значення, для якого на підставі критерію Хі-квадрат статистично обґрунтовано відкидається нульова гіпотеза про випадковий характер комбінації числових значень у таблиці спряженості 2x2, тобто, в нашому випадку, - таблиці спряженості показника смертності/виживання в кінці досліджуваного терміну та значення досліджуваного показника на початку терміну.

“Статистично обґрунтовано” – імовірність помилки першого роду не перевищує 5%, така імовірність помилки досягається для значень Хі-квадрат не менших 3,84.

Діапазон сепарабельності – діапазон значень показника, всередині якого на підставі критерію Хі-квадрат статистично обґрунтовано відкидається нульова гіпотеза про випадковий характер комбінації числових значень у таблиці спряженості 2x2, тобто таблиці спряженості показника смертності/виживання в кінці досліджуваного терміну та значення досліджуваного показника на початку терміну.

Окреме значення, для якого на підставі критерію Хі-квадрат статистично обґрунтовано відкидається нульова гіпотеза про випадковий характер комбінації числових значень у таблиці спряженості 2x2, може обиратися “пороговим” при формуванні альтернативних множин (груп) прогнозування.

З-поміж порогових або близьких до них значень декларується референтне значення

Пошук і оцінка предикторів виживаності у даній роботі здійснювався в залежності від характеру змінних, що були кандидатами в якості предикторів. 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. Обчислення виконувалися за допомогою пакету прикладних програм SPSS 13.0 і за допомогою

статистичних функцій програми MS Excel. Рівень значущості для статистичних критеріїв було взято рівним 0,05. За допомогою регресії Кокса, оцінювалися, в якості предикторів, кількісні змінні. Пошук порогових значень для кількісних змінних, вище або нижче яких виживаність істотно покращувалася або погіршувалася, здійснювався у два етапи. На першому етапі для певного проміжку часу (наприклад, 36 місяців) розглядалася змінна, що відповідала статусу хворого, яка була категоріальною і мала дві категорії (1— пацієнт помер; 2 — пацієнт живий). Далі пошук предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними. Першою змінною було взято статус пацієнта (живий або помер). У якості другої змінної аналізувалися усі можливі кількісні змінні, які були кандидатами у предиктори. Метрикою, яку було використано для оцінки відстані між кластерами, було взято статистику χ^2 - квадрат скориговану за допомогою поправки Йетса. Для цього покроково вибиралося граничне значення і виконувалося перетворення кількісної змінної у категоріальну.

Вибір найкращого розподілу даних на два кластери робився за максимальним значенням статистики χ^2 - квадрату з урахуванням експертної оцінки одержаних результатів. В процесі аналізу дані представлялися у вигляді таблиці спряженості (2 x 2). Крім того, обчислювалося p - значення істотності відмінностей між кластерами та відношення шансів з 95% ДІ як пряме (відношення шансів у підгрупі з кращою виживаністю до шансів у підгрупі з гіршою виживаністю), так і зворотне. Шанси обчислювалися як шанси суб'єкта зі значеннями менше граничного значення до шансів зі значеннями більше граничного значення мати кращу виживаність в порівнянні з виживаністю, яка спостерігалася для пацієнтів зі значенням змінної - предиктора менше граничного значення або йому дорівнювали. На другому етапі кількісні змінні перетворювалися в категоріальні з урахуванням знайденого на першому етапі граничного значення і будувалися криві виживаності з використанням методу Каплана - Мейєра, застосовувався

логранговий критерій та регресія Кокса для підтвердження, що знайдені кандидати у предиктори є дійсно предикторами виживаності хворих.

Оцінка впливу клініко - демографічних та інших параметрів на виживаність пацієнтів (окремо чоловіків та окремо жінок) було виконано за допомогою регресійного аналізу Кокса з використанням програми SPSS 13.0. 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»). Для введення ефектів в рівняння регресії використовувався рівень значущості 0,05, а для виведення — 0,10.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ ЗА ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ДАНИМИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.

В літературі несприятливий прогноз у пацієнтів з ХСН насамперед асоціюється з супутніми захворюваннями такими, як: цукровий діабет II типу, ХОЗЛ, хронічна хвороба нирок, депресія. Але існує цілий ряд особливостей жіночого серця, які мають вплив на перебіг ХСН. Так у порівнянні до чоловіків жінки мають менший індекс маси тіла та розмір внутрішніх органів, більший відсоток жиру. Кількість рідини в організмі жінки залежить від фази менструального циклу. Також у них нижча гломерулярна фільтрація та кліренс креатиніну [38, 198]. Відомі різні генетичні варіанти для значної кількості ферментів, які метаболізують медичні препарати, так і різні генетичні варіанти для транспортерів ліків. Це може приводити до зменшення активності ферментів, яке підтверджене та відображене багатьма клінічними дослідженнями. Тому, на першому етапі дослідження ми вивчали в порівняльному аспекті клініко-демографічні особливості у хворих з клінічно маніфестованою ХСН в залежності від статі. В ході дослідження нами були виявлені певні гендерні відмінності серед пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

У порівнянні з чоловіками пацієнти з ХСН – жінки характеризувалися достовірно старшим віком 66 років проти 61 року відповідно ($p = 0,012$). Очікувано більшою була маса тіла та зріст у чоловіків ($p < 0,001$), однак індекс маси тіла в означених групах достовірно не відрізнявся ($p = 0,613$). Данні наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Демографічні та антропометричні дані чоловіків та жінок з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Жінки (n – 97) Me (LQ; UQ)	Чоловіки (n – 259) Me (LQ; UQ)	P
Вік, років	66,00 (59,00; 75,00)	61,00 (55,00; 69,00)	0,012
Маса тіла, кг	78,00 (67,00; 85,00)	90,00 (75,00; 104)	0,000
ІМТ, кг/м ²	29,27 (25,49; 32,87)	28,73 (25,18; 33,14)	0,613
Рост, м	1,64 (1,58; 1,67)	1,75 (1,70; 1,80)	0,000

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Для більш детального аналізу між групами вони були поєднанні в підгрупи в залежності від рівня ІМТ за критеріями ВОЗ [41]. Як показано у таблиці 3.2 достовірної різниці між чоловіками та жінками за розподілом пацієнтів за показниками ІМТ також не було виявлено ($p > 0,3$). Так жінок з низьким ІМТ було 22,6%, а чоловіків 22,4%. Частка пацієнтів з високим ІМТ серед жінок була дещо вищою ніж серед чоловіків 28,9% та 25,5% відповідно. Але виявлена різниця не була статистично достовірною ($p = 0,514$). Те ж саме стосується і пацієнтів з значно підвищеним ІМТ 15,5% серед жінок та 18,5 % серед чоловіків ($p = 0,499$)

Таблиця 3.2

Розподіл чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ в залежності від ІМТ.

Показники	Жінки (n – 97)	Чоловіки (n – 259)	P
1	2	3	4
ІМТ < 18,5 кг/м ² n (%)	0 (0 %)	2 (0,81%)	0,387
ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² n (%)	22 (22,68%)	58 (22,39%)	0,954

Продовження таблиці 3.2.

1	2	3	4
ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м ² п (%)	32 (32,99%)	87 (35,59%)	0,914
ІМТ 30,0 – 34,9 кг/м ² п (%)	28 (28,87%)	66 (25,48%)	0,514
ІМТ 35 кг/м ² > п (%)	15 (15,46%)	48 (18,53%)	0,499

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%).

Більшість наукових праць, присвячена вивченню впливу на тривалість життя пацієнтів з ХСН їх ФК за NYHA (як найбільш інтегрального). Тому далі нами була проаналізована, в порівняльному аспекті, важкість серцевої недостатності за класами NYHA та ступенем недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка серед чоловіків та жінок. Таким чином виявлено, що кількість хворих з III – IV ФК NYHA достовірно вища серед жінок ($p = 0,01$), а з II ФК NYHA – достовірно вища серед чоловіків ($p = 0,01$). Протилежна картина спостерігається при дослідженні груп за ступенем недостатності кровообігу. Кількість хворих з СН II Б достовірно вища в групі чоловіків ($p = 0,01$), тоді як з СН II А - достовірно вища в групі жінок ($p < 0,01$). Ці данні наведені в таблиці 3.3. [27,70]. Вищий функціональний клас за NYHA серед жінок можна пов'язати з більшою кількістю серед них хворих із стенокардією напруги III – IV ФК. За даними літератури, серед жінок частка пацієнтів, які мають безбольову форму ІХС більша ніж серед чоловіків. Основною скаргою таких хворих є задишка, яка виникає при фізичному навантаженні. Класифікація за NYHA спирається на визначення фізичного навантаження, яке пацієнт виконує без виникнення задишки. Отже такий фактор, як наявність стенокардії напруги має значний вплив на розподіл пацієнтів за класами NYHA.

Таблиця 3.3

Розподіл чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ
за класами NIHA та стадіями ХСН.

Показники	Жінки (n – 97)	Чоловіки (n – 259)	P
NIHA II n (%)	21 (20,65%)	93 (35,91%)	0,012
NIHA III – IV n (%)	76 (78,35%)	166 (64,09%)	0,010
CH II A n (%)	22 (22,68%)	30 (11,58%)	0.008
CH IIБ n (%)	71 (73,2%)	219(84,56%)	0,010
CH III n (%)	4 (4,12%)	10 (4,25%)	0,900

Примітка:дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%)

Поки до кінця не з'ясовано, як впливає давність ХСН на тривалість життя пацієнтів. Достатньо довгий час вважалось, що чим довше пацієнт має прояви ХСН, тим гірший в нього прогноз [30], та на сьогодні це питання остаточно не узгоджене і залишається достатньо дискусійним. Тривалість серцевої недостатності визначалась анамнестично (тобто період коли вперше пацієнтом відмічалась поява таких симптомів, як: задишка, набряки нижніх кінцівок чи вперше виставлений діагноз ХСН). Тривалість серцевої недостатності в групах чоловіків та жінок істотно не відрізнялась ($p = 0,93$) [27,70]. Серед жінок спостерігалася більша частка пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($p = 0,01$), та стенокардією ($p = 0,04$) і водночас менша частка випадків фібриляції передсердь ($p = 0,01$) та випадків інфаркту міокарду в анамнезі ($p = 0,03$). За даними аналізу в групі чоловіків частіше використовувалися реваскуляризаційні процедури ніж в групі жінок ($p < 0,01$). Відповідні данні наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Тривалість симптомів СН, частота супутньої АГ, стенокардії, перенесеного ІМ, ФП та частота реваскуляризаційних процедур.

Показники	Жінки (n – 97)	Чоловіки (n – 259)	P
Тривалість СН, міс.	19,00 (5,00; 36,00)	20,00 (6,00; 36,00)	0,930
Артеріальна гіпертензія, n (%)	94 (96,91%)	229 (88,48%)	0,013
Стенокардія, n (%)	64 (65,98%)	139 (53,67%)	0,036
Перенесений інфаркт міокарду, n(%)	22 (22,92%)	89 (34,36%)	0,030
ФП постійна форма, n (%)	57 (58,7%)	184 (71,04%)	0,027
Реваскуляризаційні процедури, n (%)	3 (3,09%)	36 (13,90%)	0,003

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Аналіз супутньої патології показав, що обстежені чоловіча та жіноча когорти пацієнтів з ХСН за часткою осіб з перенесеним мозковим інсультом, анемією, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, перенесеною тромбоемболією легеневої артерії достовірно не відрізнялися. Хронічне обструктивне захворювання легень частіше зустрічалось в групі чоловіків ($p = 0,04$), а кількість випадків цукрового діабету II типу достовірно більшою виявилася в групі жінок ($p = 0,01$). Також високо достовірна різниця між групами за розподілом в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). На відміну від чоловіків у жінок вдвічі переважала виражена (III – IV ступеня) ниркова дисфункція. Данні наведені в таблиці 3.5 [27,70].

Таблиця 3.5

Частота супутньої патології у чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Жінки (n – 97)	Чоловіки (n – 259)	P
Мозковий інсульт, n (%)	16 (16,49%)	33 (12,74%)	0,360
Цукровий діабет II типу, n (%)	40 (41,67%)	71 (27,41%)	0,012
ХОЗЛ, n (%)	20 (20,63%)	82 (31,66%)	0,040
Анемія *, n (%)	14 (14,43%)	57 (22,00%)	0,111
Виразкова хвороба шлунку, n (%)	3 (3,16%)	17 (6,61%)	0,214
Перенесена ТЕЛА, n (%)	1 (1,03%)	6 (2,32%)	0,401
Ниркова дисфункція II ст, ** n (%)	36 (37,11%)	148 (57,14%)	0,000
Ниркова дисфункція III -IV ст, *** n(%)	59 (60,82%)	96 (37,07%)	0,000

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%);

* Рівень гемоглобіну у чоловіків < 130 г/л, у жінок < 120 г/л.

** Кліренс креатинину підрахований за формулою СКД - EPI 90–60 мл/хв/1,73м².

*** Кліренс креатинину підрахований за формулою СКД - EPI < 60 мл/хв/1,73м².

За частотою серцевих скорочень (на час виписки пацієнтів зі стаціонару) групи достовірно не відрізнялися, та рівень офісного артеріального тиску (на час виписки пацієнтів зі стаціонару) достовірно вищий був у жінок: САТ (p = 0,05), ДАТ (p = 0,01). Ці данні відображені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика ЧСС та рівня систолічного і діастолічного АТ у чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Жінки (n – 97) Me (LQ; UQ)	Чоловіки (n – 259) Me (LQ; UQ)	P
ЧСС, уд. хв.	74,00 (68,00; 82,00)	72,00 (66,00; 84,00)	0,118
САТ, мм.рт.ст.	120,00 (110,00; 120,00)	115,00 (110,00; 120,00)	0,048
ДАТ мм.рт.ст.	72,00 (70,00; 80,00)	70,00 (70,00; 80,00)	0,012

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

На наступному етапі були відібрані найбільш вагомні ехокардіографічні показники структурно – функціонального стану серця у хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Як виявилось, значень показників в межах норми не було. Всі вони мали більші чи менші відхилення від норми. Аналізувались наступні показники: розмір лівого передсердя, об'єм лівого передсердя, фракція викиду лівого шлуночку, індекс кінцево – діастолічного об'єму, індекс кінцево – систолічного об'єму, індекс ударного об'єму, маса міокарду, індекс маси міокарду, розмір правого передсердя, розмір правого шлуночку, ступень недостатності на мітральному та трикуспідальному клапанах, тривалість періоду ізовольомічної релаксації.

Як показано в таблиці 3.7 при аналізі ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих обох груп були виявлені збільшення розмірів та об'ємів порожнин серця, маси міокарду, індексу маси міокарду, тривалості періоду ізовольомічної релаксації, зниження скоротливої здатності лівого шлуночка. Однак в групі чоловіків виявилась в більшій мірі виражена дилатація лівого передсердя 5,0 см проти 4,7 см в групі жінок ($p = 0,01$), та менша ФВ ЛШ 29% та 31 % відповідно ($p = 0,04$). Не

зважаючи на збільшення об'ємів лівого шлуночку, та індексу маси міокарду - при їх порівнянні достовірних відмінностей виявлено не було ($p = 0,27 - 0,25$). Також групи були співставимі за ступенем недостатності на мітральному клапані та тривалістю періоду ізовольомічної релаксації. Так, недостатність МК I - II ст. мали 54% жінок та 51% чоловіків ($p = 0,65$), та МН III - IVст 35% та 42 % відповідно ($p = 0,25$) [27,70]. Порівняльну характеристику ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця у досліджуваних групах хворих наведено в таблиці 3.7

Таблиця 3.7

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця у чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Жінки		Чоловіки		P
	n	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	n	
1	2	3	4	5	6
ЛП, см	97	4,70 (4,46; 5,15)	5,00 (4,60; 5,30)	259	0,014
I V ЛП, см ³	37	69,10 (57,89; 90,11)	70,17 (58,09; 84,38)	91	0,666
ФВ ЛШ %	97	31,00 (25,00; 39,00)	29,00 (25,00; 35,00)	259	0,046
I КДО, мл/м ² .	97	95,13 (79,27; 123,07)	100,48 (80,97; 126,73)	259	0,276
I КСО, мл/м ² .	97	64,59 (48,51; 87,93)	71,49 (54,00; 91,50)	259	0,093
I УО, мл.	56	27,58 (21,32; 35,98)	27,43 (22,95; 33,50)	150	0,963
E/E'	63	12,50 (10,00; 16,30)	12,30 (9,50 ; 16,00)	157	0,838
IVRT	59	80,00 (70,00; 100)	80,00 (66,00; 110,00)	144	0,779
ММЛШ, г.	78	291,96 (275,27; 308,64)	328,22 (315,53; 341,90)	186	0,003

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6
ІММЛШ, г/м ²	69	153,82 (144,18; 163,46)	159,29 (152,61;165,97)	151	0,252
Недостатність МК I – II ст. n (%)		52 (53,61%)	132 (50,97%)		0,656
Недостатність МК III – IV ст. n (%)		34 (35,05%)	108 (41,70%)		0,254

Примітка:дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

При аналізі ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану правих відділів серця збільшення правих порожнин не було виявлено. Однак в групі чоловіків розміри правого передсердя ($p = 0,02$) та правого шлуночка ($p < 0,01$) більші ніж в групі жінок. За ступенем недостатності на трикуспідальному клапані групи достовірно не відрізнялись. Недостатність на ТК I – II ст. мали 62% жінок та 57% чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ ($p = 0,25$). Недостатність на ТК III – IV ст. була виявлена у 13 % та 17% жінок та чоловіків відповідно ($p = 0,36$). Також було виявлено збільшення систолічного та середнього тиску на легеневій артерії. За цими показниками групи достовірно не відрізнялись [27,70]. Данні представлені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану правих відділів серця, розрахункових систолічного та середнього тиску у ЛА у чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Жінки		Чоловіки		P
	n	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	n	
1	2	3	4	5	6
ПШ см.	84	3,50 (3,10; 4,00)	4,00 (3,50; 4,40)	203	0,000
ПП см.	55	4,75 (4,30; 5,20)	5,00 (4,35; 5,60)	154	0,023

Продовження таблиці 3.8.

1	2	3	4	5	6
Недостатність ТК I – II ст. n (%)	60	61,86 %	56,76 %	147	0,254
Недостатність ТК III – IV ст. n (%)	13	13,40 %	17,37 %	45	0,366
СТ ЛА мм.рт.ст.	97	55,00 (45,00; 65,00)	55,00 (46,00; 60,00)	259	0,257
Ср. Т ЛА мм.рт.ст	54	40,00 (37,00; 45,00)	40,00 (35,00; 45,00)	153	0,690

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Цікавими є данні аналізу щодо підтримуючих доз нейрогуморальних антагоністів, які отримували чоловіки та жінки зі зниженою ФВ ЛШ. Так підтримуюча доза β – блокатора була достовірно вищою в групі жінок ($p = 0,01$). Середньодобові дози ІАПФ були практично однакові та достовірно не відрізнялися. Середньодобові дози антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), у вищезначених когорт хворих, також достовірно не відрізнялися. Не виявлено достовірних відмінностей між середньодобовими дозами петльових діуретиків, які використовувалися для досягнення еуволемічного стану [27,70]. Дані представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Порівняльна характеристика лікування чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	n	Жінки Me (LQ; UQ)	n	Чоловіки Me (LQ; UQ)	P
1	2	3	4	5	6
β – блокатор (% від цільової дози)	83	37,58 (12,50; 50,00)	230	30,19 (12,50; 37,50)	0,015
ІАПФ (% від цільової)	84	37,00 (12,50; 50,00)	179	38,87 (12,50; 50,00)	0,578

Продовження таблиці 3.9.

1	2	3	4	5	6
АМР мг/д (середньо добова доза)	81	37,29 (25,00; 47,28)	242	39,00 (25,00; 50,00)	0,488
Петльові діуретики мг/д (середньо добова доза у перерахунку на фуросемід)	97	96,84 (66,57; 126,00)	259	97,85 (75,35; 113,85)	0,185

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – п (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Проведений нами аналіз, структури підтримувальної терапії нейрогуморальними антагоністами хворих на ХСН, також виявив деякі відмінності між жіночою та чоловічою когортами. У чоловіків, на відміну від жінок, у меншій кількості випадків призначалися ІАПФ, та кількість призначень β – блокаторів була однакова в обох групах. Також в групі чоловіків достовірно частіше призначались антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ($p = 0,004$) [27,70]. Виявлені дані представлені на рисунку 3.1.

Становлять інтерес виявлені нами відмінності між жіночою та чоловічою когортами у структурі підтримувальної терапії нейро – гуморальними антагоністами. В той час, як достовірно нижчі підтримуючі дози бета – блокаторів в чоловіків можна гіпотетично пов'язати із більш частою наявністю в них ХОЗЛ (31% у чоловіків та 21% у жінок), меншу кількість призначень АМР у жінок можна пов'язати з більшою кількістю серед них осіб з ФВ ЛШ більше 35% та менше 40%, то факт виражено рідшого, у порівнянні з жіночою когортою, прийому ІАПФ вимагає подальшого аналізу[27,70].

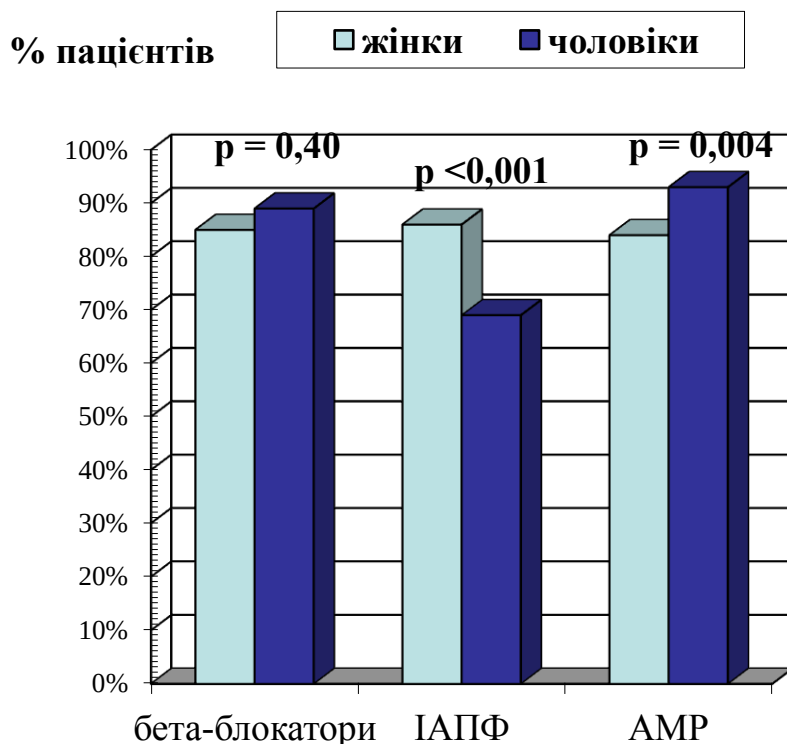


Рисунок 3.1. Відносна частка прийому препаратів у чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

В літературі існує багато суперечок про вплив віку на різноманітні клініко-лабораторні показники пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [3]. Зважаючи на те, що жінки достовірно старші за віком ($p = 0,012$) ніж чоловіки, логічно припустити, що винайдені нами розбіжності пов'язані з цим фактом. Для перевірки даного твердження групи були вирівняні за віком, та проведений додатковий аналіз. В групі чоловіків дещо збільшилась частка пацієнтів зі збільшеним ІМТ, в групі жінок істотних змін не відбулось. Як видно з таблиць 3.10 та 3.11 при вирівнюванні груп за віком вони не мали достовірних відмінностей за ІМТ.

Таблиця 3.10

Демографічні та антропометричні дані чоловіків та жінок
(в групах вирівняних за віком) з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Жінки (n – 95) Me (LQ; UQ)	Чоловіки (n – 235) Me (LQ; UQ)	P
Вік, років	66,00 (63,00;70,00)	64,00 (62,00; 67,00)	0,181
Маса тіла, кг	78,00 (75,00; 81,00)	88,00 (86,00; 92,00)	0,000
ІМТ, кг/м ²	29,41 (28,40; 30,59)	28,65 (28,08; 30,24)	0,523
Рост, м	1,64 (1,58; 1,67)	1,75 (1,74; 1,78)	0,000

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Таблиця 3.11

Розподіл чоловіків та жінок (в групах вирівняних за віком) з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ в залежності від ІМТ.

Показники	Жінки (n – 95)	Чоловіки (n – 235)	P
ІМТ < 18,5 кг/м ² n (%)	0 (0 %)	2 (0,85%)	0,897
ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² n (%)	21 (22,21%)	53 (22,64%)	0,548
ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м ² n (%)	32 (33,68%)	86 (36,47%)	0,142
ІМТ 30,0 – 34,9 кг/м ² n (%)	28 (29,47%)	65 (27,64%)	0,061
ІМТ 35 кг/м ² > n (%)	14 (15,46%)	29 (12,34%)	0,325

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Далі нами була проаналізована, в порівняльному аспекті, важкість серцевої недостатності за класами НІНА та ступенем недостатності кровообігу за

класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка серед чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ВФ ЛШ. Виявлені відмінності співпадають з попередніми даними, тобто: серед жінок достовірно більша кількість пацієнтів з НІНА III – IV, серед чоловіків достовірно більша частка пацієнтів з СН II Б ст. Ці данні наведені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Розподіл пацієнтів (в групах вирівняних за віком) з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за класами НІНА та стадіями ХСН.

Показники	Жінки (n – 95)	Чоловіки (n – 235)	P
НІНА II n (%)	19 (20,00%)	70 (29,78%)	0,046
НІНА III – IV n (%)	79 (80,00%)	165 (70,21%)	0,009
СН II А n (%)	21 (22,10%)	23 (9,78%)	0.004
СН IIБ n (%)	70 (73,68%)	202(85,95%)	0,009
СН III n (%)	4 (4,21%)	11 (4,68%)	0,838

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Тривалість серцевої недостатності в групах чоловіків та жінок, вирівняних за віком, також істотно не відрізнялась ($p = 0,883$). Серед жінок спостерігалася значно більша частка пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($p = 0,04$), та стенокардією ($p = 0,04$) і водночас менша частка випадків фібриляції передсердь ($p = 0,02$) та випадків інфаркту міокарду в анамнезі ($p = 0,03$). За даними аналізу в групі чоловіків частіше використовувалися реваскуляризаційні процедури ніж в групі жінок ($p < 0,01$). Відповідні данні наведені у таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Тривалість симптомів СН, частота супутньої АГ, стенокардії, перенесеного ІМ, ФП та частота реваскуляризаційних процедур (в групах вирівняних за віком).

Показники	Жінки (n – 95)	Чоловіки (n – 235)	P
Тривалість СН, міс.	20,00 (19,45; 36,93)	20,00 (18,82; 36,00)	0,930
Артеріальна гіпертензія, n (%)	91 (95,78%)	206 (87,65%)	0,044
Стенокардія, n (%)	64 (67,36%)	139 (59,14%)	0,041
Перенесений інфаркт міокарду, n(%)	22 (23,15%)	89 (34,72%)	0,028
ФП постійна форма, n (%)	57 (60,0%)	184 (72,34%)	0,021
Реваскуляризаційні процедури, n (%)	3 (0,10%)	36 (11,91%)	0,001

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%), з зазначенням довірчого інтервалу.

Ретельний аналіз супутньої патології показав, що обстежені чоловіча та жіноча когорти пацієнтів з ХСН, вирівняних за віком, за часткою осіб з перенесеним мозковим інсультом, анемією, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, перенесеною тромбоемболією легеневої артерії достовірно не відрізнялися. Хронічне обструктивне захворювання легень значно частіше зустрічалось в групі чоловіків 35% проти 21% у жінок ($p = 0,04$) ці показники є дещо більшими чим при аналізі загальних груп чоловіків та жінок хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Кількість випадків цукрового діабету II типу достовірно більша в групі жінок ($p = 0,01$). Їх частка залишається такою самою, як в групах не вирівняних за віком. Також високо достовірна різниця між групами за розподілом в залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). На відміну від чоловіків в жінок вдвічі переважає виражена (III – IV ступеня) ниркова дисфункція. Що збігається з даними виявленими при аналізі груп чоловіків та жінок з ХСН не вирівняних за віком. Данні наведені в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Частота супутньої патології у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ
(в групах вирівняних за віком).

Показники	Жінки (n – 95)	Чоловіки (n – 235)	P
Мозковий інсульт, n (%)	16 (16,84%)	33 (13,61%)	0,404
Цукровий діабет II типу, n (%)	40 (42,10%)	71 (29,36%)	0,030
ХОЗЛ, n (%)	20 (21,05%)	82 (34,89%)	0,043
Анемія *, n (%)	14 (14,73%)	57 (24,25%)	0,559
Виразкова хвороба шлунку, n (%)	3 (3,15%)	17 (7,23%)	0,156
Перенесена ТЕЛА, n (%)	1 (1,05%)	6 (2,55%)	0,385
Ниркова дисфункція II ст, ** n (%)	36 (37,89%)	133 (56,59%)	0,001
Ниркова дисфункція III -IV ст, *** n(%)	59 (62,10%)	92 (39,14%)	0,001

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

* Рівень гемоглобіну у чоловіків < 130 г/л, у жінок <120 г/л.

** Кліренс креатинину підрахований за формулою СКД - EPI 90–60
мл/хв/1,73м².

*** Кліренс креатинину підрахований за формулою СКД - EPI < 60
мл/хв/1,73м².

Наступні данні також збігаються з відповідними в групах не вирівняних за віком. За частотою серцевих скорочень (виміряних при виписці зі стаціонару) групи достовірно не відрізнялися, та рівень систолічного артеріального тиску (виміряний при виписці зі стаціонару) достовірно вищий був у жінок: САТ (p = 0,05). Ці данні відображені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Порівняльна характеристика ЧСС та рівня систолічного і діастолічного АТ у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

Показники	Жінки (n – 95) Me (LQ; UQ)	Чоловіки (n – 235) Me (LQ; UQ)	P
ЧСС, уд. хв.	74,00 (78,87; 78,04)	72,00 (70,00; 77,00)	0,118
САТ, мм.рт.ст.	120,00 (106,52; 147,58)	115,00 (114,00; 148,00)	0,021
ДАТ мм.рт.ст.	70,00 (69,00; 75,26)	70,00 (70,00; 75,00)	0,961

Примітка: дані представлені у вигляді медіани, з зазначенням довірчого інтервалу.

Серед ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця представлених в таблиці 3.16 у хворих обох груп були виявлені збільшення розмірів та об'ємів порожнин серця, маси міокарду, індексу маси міокарду, тривалості періоду ізovolюмічної релаксації, зниження скоротливої здатності лівого шлуночка. Однак в групі чоловіків виявилась в більшій мірі виражена дилатація лівого передсердя ($p = 0,01$), та менша ФВ ЛШ ($p = 0,04$). Не було виявлено достовірних відмінностей при порівнянні об'ємів лівого шлуночку, та індексу маси міокарду. Також групи були співставимі за ступенем недостатності на мітральному клапані та тривалістю періоду ізovolюмічної релаксації. Такіж самі закономірності були виявлені при порівнянні чоловіків та жінок з ХСН не вирівняних за віком.

Таблиця 3.16

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

Показники	Жінки		Чоловіки		Р
	п	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	п	
ЛП, см	95	4,70 (4,66; 5,00)	5,00 (4,40; 5,10)	235	0,006
I V ЛП, см ³	37	69,70 (65,81; 86,29)	71,17 (68,49; 77,45)	80	0,971
ФВ ЛШ %	95	31,00 (29,66; 32,75)	29,00 (28,58; 31,39)	235	0,044
I КДО, мл/м ² .	95	98,13 (95,02; 113,59)	102,11 (100,00; 113,03)	235	0,209
I КСО, мл/м ² .	95	64,59 (64,02; 79,69)	71,84 (70,63; 81,67)	235	0,069
I УО, мл.	56	27,58 (26,04; 32,33)	27,57 (23,17; 30,24)	134	0,904
E/E'	63	12,50 (12,14; 14,48)	12,45 (12,15 ; 16,00)	142	0,983
IVRT	59	80,00 (70,00; 100)	80,00 (78,00; 92,01)	127	0,995
ММЛШ, г.	78	283,56 (250,89; 407,39)	314,22 (311,84; 340,17)	169	0,006
ІММЛШ, г/м ²	69	147,82 (144,19; 163,47)	156,00 (153,97; 168,37)	134	0,054
Недостатність МК I – II ст. п (%)		52 (53,61%)	132 (50,97%)		0,562
Недостатність МК III – IV ст. п (%)		34 (35,05%)	108 (41,70%)		0,365

Примітка: дані представлені у вигляді медіани, з зазначенням довірчого інтервалу.

При аналізі ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану правих відділів серця збільшення правих порожнин не було виявлено. Однак в групі чоловіків розміри правого передсердя ($p = 0,02$) та правого

шлуночка ($p < 0,01$) більші ніж в групі жінок. За ступенем недостатності на трикуспідальному клапані групи достовірно не відрізнялись. Також було виявлено збільшення систолічного та середнього тиску на легеневій артерії. За цими показниками групи достовірно не відрізнялись. Данні представлені в таблиці 3.17. Це також збігається з попередніми даними.

Таблиця 3.17

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану правих відділів серця, розрахункових систолічного та середнього тиску у ЛА у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

Показники	Жінки		Чоловіки		P
	n	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	n	
ПШ см.	84	3,50 (3,47; 3,76)	4,00 (3,90; 4,10)	183	0,000
ПП см.	55	4,75 (4,32; 4,87)	5,03 (4,85; 5,20)	138	0,009
Недостатність ТК I – II ст. n (%)	60	61,86 %	56,76 %	147	0,254
Недостатність ТК III – IV ст. n (%)	13	13,40 %	17,37 %	45	0,366
СТ ЛА мм.рт.ст.	95	55,00 (54,16; 58,77)	55,00 (52,32; 64,43)	235	0,444
Ср. Т ЛА мм.рт.ст	54	40,00 (36,18; 41,52)	40,00 (37,33; 41,00)	139	0,786

Примітка: дані представлені у вигляді медіани, з зазначенням довірчого інтервалу

Цікавими є данні аналізу щодо підтримуючих доз нейрогуморальних антагоністів, які отримували чоловіки та жінки зі зниженою ФВ ЛШ. Так підтримуюча доза β – блокатора була достовірно вищою в групі жінок ($p = 0,01$). Середньодобові дози ІАПФ були практично однакові та достовірно не відрізнялися. Середньодобові дози антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

(АМР), у вищезначених когорт хворих, також достовірно не відрізнялися. Не виявлено достовірних відмінностей між середньодобовими дозами петльових діуретиків, які використовувалися для досягнення еуволемічного стану. Дані представлені в таблиці 3.18. Аналогічні відмінності були виявлені в групах не вирівняних за віком.

Таблиця 3.18

Порівняльна характеристика лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ
(в групах вирівняних за віком).

Показники	n	Жінки Me (LQ; UQ)	n	Чоловіки Me (LQ; UQ)	P
β – блокатор (% від цільової дози)	83	32,16 (26,15; 38,17)	211	25,85 (12,50; 37,50)	0,012
ІАПФ (% від цільової)	84	32,01 (25,75; 38,30)	163	29,12 (22,14; 29,86)	0,048
АМР мг/д (середньо добова доза)	78	37,29 (25,00; 47,28)	216	39,00 (25,00; 50,00)	0,525
Петльові діуретики мг/д (середньо добова доза у перерахунку на фуросемід)	95	96,84 (66,57; 126,00)	235	97,85 (75,35; 113,85)	0,374

Примітка: дані представлені у вигляді медіани, з зазначенням довірчого інтервалу

Проведений нами аналіз, структури підтримувальної терапії нейрогуморальними антагоністами хворих на ХСН, також виявив деякі відмінності між жіночою та чоловічою когортами. У чоловіків, на відміну від жінок, у меншій кількості випадків призначалися ІАПФ, та кількість призначень β – блокаторів була однаковою в обох групах. Також в групі чоловіків достовірно частіше призначалися антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ($p = 0,004$).

Таким чином проведений нами аналіз показав, що відмінності між чоловіками та жінками з ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ не залежать від віку.

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей та тезисів:

1. 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).*

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

РОЗДІЛ 4

ДОВГОСТРОКОВЕ ВИЖИВАННЯ І ЙОГО ПРЕДИКТОРИ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ.

4.1 Вживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від статі.

Дослідження які вивчали довгостроковий прогноз ХСН в залежності від статі репрезентують протилежні данні. Бо смертність від СН дуже складно оцінити, в зв'язку з тим, що вона виставляється в якості додаткового діагнозу більшості серцево-судинних захворювань. На даному етапі роботи нами було вивчено в порівняльному аспекті виживання хворих (оцінка медіани виживаності) з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на різних строках нагляду в залежності від статі, побудовані криві виживаності за допомогою методу Каплана – Мейера (для їх порівняння застосовувався логранговий критерій Кокса) [43].

За результатами аналізу довгострокова виживаність чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ достовірно не відрізнялась ($p = 0,087$) і медіана виживаності склала 31 місяць та 35 місяців відповідно. Данні представлені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Довгострокове виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ
в залежності від статі.

Показники	Жінки (n – 97)	Чоловіки (n – 259)	P
Медіана виживаності (LQ; UQ)	35,00 (22,56; 47,43)	31,00 (26,91; 35,09)	0,087

В подальшому було проаналізовано виживаність чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на різних строках нагляду.

Так кумулятивне виживання вищевказаних пацієнтів на кінець 12 місяця було достатньо високим і склало 91% та 92% для чоловіків та жінок відповідно. Згідно отриманих результатів відмінності статистично не істотні ($p = 0,594$). Графік кумулятивного виживання наведено на рисунку 4.1.1 [23,25].

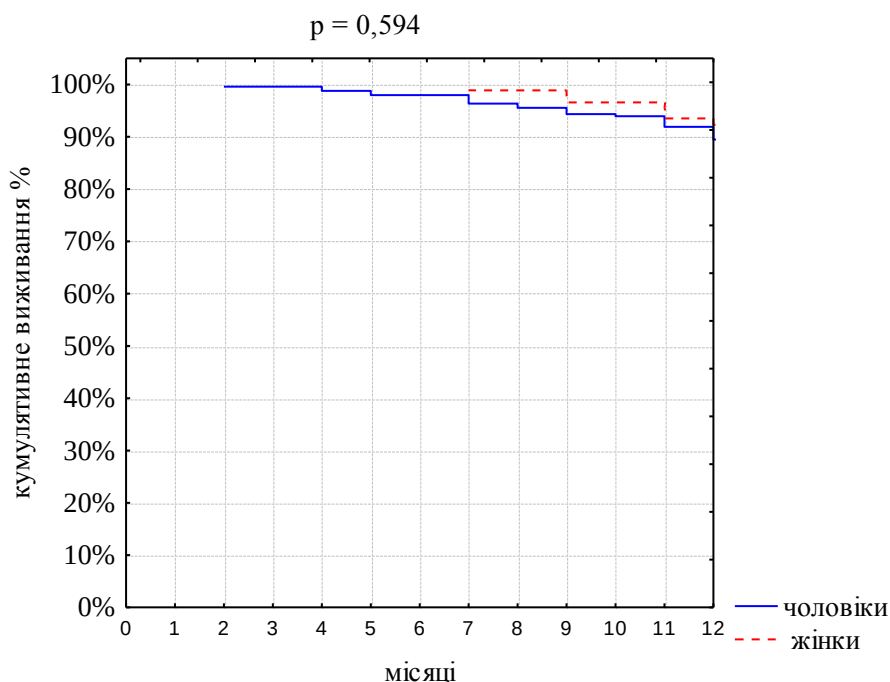


Рисунок 4.1.1 Криві виживання пацієнтів впродовж 12 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

На кінець 18 місяця кумулятивне виживання таких хворих склало 78% та 85% для чоловіків та жінок відповідно. Відмінності статистично не істотні ($p = 0,085$). Графік кумулятивного виживання наведено на рисунку 4.1.2. [69].

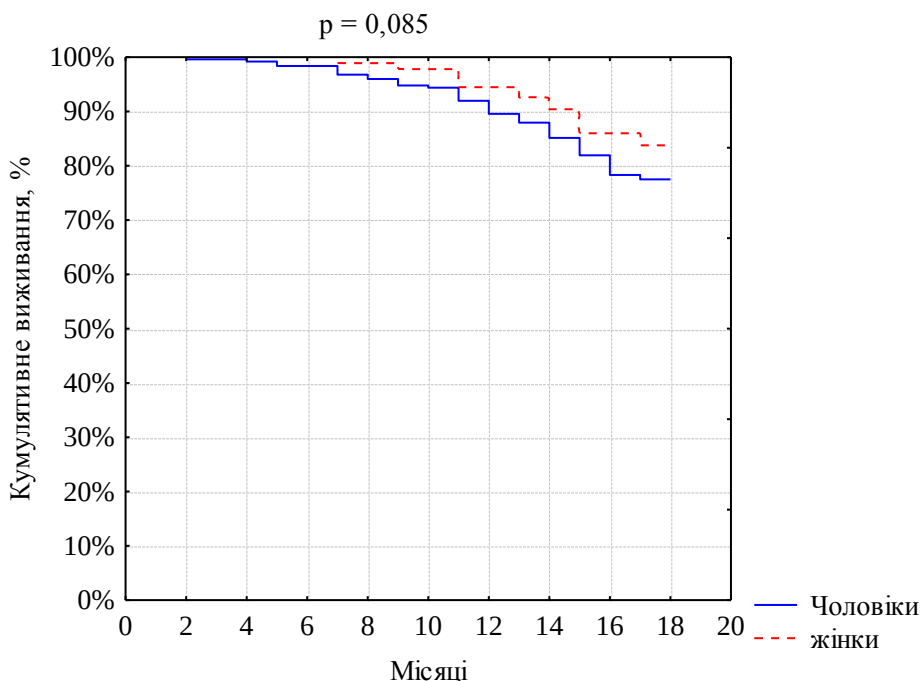


Рисунок 4.1.2 Криві виживання пацієнтів впродовж 18 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Згідно з графіками представленими на малюнку 4.1.3 виживаність чоловіків та жінок на протязі 24 місяців, значно зменшилась і склала 68% та 76% відповідно. Як бачимо з рисунку 4.1.3 різниця не достовірна ($p = 0,092$) [24].

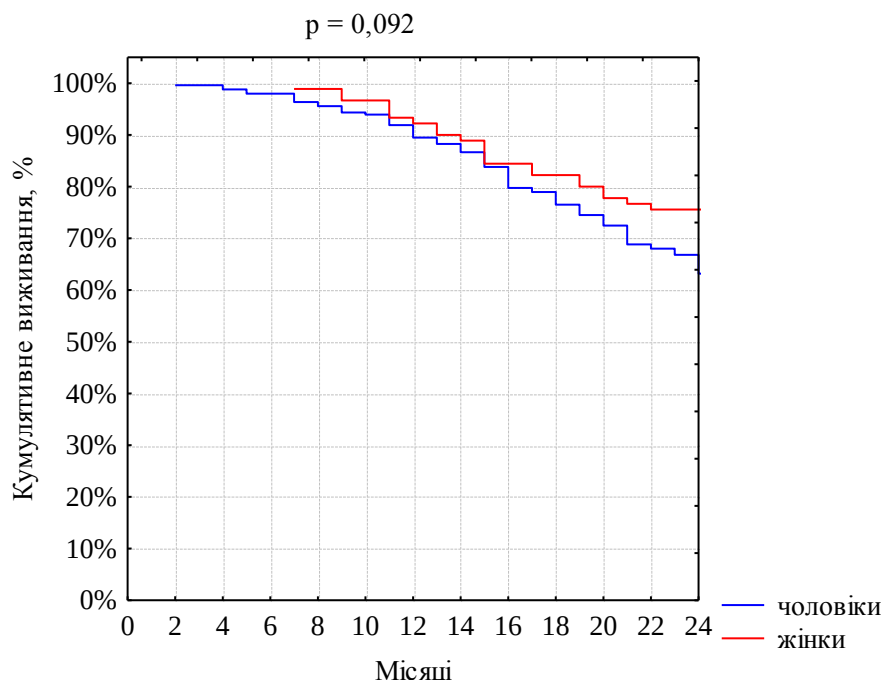


Рисунок 4.1.3 Криві виживання пацієнтів впродовж 24 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

За результатом аналізу виживаності пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на протязі 3х років нагляду медіана виживаності в групі чоловіків склала 26 місяців, а в групі жінок — 29 місяців. Відмінності статистично не достовірні. Данні надані в таблиці 4.1.2.

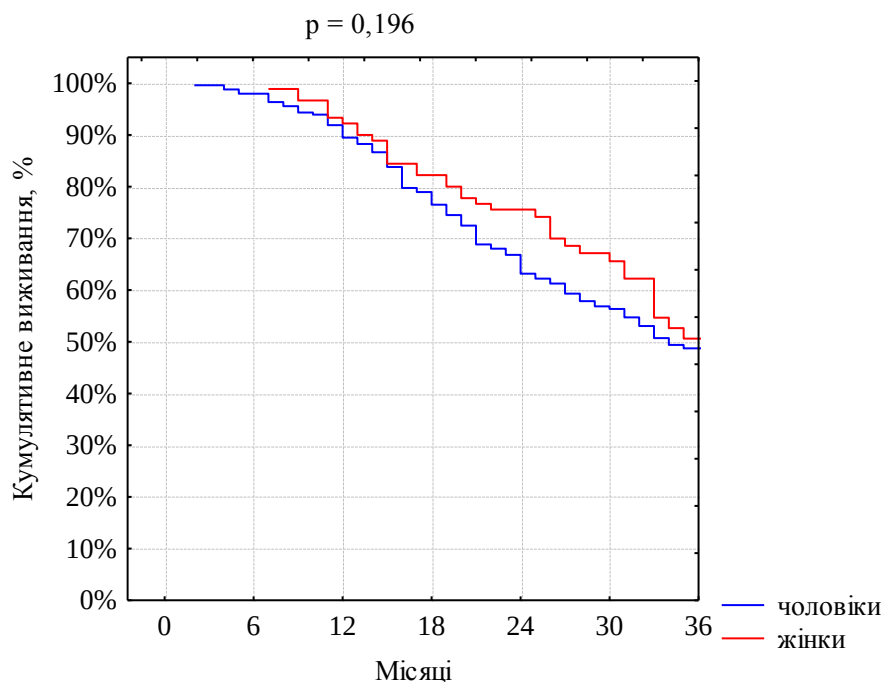
Таблиця 4.1.2

Медіана виживаності пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від статі.

Показники	Жінки (n – 97)	Чоловіки (n – 259)	P
Медіана виживаності (LQ; UQ)	29,00 (25,85; 32,15)	26,00 (24,35; 27,64)	0,196

Як показано на рисунку 4.1.4 кумулятивне співвідношення виживання вищезначених пацієнтів протягом трьох років прогресивно погіршується та

наприкінці 3-го року спостереження складає 49% та 51% відповідно, але відмінності також статистично не достовірні ($p = 0,196$).



Гисунок 4.1.4 Криві виживання пацієнтів впродовж 36 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Отже істотних відмінностей між чоловіками та жінками з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ щодо виживання впродовж 12, 18, 24 та 36 місяців виявлено не було [22, 225]. Не зважаючи на сучасні методи лікування та достатньо високі показники виживання чоловіків та жінок з ХСН на протязі 12 місяців спостереження 92 та 94 % відповідно, в подальшому цей показник стрімко падає, та на кінець трьох років спостереження становить 49 та 51% у чоловіків та жінок відповідно, та залишається незадовільним.

Багато суперечок в літературі викликає факт впливу віку на виживаність хворих з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Для перевірки гіпотези впливу віку на показники виживаності, пацієнтів (зважаючи на те, що жінки були старші за віком), додатково було проаналізовано виживаність чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в групах вирівняних за віком. Кумулятивне виживання вище означених когорт

пацієнтів, також достовірно не відрізняється на жодному (12, 18, 24, 36 місяців) з етапів спостереження. Графіки наведені на рисунках 4.1.5 – 4.1.8. Як видно з рисунку 4.1.5 виживаність в групі чоловіків та жінок з ХСН вирівняних за віком доволі висока та складає 91 та 92 % відповідно ($p = 0,52$), що збігається з попередніми даними.

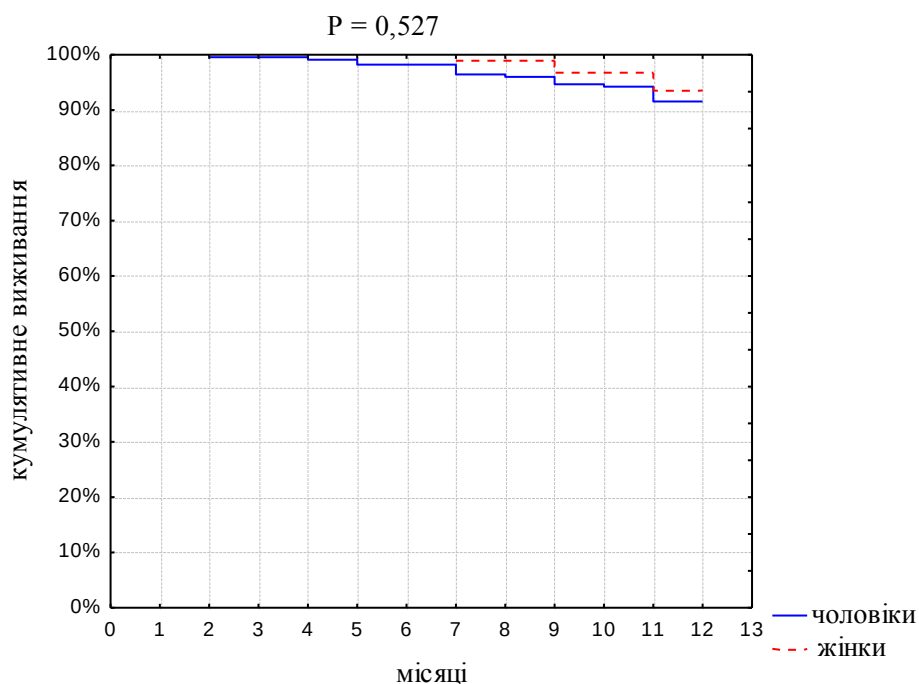


Рисунок 4.1.5 Криві виживання пацієнтів впродовж 12 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

На кінець 18 місяців спостереження виживаність чоловіків та жінок стрімко знижується та складає 78 та 82% відповідно ($p = 0,3$), що відображає рисунок 4.1.6. Данні збігаються з результатами отриманими при дослідженні чоловіків та жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ без врахування віку.

Як бачимо на рисунку 4.1.7 виживаність на протязі 24 місяців в групі жінок дещо краща ніж у чоловіків та складає 78% проти 68 % відповідно. Але зазначені відмінності статистично не достовірні ($p = 0,074$). Практично такіж самі результати в групах не вирівняних за віком.

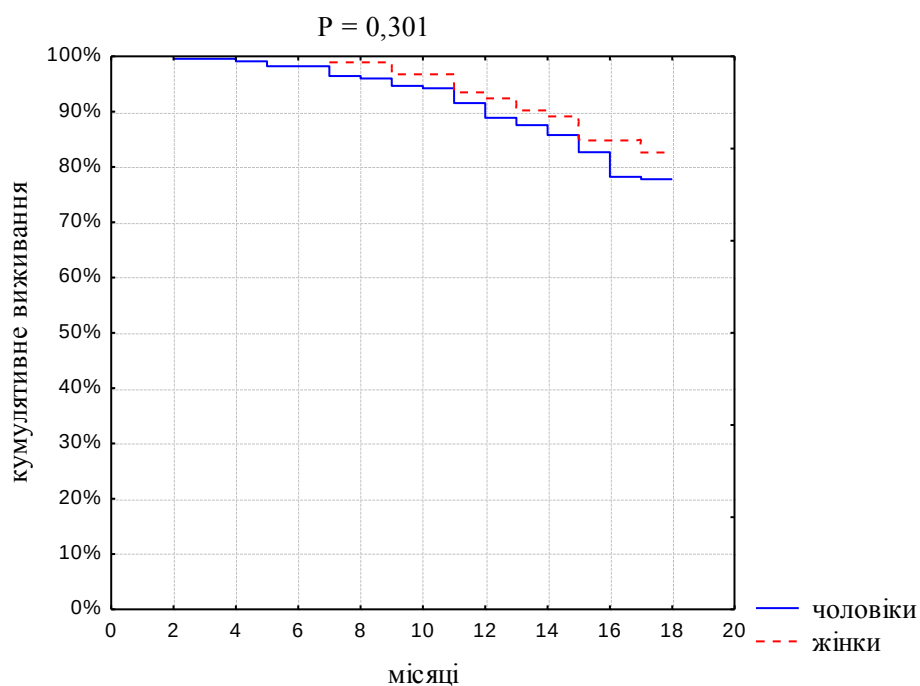


Рисунок 4.1.6 Криві виживання пацієнтів впродовж 18 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

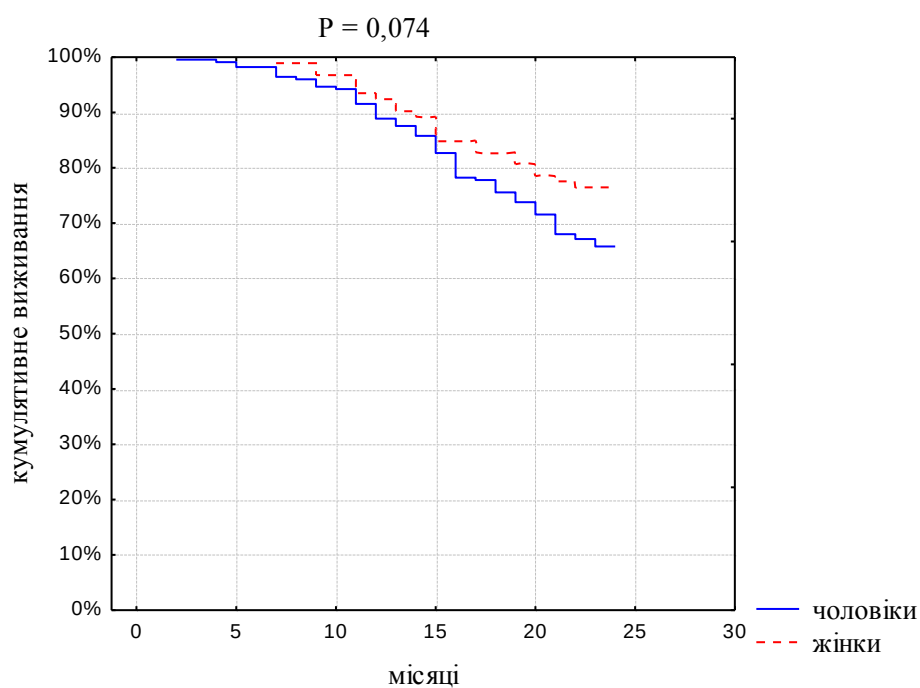


Рисунок 4.1.7 Криві виживання пацієнтів впродовж 24 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

На кінець 36 місяців спостереження виживаність в групах вирівняних за віком вкрай незадовільна та складає 28%, як у чоловіків так і в жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Рисунок 4.1.8.

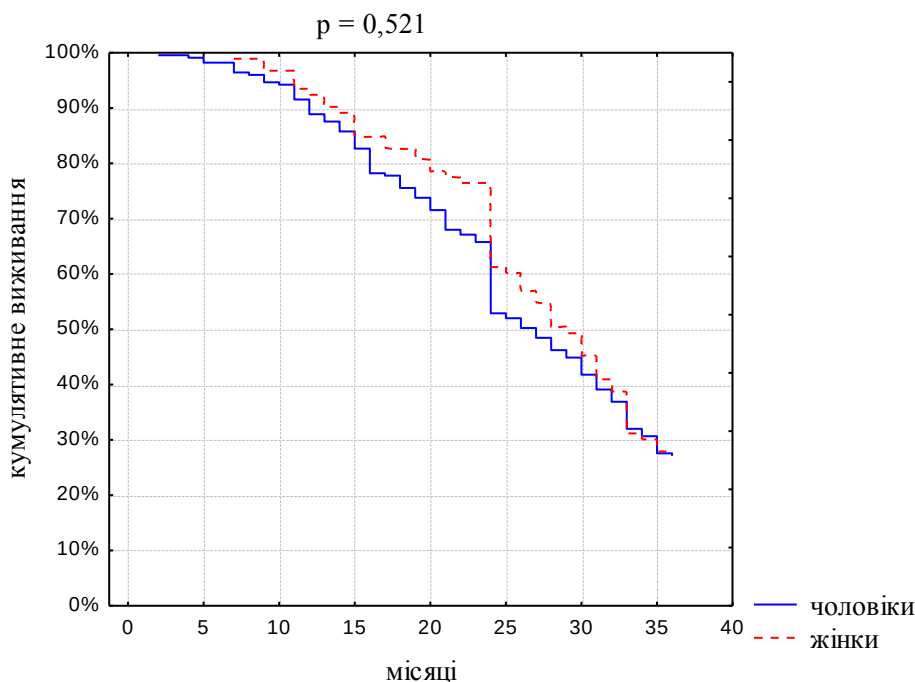


Рисунок 4.1.8 Криві виживання пацієнтів впродовж 36 місяців з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (в групах вирівняних за віком).

Таким чином додаткове дослідження груп чоловіків та жінок з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка підтверджує раніше отримані данні незадовільного виживання пацієнтів вищезначених когорт та доводить факт відсутності різниці виживання чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

4.2 Предиктори летального кінця для різних термінів спостереження у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі .

Враховуючи високі показники смертності при ХСН, залишається актуальним питання пошуку оптимальних клініко-інструментальних та

лабораторних предикторів виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, модифікуючи певну частину котрих, можливо було б покращити не тільки якість, але і тривалість життя даних пацієнтів. Дослідження які вивчали довгостроковий прогноз ХСН в залежності від статі репрезентують протилежні данні. Тому нами з метою пошуку предикторів виживаності було застосовано уніваріантний аналіз з використанням регресії Кокса (кожний предиктор аналізувався окремо) з наступною оцінкою відношення шансів та 95 % довірчого інтервалу для них.

При аналізі факторів пов'язаних із поганим прогнозом, були виявлені істотні відмінності між чоловіками та жінками. Так, для чоловіків предикторами виживання на протязі 12 місяців стали: наявність в діагнозі стенокардії напруги, товщина стінки правого шлуночка, ФВ ЛШ, кінцево - діастолічний об'єм та кінцево - систолічний об'єм лівого шлуночку, індекси кінцево - діастолічного та кінцево - систолічний об'ємів лівого шлуночку, ударний об'єм лівого шлуночку, середній тиск в легеневій артерії, рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. Як видно з таблиці 4.2.1 найбільш вагомими були: товщина стінки правого шлуночку (ВШ 3,4), наявність стенокардії в діагнозі (ВШ 2,4), середній тиск в легеневій артерії (ВШ 1,1). Доволі значущими також були: рівень креатиніну крові, кінцево - діастолічний та кінцево - систолічний об'єми лівого шлуночку та їх індексовані значення.

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, товщина стінок ЛШ, лінійні розміри порожнини серця, рівень глюкози, рівень сечової кислоти та іншими біохімічними та загальними аналізами крові не було виявлено. Наявність ХОЗЛ або ЦД II типу також не виявила статистично значного впливу на виживаність чоловіків на протязі 12 місяців [23, 26]. Данні наведені в додатку В.1.

Таблиця 4.2.1

Предиктори виживаності впродовж 12 місяців у чоловіків з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса).

Змінна (коваріата)	Р- значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
Товщина стінка ПШ	0,003	3,409	1,227	1,519	7,650
Стенокардія	0,050	2,382	0,868	1,001	5,666
Ср. Т ЛА	0,002	1,072	0,070	1,026	1,121
Рівень креатиніну	0,014	1,016	0,016	1,003	1,029
ІКСО ЛШ	0,000	1,014	0,014	1,007	1,021
ІКДО ЛШ	0,003	1,010	0,010	1,004	1,017
КСО ЛШ	0,000	1,007	0,007	1,003	1,010
КДО ЛШ	0,014	1,004	0,004	1,001	1,008
УО ЛШ	0,041	0,971	- 0,029	0,944	0,999
Розрахункова ШКФ	0,007	0,965	- 0,035	0,941	0,990
ФВ ЛШ	0,000	0,864	- 0,146	0,816	0,914
Загальний холестерин	0,048	0,699	0,357	0,491	0,997

У жінок предикторами виживаності за цей період виявлено лише: фракція викиду лівого шлуночку, кінцево діастолічний та кінцево систолічний розміри лівого шлуночку, рівень білірубину крові. Як показано в таблиці 4.2.2 найбільш вагомими з них виявилися рівень білірубину та кінцево систолічний розмір лівого шлуночку. Інші фактори достовірного впливу на виживаність на протязі 12 місяців не мали [23,26]. Данні наведені в додатку В.2.

Таблиця 4.2.2

Предиктори виживаності впродовж 12 місяців у жінок з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса)

Змінна (коваріата)	Р- значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
Рівень білірубіну	0,039	6,612	1,889	1,104	39,597
КСР ЛШ	0,002	2,127	0,075	1,924	6,024
КДР ЛШ	0,005	1,431	0,042	1,013	1,074
ФВ ЛШ	0,030	0,843	- 0,17	0,723	0,983

На кінець 18 місяців нагляду у чоловіків факторами, пов'язаними з поганим прогнозом, окрім тих, які були виявлені при спостереженні 12 місяців (наявність в діагнозі стенокардії напруги, товщина стінки правого шлуночка, ФВ ЛШ, кінцево - діастолічний об'єм та кінцево - систолічний об'єм лівого шлуночку, індекси кінцево - діастолічного та кінцево - систолічний об'ємів лівого шлуночку, ударний об'єм лівого шлуночку, середній тиск в легеневій артерії, рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації), також виступають: товщина вільної стінки лівого шлуночка та підвищений рівень С – реактивного білку. Найбільш значущими предикторами летального кінця залишились: стенокардія напруги, товщина стінки правого шлуночка та середній тиск в легеневій артерії. Данні представлені в таблиці 4.2.3 [69].

Інші фактори достовірного впливу на виживаність чоловіків з ХСН на протязі 18 місяців не мали. Данні наведені в додатку В.3.

Таблиця.4.2.3

Предиктори виживаності впродовж 18 місяців у чоловіків з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса).

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
Стенокардія	0,003	2,257	0,814	1,322	3,853
Товщина стінки ПШ_	0,031	1,711	0,537	1,052	2,784
Ср. Т ЛА	0,050	1,031	0,030	0,999	1,063
Рівень креатинину	0,002	1,014	0,014	1,005	1,022
I КСО ЛШ	0,000	1,011	0,011	1,006	1,016
I КДО ЛШ	0,002	1,008	0,008	1,003	1,012
КСО ЛШ	0,000	1,005	0,005	1,002	1,008
КДО ЛШ	0,007	1,003	0,003	1,001	1,006
Розрахункова ШКФ	0,001	0,974	- 0,027	0,958	0,989
ФВ ЛШ	0,000	0,907	- 0,097	0,877	0,939
Рівень СРБ_	0,037	0,787	- 0,240	0,628	0,986
Товщина ЗСЛШ	0,044	0,259	- 0,351	0,070	0,964

Натомість, у жінок з ХСН на цей самий період кількість предикторів неживання значно збільшилась. Як і у чоловіків, на виживаність хворих з ХСН, у жінок мали вплив такі фактори, як ФВ ЛШ та середній тиск в легеневій артерії [69]. На відміну ж від чоловіків у останніх, як показано в таблиці 4.2.4, предикторами неживання стали: розмір лівого передсердя, діастолічний та систолічний розміри лівого шлуночку, тривалість симптомів СН, кількість тромбоцитів в крові. Та найбільш значущими були: розмір лівого передсердя, кінцево систолічний розмір лівого шлуночку та середній тиск в легеневій артерії. Фактори які не мали достовірного зв'язку з летальним кінцем впродовж 18 місяців для жінок представлені в додатку В.4.

Таблиця 4.2.4

Предиктори виживаності впродовж 18 місяців у жінок з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ (уніваріантна модель Кокса).

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
Розмір ЛП	0,007	2,014	0,700	1,216	3,335
КСР ЛШ	0,045	1,632	0,490	1,010	2,637
Ср. Т ЛА	0,008	1,280	0,247	1,065	1,539
КДР ЛШ	0,004	1,043	0,042	1,013	1,074
Тривалість симптомів СН	0,042	1,011	0,011	1,000	1,022
Кількість тромбоцитів	0,011	0,988	- 0,012	0,978	0,997
ФВ ЛШ	0,011	0,912	- 0,092	0,849	0,979

Аналіз факторів настання летального кінця у чоловіків впродовж 2х років нагляду показав, що вони залишаються ті ж самі, як і впродовж 18 місяців спостереження. А саме: наявність в діагнозі стенокардії напруги, товщина стінки правого шлуночка, рівень С-реактивного білку, рівень креатиніну крові, систолічний та діастолічний об'єми лівого шлуночка, індекси систолічного та діастолічного об'ємів лівого шлуночка, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, фракція викиду лівого шлуночка. Але найбільш вагомими предикторами пов'язаними з летальним кінцем були: товщина стінки правого шлуночка, стенокардія напруги та підвищення рівня С-реактивного білку. Дані представлені в таблиці 4.2.5 Середній тиск в легеневій артерій не мав достовірного впливу на виживаність чоловіків на цей період нагляду на відмінність від попередніх [24]. Інші фактори, які не мали високої інформативної значущості на виживаність у даної когорти хворих надані в додатку В.5.

Таблиця 4.2.5

Предиктори виживаності впродовж 24 місяців у чоловіків з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
Товщина стінки ПШ	0,011	1,598	0,469	1,113	2,294
Стенокардія	0,014	1,590	0,464	1,097	2,303
Рівень СРБ	0,028	1,043	0,042	1,005	1,082
Рівень креатиніну	0,005	1,010	0,010	1,003	1,016
ІКСО ЛШ	0,000	1,008	0,008	1,004	1,013
ІКДО ЛШ	0,003	1,006	0,006	1,002	1,010
КСО ЛШ	0,000	1,004	0,004	1,002	1,006
КДО ЛШ	0,011	1,003	0,003	1,001	1,005
Розрахункова ШКФ	0,001	0,981	- 0,019	0,970	0,992
ФВ ЛШ	0,000	0,927	- 0,076	0,904	0,950

У групі жінок, як і у групі чоловіків мала вплив на виживаність на протязі 24 місяців нагляду ФВ ЛШ. Не змінними предикторами поганого прогнозу у них на цей час залишились наступні: розмір лівого передсердя, діастолічний та систолічний розміри лівого шлуночка, середній тиск в легеневій артерії. На відміну від чоловіків у жінок зберігається тенденція до збільшення кількості факторів, які мають достовірний вплив на виживання хворих з ХСН. Як і у чоловіків, у них такими факторами стали кінцево діастолічний та кінцево систолічний об'єми лівого шлуночку. Також, у когорті жінок факторами, пов'язаними з поганим прогнозом, за вищезначений період, стали: товщина міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка. Як видно з таблиці 4.2.6 найбільш вагомими з них були: кінцево систолічний розмір лівого

шлуночку, розмір лівого передсердя, середній тиск в легеневій артерії [24]. Фактори, які не мали впливу на виживаність жінок з ХСН представлені в додатку В.6.

Таблиця 4.2.6

Предиктори виживаності впродовж 24 місяців у жінок з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
КСР ЛШ	0,003	1,684	0,521	1,196	2,370
Розмір ЛП	0,032	1,666	0,510	1,045	2,655
Ср. Т ЛА	0,049	1,065	0,063	1,000	1,135
КДР ЛШ	0,002	1,045	0,044	1,016	1,074
КСО ЛШ	0,010	1,006	0,006	1,002	1,011
КДО ЛШ	0,038	1,004	0,004	1,000	1,008
ФВ ЛШ	0,001	0,924	- 0,079	0,882	0,969
Товщина вільної стінки ЛШ	0,049	0,415	- 0,880	0,173	0,997
Товщина МШП	0,030	0,116	- 2,152	0,017	0,812

Фактори, що впливають на не виживання хворих протягом 3х років у чоловіків наведені в таблиці 4.2.7. Отже, як видно з цієї таблиці для чоловіків такими залишились: потовщена стінка ПШ, кінцево-діастолічний та систолічний об'єми ЛШ, індекси кінцево систолічного та діастолічного об'ємів ЛШ та величина ФВ ЛШ. Достовірно стали впливати на виживання чоловіків з ХСН за вищезначений період також розмір правого передсердя та рівень сечової кислоти. Однак найбільшою мірою пов'язаними з не виживанням серед них були: розмір правого передсердя, товщина стінки правого шлуночка, та ІКСО ЛШ. Не

мали статистично значного впливу на виживаність такі фактори, як: вік, тривалість симптомів СН, наявність в анамнезі ІМ, ІМТ, наявність постійної чи персистуючої форми фібриляції передсердь, наявність стенокардії напруги, товщина стінок лівого шлуночка, рівні СРБ, глюкози, холестерину та креатинину крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. ХОЗЛ та ЦД II типу також не впливали на виживаність чоловіків на даному періоді нагляду [225]. Дані представлені в додатку В.7.

Таблиця 4.2.7

Предиктори виживаності впродовж 36 місяців у чоловіків з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
Розмір ПП	0,012	1,660	0,507	1,115	2,471
Товщина стінки ПШ	0,039	1,524	0,421	1,021	2,275
ІКСО ЛШ	0,001	1,007	0,007	1,003	1,011
ІКДО ЛШ	0,039	1,004	0,004	1,000	1,007
КСО ЛШ	0,002	1,003	0,003	1,001	1,005
КДО ЛШ	0,051	1,002	0,002	1,000	1,003
Рівень сечової кислоти	0,007	1,001	0,001	1,000	1,002
ФВ ЛШ	0,000	0,943	- 0,058	0,925	0,963

На відміну від чоловіків у жінок предикторами виживаності на протязі 36 місяців виявились наступні: ІМТ, наявність в діагнозі цукрового діабету, кінцево - діастолічний та систолічний розміри ЛШ, підвищений рівень глюкози крові. Також, як і в групі чоловіків в групі жінок на прогноз виживання хворих з ХСН мають такі фактори, як КДО ЛШ, КСО ЛШ та ФВ ЛШ. Найбільш високою інформаційною цінністю серед факторів, які негативно впливають на прогноз, стали: індекс маси тіла, цукровий діабет II типу, КСР ЛШ. Дані представлені в

таблиці 4.2.8. Інші фактори достовірного впливу на виживаність жінок за цей період не мали [225]. Данні надані в додатку В. 8.

Таблиця 4.2.8

Предиктори виживаності впродовж 36 місяців у жінок з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	β	95,0% ДІ для ВШ	
				НГ	ВГ
ІМТ	0,006	2,137	0,760	1,239	3,686
ЦД 2 типу	0,048	1,640	0,495	1,004	2,679
КСР ЛШ	0,012	1,413	0,346	1,079	1,850
Рівень глюкози крові	0,002	1,186	0,171	1,067	1,319
КДР ЛШ	0,002	1,044	0,044	1,015	1,074
КСО ЛШ	0,037	1,004	0,004	1,000	1,008
КДО ЛЖ	0,012	1,003	0,003	0,003	0,999
ФВ ЛШ	0,000	0,941	- 0,061	0,910	0,972

4.3 Характеристика предикторів виживання хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ для різних термінів їх спостереження залежно від статі.

У цьому розділі роботи за допомогою кластерного аналізу визначалися конкретні чисельні значення показників, які з найбільшою мірою інформативності «cut – off» дозволяли відокремити групи пацієнтів з настанням або ненастанням летального кінця за обумовлений період спостереження для чоловіків та жінок. Пошук і оцінка предикторів виживаності у даній роботі здійснювався в залежності від характеру змінних, що були кандидатами в якості предикторів. 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. За допомогою регресії Кокса, також, оцінювалися, в якості предикторів, кількісні змінні. Однак, однією з задач було знайти не тільки яка змінна є предиктором, але й знайти порогове значення, вище або нижче якого виживаність істотно покращувалася або погіршувалася.

Пошук таких предикторів виживаності для кількісних змінних здійснювався у два етапи.

На першому етапі для певного проміжку часу (наприклад, 36 місяців) розглядалася змінна, що відповідала статусу хворого, яка була категоріальною і мала дві категорії (1 — пацієнт помер; 2 — пацієнт живий).

Далі пошук предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними. Першою змінною було взято статус пацієнта (живий або помер). У якості другої змінної аналізувалися усі можливі кількісні змінні, які були кандидатами у предиктори. Метрикою, яку було використано для оцінки відстані між кластерами, було взято статистику χ^2 -квадрат скориговану за допомогою поправки Йетса. Для цього покроково вибиралося граничне значення і виконувалося перетворення кількісної змінної у категоріальну за шкалою, наведеною у табл. 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

Опис категоріальної шкали змінної, яка є кандидатом у предиктори.

Категорія	Опис категорії
Значення менше граничного значення або дорівнює	Якщо значення кількісної змінної, що аналізується, менше обраного на поточному кроці кластерного аналізу граничного значення або йому дорівнює
Значення більше граничного значення	Якщо значення кількісної змінної, що аналізується, більше обраного на поточному кроці аналізу граничного значення

Надалі застосовувався критерій χ^2 -квадрат Пірсона з поправкою Йетса. Вибір найкращого розподілу даних на два кластери робився за максимальним значення статистики χ^2 -квадрат з урахуванням експертної оцінки одержаних результатів.

В процесі аналізу дані представлялися у вигляді таблиці спряженості (2 x 2), яка мала наступний вигляд (табл. 4.3.2).

Таблиця 4.3.2

Таблиця спряженості ознак, що застосовувалася для пошуку предикторів виживаності, розрахунку критерію χ^2 -квадрат Пірсона та відношення шансів.

Категорії кількісної змінної, що аналізується	Статус хворого	
	помер	живий
Значення менше граничного значення або йому дорівнює	a	b
Значення більше граничного значення	c	d

Крім того, обчислювалося р-значення істотності відмінностей між кластерами та відношення шансів з 95% ДІ як пряме (відношення шансів у підгрупі з кращою виживаністю до шансів у підгрупі з гіршою виживаністю) так і зворотнє. Шанси обчислювалися як шанси суб'єкта зі значеннями менше гранично значення до шансів зі значеннями більше граничного значення мати кращу виживаність в порівнянні з виживаністю, яка спостерігалася для пацієнтів зі значенням змінної-предиктора менше граничного значення або йому дорівнювали.

На **другому етапі** кількісні змінні перетворювалися в категоріальні з урахуванням знайденого на першому етапі граничного значення і будувалися криві виживаності з використанням методу Каплана-Мейєра, застосовувався логранговий критерій та регресія Кокса для підтвердження, що знайдені кандидати у предиктори є дійсно предикторами виживаності хворих.

При аналізі, таким чином отриманих предикторів, були виявлені істотні відмінності в залежності від статі. Так, для чоловіків найбільш інформативними

предикторами настання летального кінця впродовж 12 місяців стали: ФВ ЛШ менша за 12%, індекс кінцево - систолічного об'єму більший за 175 мл/м², та частота серцевих скорочень менша 64 уд. за хв. Інформативною у зазначеному сенсі виявилася низка інших показників ремоделювання серця, а саме: збільшена товщина стінки правого шлуночка, але товщина стінки ЛШ < 0,75см, збільшення об'ємних та лінійних (включаючи індексовані) параметрів порожнин ЛШ, збільшені розміри правих відділів серця. Окрім показників ремоделювання серця, пов'язаними в високій мірі з настанням летального кінця, були: рівень креатинину сироватки крові > 130 мкмоль/л, та знижена розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, рівень холестерину крові (як низький < 2,75 ммоль/л, так і високий > 4,9 ммоль/л), підвищений рівень сечової кислоти та рівень калію в сироватці крові > 4,49 ммоль/л. Велику інформативність, як предиктори неживаності, також мали підвищений рівень середнього та систолічного тиску в легеневій артерії. Та найбільшою мірою пов'язаними з не виживанням хворих серед них стали: ФВ ЛШ, ІКСО, ЧСС, рівень креатинину крові, розрахункова ШКФ (ВШ 18,50 – 11,00) Данні надані в таблиці 4.3.3. [25].

Таблиця 4.3.3.

Предиктори летального кінця впродовж наступних 12 місяців для чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
1	2	3	4	5
ФВ ЛШ < 12 %	0,024	18,50	1,61	211,64
ІКСО > 175 мл/м ²	0,024	18,50	1,61	211,64
ЧСС < 64 уд.за хв.	0,024	18,50	1,61	211,64
Креатинін > 130 мкмоль/л	0,046	11,00	0,65	184,41
Розрахункова ШКФ < 84мл/кг/1,73м ²	0,046	11,00	0,05	1,52
ІКДО > 204 мл/м ²	0,011	9,56	1,82	50,16
ХС < 2,75 ммоль/л	0,027	7,14	1,50	33,89
Ст. ЛШ < 0,75 см	0,027	7,10	1,49	33,74

Продовження таблиці 4.3.3

1	2	3	4	5
КСР > 5,6 см	0,000	7,08	2,57	19,53
Ср Т ЛА > 53 мм.рт.ст.	0,016	6,61	2,24	18,03
ММ ЛШ < 199 г	0,017	6,35	0,03	0,63
КДО > 343 мл	0,018	5,61	1,52	20,67
Сечова к –та > 456 мкмоль/л	0,015	5,02	1,39	11,13
С Т ЛА > 67 мм.рт.ст.	0,000	4,95	0,08	0,49
Лимфоцити < 14 %	0,046	4,32	1,23	15,19
КСО > 241 см	0,026	4,147	1,33	12,91
ПШ > 4,9 см	0,037	3,97	1,24	12,62
ПП > 5,5 см	0,012	3,63	1,40	9,37
МШП < 0,95 см	0,005	3,55	0,03	0,63
СТ. ПШ > 0,57 см	0,005	3,43	1,48	7,92
КДР > 7,27 см	0,017	3,40	1,33	8,61
ХС > 4,9 ммоль/л	0,042	3,32	0,10	0,90
ЛП > 4,3 см	0,046	3,22	1,15	8,96
К ⁺ > 4,49 ммоль/л	0,049	2,95	1,07	8,10
ІМТ < 29,9 кг/м ²	0,031	1,67	0,72	3,84

Натомість у жінок серед показників, пов'язаних із настанням летального кінця на чільному місці був рівень калію сироватки крові (як високий > 5,25 ммоль/л, так і низький < 2,65 ммоль/л), високий ехокардіографічний показник Е/Е, підвищений Ср. Т ЛА (ВШ 59,00 – 16,09). Як і у чоловіків високо інформативними виявилися показники ремоделювання серця, тобто: об'ємні та лінійні (включаючи індексовані) параметри порожнин лівого шлуночка, маса міокарду лівого шлуночка та індекс маси міокарду лівого шлуночка, товщина вільної стінки правого шлуночка та його розмір. Але на відміну від чоловіків, у жінок мали значення як високі, так і низькі рівні деяких вищезначених показників. А саме: КСО > 130 мл та < 62 мл, ММЛШ > 488 г та < 147 г, ІММЛШ > 257 г/см² та < 93,5 г/см², розмір ПШ > 5,1 см та < 2,45см. Далі розташувалися

рівень сечової кислоти, холестерину, креатинину. В порівнянні з аналогічними показниками чоловіків у жінок мали значення високий рівень сечової кислоти > 813 мкмоль/л, високий рівень холестерину $> 8,9$ мг/дл. На відміну від чоловіків в когорті жінок достатньо інформативними предикторами поганого прогнозу також були рівень глюкози крові, кількість тромбоцитів крові (більше 400 г/л, та менше 181 г/л), рівень С-реактивного білку, АЛТ та АСТ. Як в групі чоловіків так і в групі жінок на виживаність хворих з ХСН мали достовірний вплив такі показники, як ФВ ЛШ та ІМТ. Але найбільшу інформативність, як предиктора летального кінця, у чоловіків мала ФВ ЛШ $< 12\%$ натомість у жінок - $< 17\%$, а ІМТ $< 29,9$ кг/м² в групі чоловіків, та > 44 кг/м² в групі жінок. Такі показники як ЧСС, розрахункова ШКФ, кількість лімфоцитів в крові у жінок, на вищезначеному періоді нагляду, достовірного впливу на виживаність хворих не мали. Таблиця 4.3.4. [25]

Таблиця 4.3.4.

Предиктори летального кінця впродовж 12 місяців для жінок з ХСН
зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
1	2	3	4	5
$K^+ > 5,25$ ммоль/л	0,047	59,00	2,09	166,12
$E/E > 16,4$	0,017	25,48	1,23	526,61
Ср. Т ЛА > 45 мм.рт.ст	0,047	23,82	1,04	542,27
КДО > 180 мл	0,028	16,73	0,89	312,46
$K^+ < 2,65$ ммоль/л	0,047	16,09	0,29	890,41
КДР $> 6,0$ см	0,043	14,52	0,77	270,83
Сечова к-та > 813 мкмоль/л	0,000	14,33	0,37	517,64
Тромбоцити < 181 г/л	0,020	13,60	1,43	128,68
ФВ $< 17\%$	0,000	12,64	1,73	78,73
Ст ПШ $> 0,52$ см	0,031	12,00	0,09	0,78
ІММ ЛШ $< 93,5$ г/см ²	0,006	8,47	0,27	264,33

Продовження таблиці 4.3.4

1	2	3	4	5
ІММЛШ > 257 г/см ²	0,006	8,47	0,27	264,33
ММ ЛШ < 147 г	0,018	6,81	0,23	199,13
ММ ЛШ > 488 г	0,018	6,81	0,23	199,13
Е/А < 0,495	0,009	6,11	0,16	223,17
Е/А > 3,4	0,009	6,11	0,16	223,17
ПШ < 2,47 см	0,038	5,59	0,19	157,64
ПШ > 5,1 см	0,038	5,59	0,19	157,64
Е/Е < 5,9	0,037	5,38	0,18	157,6
ІМТ > 44 кг/м ²	0,047	5,30	0,07	5,18
ЛП > 7,7 см	0,047	5,30	0,07	5,18
ІКДО > 262 мл/см ²	0,047	5,30	0,19	145,88
ІКСО > 191 мл/см ²	0,047	5,30	0,19	145,88
С Т ЛА > 80 мм.рт.ст	0,047	5,30	0,19	145,88
ХС > 8,9 мг/дл	0,047	5,30	0,19	145,88
Глюкоза крові > 12 ммоль/л	0,047	5,30	0,19	145,88
Креатинин > 158 мкмоль/л	0,047	5,30	0,19	145,88
АЛТ > 100 у/л	0,047	5,30	0,19	145,88
АСТ > 79 у/л	0,047	5,30	0,19	145,88
СРБ > 24 мг/мл	0,047	5,30	0,19	145,88
Тромбоцити > 400 г/л	0,047	5,30	1,43	128,68
КСР > 7,0 см	0,050	5,18	0,18	142,57
КСО < 62 мл	0,050	5,18	0,18	142,57
КСО > 130 мл	0,050	5,18	0,18	142,57

Не дивлячись на невеликий проміжок часу між 12 та 18 місяцями спостереження ми виявили суттєві зміни серед факторів, які мали вплив на смертність чоловіків з ХСН. Більшість факторів залишились, але змінились їх значення, найбільшою мірою пов'язані зі смертністю вищезначених пацієнтів.

При аналізі факторів пов'язаних з поганим прогнозом на кінець 18 місяців спостереження у чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ виявилось, що такими залишилися: ЧСС менша 62 ударів за хвилину, стінка правого шлуночка товща за 0,6см, задня стінка ЛШ менша за 0,7 см, ФВ ЛШ менша за 20%. Як і за 12 місяців нагляду, так і за цей час вагомий прогностичний вплив на виживання чоловіків мали: збільшення розмірів та об'ємів порожнин ЛШ (в тому числі індексованих) та середнього і систолічного тиску в легеневій артерії (ВШ 27 – 5,3). В ході дослідження, було виявлено, що на цей час нагляду, на відміну від попереднього, набуває великого впливу на смертність, вищезначеної когорти пацієнтів, не тільки низький (ІМТ < 24,8), а й високий (ІМТ > 37,4 кг/м²), розмір ЛП як більше 6,25 см, так і менше 3,5 см. Достатньо великий вплив на виживаність чоловіків мають низький рівень САТ (менший за 110 мм. рт. ст) та ДАТ (менший за 70 мм.рт.ст). Важливе прогностичне значення мали рівні сечової кислоти та креатинину крові (ВШ 5,1), розрахункова ШКФ менша за 34 мл/хв./1,73 м². На цей період нагляду достатньо важливим предиктором поганого прогнозу у чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ виявився рівень гемоглобіну нижчий за 131 г/л, індекс ММ ЛШ більший за 172,5 г/л. У табл. 4.3.5 наведені показники, які впливають на несприятливий прогноз у перші 18 місяців спостереження. Серед них найбільш вагомими виявилися розмір лівого передсердя, товщина задньої стінки лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка, частота серцевих скорочень (ВШ 27,000 – 6,316). На кінець 18 місяців нагляду у чоловіків перестають достовірно впливати на виживаність хворих такі показники як рівень холестерину, лімфоцити, розміри правих відділів серця, рівень калію крові [69].

Таблиця 4.3.5

Предиктори летального кінця впродовж наступних 18 місяців для чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
1	2	3	4	5
ЛП < 3,5 см.	0,005	27,000	1,433	508,668

Продовження таблиці 4.3.5

1	2	3	4	5
Е/Е < 6,2	0,008	25,000	1,317	474,665
ЛП > 6,25 см.	0,006	15,250	1,747	133,129
ЗСЛШ < 0,7 см.	0,024	11,934	1,309	108,835
ФВ ЛШ < 20 %	0,000	9,582	3,339	27,498
І КСО > 156 мл/м ²	0,038	8,451	1,425	9,980
ЧСС < 62 уд. за хв.	0,003	6,316	1,834	21,752
Ср. Т ЛА > 53 мм.рт.ст.	0,021	5,943	1,411	25,029
ІМТ > 37,4 кг/м ²	0,004	5,559	1,655	18,666
Креатинін > 130 ммоль/л	0,028	5,184	1,195	22,490
ШКФ < 34мл/хв./1,73м ²	0,048	5,028	1,167	21,667
УО ЛШ < 35 мл.	0,018	4,526	1,388	14,757
ІУО ЛШ < 18 мл/м ²	0,018	4,526	1,388	14,757
КСР ЛШ > 5,6 см.	0,000	4,448	2,402	8,237
Сечова к- та > 735,5 мкмоль/л	0,018	4,433	1,401	14,033
І КДО ЛШ > 78,7 мл/м ²	0,008	3,771	1,425	9,980
КСО ЛШ > 152 мл.	0,000	3,642	1,963	6,756
КДО ЛШ > 333 мл.	0,044	3,580	1,157	11,084
КДР ЛШ > 6,5см.	0,000	3,569	1,961	6,495
ІММЛШ > 172,5 г/м ²	0,009	2,849	1,354	5,992
С Т ЛА > 60 мм.рт.ст.	0,002	2,741	1,481	5,072
ІМТ < 24,8 кг/м ²	0,038	2,384	1,117	5,089
Гемоглобін < 131 г/л.	0,013	2,161	1,212	3,851
Лейкоцити > 7,3 г/л.	0,015	2,127	1,192	3,793
САД < 110 мм. рт. ст.	0,044	1,971	1,063	3,655
Ст ПШ > 0,6 см.	0,046	1,931	1,057	3,526
ДАД < 70 мм. рт. ст.	0,046	1,904	1,055	3,437

Як бачимо з таблиці 4.3.6 у жінок, як і у чоловіків, з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на період нагляду 18 місяців важливими предикторами неживаності були

виявлені наступні: збільшені розміри лівого шлуночка (в тому числі індексовані), ліве передсердя більше 6,8 см, фракція викиду лівого шлуночка менша 17,5%, індекс маси міокарду лівого шлуночка більший $133,5 \text{ г/см}^2$, рівень сечової кислоти більше 408 ммоль/л. Також набувають важливості, як предиктори поганого прогнозу рівень гемоглобіну нижчий 121 г/л та підвищений тиск в легеневій артерії. На відміну від чоловіків у жінок, за вищезначений період нагляду, на прогноз виживання хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ мають вплив вік більше 69 років, та рівень тромбоцитів менше 190 г/л, рівень глюкози крові більше 8,1 ммоль/л. На етапі спостереження 18 місяців (табл. 4.3.6) найбільшою мірою пов'язаними з настанням летального кінця стали середній тиск в легеневій артерії, збільшення ЛП, низька ФВ ЛШ, рівень гемоглобіну крові (ВШ 32,000 – 8,571) [69]

Таблиця 4.3.6.

Предиктори летального кінця впродовж наступних 18 місяців для жінок
з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
Ср. Т ЛА > 48 мм. рт. ст.	0,001	32,000	2,96	88,421
ЛП > 6,8 см.	0,029	26,724	1,219	58,978
ФВ ЛШ < 17,5 %	0,029	26,724	1,219	58,978
Сечова кислота > 408 ммоль/л	0,024	11,91	1,251	152,43
Гемоглобін < 121 г/л.	0,039	8,571	1,074	68,391
Глюкоза > 8,1 ммоль/л	0,001	7,981	1,63	48,07
КСР ЛШ > 6 см.	0,001	7,333	2,204	24,402
ІКСО ЛШ > 107 мл/см^2	0,027	5,379	1,400	20,667
КСО ЛШ > 209 мл.	0,035	4,929	1,309	18,551
КДР ЛШ > 6,6 см.	0,040	3,688	1,197	11,358
Вік > 69 років	0,050	3,429	1,132	10,380
КДО ЛШ > 231 мл.	0,322	2,148	0,673	6,856
ІКДО ЛШ > 145 мл/см^2	0,605	1,990	0,465	8,513
ІММЛШ > $133,5 \text{ г/см}^2$	0,774	1,744	0,335	9,087
Тромбоцити < 190 г/л	0,000	0,109	0,031	0,379

Як і за попередні терміни нагляду, предикторами виживаності на протязі 24 місяців для чоловіків з ХСН та зниженою фракцією викиду були: величина фракції викиду лівого шлуночка, об'єми лівого шлуночка в тому числі індексовані, товщина стінки лівого шлуночка, рівень сечової кислоти, та стінка правого шлуночка. Та найбільший вплив на виживаність мали: стінка лівого шлуночка менша 0,75 см, рівень сечової кислоти більший 627 мкмоль/л, індекс кінцево систолічного об'єму більший 110 мл/м² та фракція викиду лівого шлуночка менша 25%. Починаючи з 18 місяців нагляду інформативними у зазначеному сенсі виявилися також: ударний об'єм лівого шлуночка менший 48 мл та рівень гемоглобіну менший 120 г/л. На цьому періоді нагляду неінформативними стають такі показники, як частота серцевих скорочень, рівень креатинину крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, середній та систолічний тиск в легеневій артерії, індекс маси тіла. Данні представлені в таблиці 4.3.7 [24].

Таблиця 4.3.7

Предиктори виживаності чоловіків з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ
на протязі 24 місяців.

Змінна (коваріата)	р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
ЗСЛШ < 0,75 см	0,021	6,832	1,119	48,321
Сечова кислота > 627 ммоль/л	0,014	6,254	1,354	28,132
ІКСО ЛШ > 110 мл/м ²	0,026	6,085	1,612	211,64
ФВ ЛШ < 25%	0,029	6,032	1,140	22,654
КДО ЛШ > 340 мл.	0,036	5,650	1,964	20,376
КСР ЛШ > 5,6 см.	0,000	3,732	2,275	19,205
КСО ЛШ > 150 мл.	0,015	3,214	1,132	12,632
ІКДО ЛШ > 94 см/м ²	0,013	3,127	1,633	9,129
УО ЛШ < 48 мл	0,021	3,105	1,164	14,564
Гемоглобін < 120 ммоль/л	0,036	2,853	1,132	56,391
КДРЛШ > 6,4 см.	0,018	2,829	1,376	6,862
Ст. ПШ > 0,6 см.	0,034	2,230	1,143	5,012

Натомість у жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ показниками, в найбільшій мірі пов'язаними зі смертністю на протязі 24 місяців, на чільному місці були: рівень глюкози крові більший 11,4 ммоль/л, кінцево систолічний об'єм лівого шлуночка більший 285 мл та кінцево діастолічний об'єм лівого шлуночка більше 302 мл. Як і у чоловіків, у жінок доволі важливими предикторами смертності хворих були розміри та об'єми лівого шлуночка (в тому числі індексовані), ФВ ЛШ менша 20%, товщина задньої стінки ЛШ, рівень креатинину крові вищий 134 мкмоль/л. На відміну від чоловіків у жінок на виживаність таких хворих доволі значний вплив мали: ІМТ нижче 25 см/м² та низька (менше 51 мл/хв./1,73 м²) розрахункова ШКФ. На цьому періоді спостереження втрачають інформативність як предикторів виживання наступні показники: кількість тромбоцитів крові, індекс маси міокарду, розмір лівого передсердя. Данні представлені в таблиці 4.3.8. [24].

Таблиця 4.3.8

Предиктори виживаності жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ на протязі 24 місяців.

Змінна (коваріата)	р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	НГ
Глюкоза > 11,4 ммоль/л	0,070	16,176	1,218	12,026
КСО ЛШ > 287 мл.	0,039	16,143	1,841	309,681
КДО ЛШ > 302 мл.	0,009	13,750	1,611	117,350
КСР ЛШ > 6,5 см.	0,012	13,034	1,528	111,155
МЖП < 0,7 см.	0,041	11,921	1,206	117,832
ІКДО ЛШ > 176 см/м ²	0,024	11,200	1,288	97,403
Креатин > 134 мкмоль/л	0,040	8,143	1,051	5,144
ІКСО ЛШ > 109 мл/м ²	0,013	7,857	1,563	39,501
ФВ ЛШ < 20 %	0,006	6,923	1,755	27,311
МЖП > 1,3 см	0,042	4,795	1,096	20,982
ІМТ < 25 см/м ²	0,017	4,327	1,410	142,608
С Т ЛА > 66 мм.рт.ст.	0,042	4,293	1,152	15,998
КДР ЛШ > 6,8 см.	0,036	3,429	1,196	9,828
ШКФ < 51 мл/хв./1,72 м ²	0,027	3,150	1,228	8,082

Найбільш інформативними предикторами настання летального кінця впродовж 36 місяців в чоловіків виявились: високий рівень сечової кислоти в крові, великий (більше 340 мл) розмір кінцево - діастолічного об'єму та величина ФВ ЛШ менша за 30% (ВШ 6,25 – 5,09). Інформативною у зазначеному сенсі виявилася також низка інших показників ремоделювання серця, а саме: товщина стінок лівого та правого шлуночків, об'ємні та лінійні (включаючи індексовані) параметри порожнин ЛШ. Серед найінформативніших предикторів несприятливого прогнозу виживання впродовж 3-х років в чоловіків, окрім показників ремоделювання серця, виявилися лише рівень сечової кислоти та низький (< 110 г/л) рівень гемоглобіну. З таблиці 4.3.9 видно, що кількість предикторів пов'язаних з поганим прогнозом значно зменшилась в порівнянні з попередніми періодами [22].

Таблиця 4.3.9.

Предиктори летального кінця впродовж 36 місяців для чоловіків з ХСН.

Змінна (коваріата)	р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
Сечова кислота $> 597,5$ кмоль/л	0,012	6,255	1,434	27,273
КДО ЛШ > 340 мл	0,018	5,610	1,522	20,678
ФВ ЛШ $< 30\%$	0,030	5,093	1,178	22,009
Стінка ЛШ $< 0,8$	0,004	4,303	1,654	11,192
КСР ЛШ $> 5,62$ см	0,000	3,750	1,824	7,709
Гемоглобин < 110 г/л	0,943	3,348	0,066	170,594
УО ЛШ < 64 мл	0,033	2,967	1,177	7,476
$K^+ > 4,4$ ммоль/л	0,003	2,560	1,401	4,679
Стінка ПШ $> 0,6$ см	0,029	2,483	1,145	5,385
ІКСО ЛШ $> 87,25$ мл/м ²	0,046	2,190	1,064	4,510
КДР ЛШ $> 6,4$ см	0,023	2,157	1,149	4,051
ІКДО ЛШ $> 118,05$ мл/м ²	0,050	2,076	1,048	4,114
КСО ЛШ $> 168,5$ мл	0,037	2,074	1,089	3,952

Натомість в жінок серед показників, пов'язаних із настанням летального кінця за період спостереження, на чільному місці був підвищений рівень глюкози крові, а також рівні креатинину та сечової кислоти (ВШ 27,98 – 13,91). Далі розташувалися товщина вільної стінки правого шлуночка, індекс маси тіла, величина ФВ ЛШ < 28%. В таблиці 4.3.10 можемо спостерігати значне зменшення кількості предикторів які мають вплив на виживаність жінок впродовж 36 місяців в порівнянні з попереднім періодом.

На відміну від чоловіків у жінок з ХСН та низькою ФВ ЛШ розміри ЛШ не мали достовірного впливу на смертність хворих. Також не мали впливу на виживаність жінок рівень гемоглобіну, калію [22].

Таблиця 4.3.10.

Предиктори летального кінця впродовж наступних 36 місяців для жінок з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Змінна (коваріата)	Р-значення	ВШ	95,0% ДІ для ВШ	
			НГ	ВГ
Глюкоза > 6,7 ммоль/л	0,001	27,98	1,63	48,07
Креатинін > 120,5 мкмоль/л	0,008	15,71	1,74	142,17
Сечова кислота > 234 ммоль/л ⁷	0,037	13,91	1,32	146,59
Стінка ПШ > 0,7 см	0,026	7,73	1,40	4,28
УО ЛШ < 37,07 мл	0,041	5,14	1,28	20,68
ІМТ < 29,08 г/м ²	0,001	5,14	1,95	13,59
МШП < 0.9 см	0,003	3,59	1,59	4,07
ФВ ЛШ < 28%	0,041	3,41	1,15	10,11
ШКФ < 46 л/хв./1,73м ²	0,045	3,05	1,14	8,164

Таким чином в ході дослідження, було виявлено, що за весь період нагляду для чоловіків факторами поганого прогнозу були наступні: зменшення товщини стінки лівого шлуночка, потовщена стінка правого шлуночка, об'єми та розміри

(в тому числі індексовані) ЛШ, знижена фракція викиду лівого шлуночка, підвищений рівень сечової кислоти в крові.

Факторами поганого прогнозу на протязі всього періоду нагляду для жінок були тільки знижена фракція викиду лівого шлуночка, підвищений рівень глюкози крові та підвищений рівень сечової кислоти. Знижена фракція викиду ЛШ виявлялась предиктором виживаності на всьому періоді спостереження, як у чоловіків, так і у жінок.

На різних етапах спостереження (більша кількість була виявлена на ранніх строках нагляду) предикторами виживаності у чоловіків були: збільшений розмір правого передсердя, правого шлуночка та лівого передсердя, зменшена товщина МШП, ударний об'єм, середній та систолічний артеріальний тиск в легеневій артерії, маса міокарду ЛШ, підвищений рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, підвищений рівень калію крові, низький рівень лімфоцитів, частота серцевих скорочень, понижений систолічний та діастолічний артеріальний тиск, середній та систолічний тиск в легеневій артерії, індекс маси тіла, зменшений ударний об'єм, понижений рівень гемоглобіну крові.

На відміну від чоловіків у жінок на різних етапах спостереження предикторами виживаності були: розмір лівого передсердя та правого шлуночка, зменшення товщини МШП, потовщення стінки правого шлуночка, об'єми та розміри (в тому числі індексовані) ЛШ, середній та систолічний тиск в легеневій артерії, маса міокарду, кількість тромбоцитів в крові, підвищений рівень креатиніну, знижена розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, підвищений рівень холестерину, рівень калію крові, знижений рівень гемоглобіну, підвищення АСТ, АЛТ та СРБ, підвищений ІМТ, вік.

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей та тезисів:

1. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Ткач Н.А., Бабич П.Н. Вживаність 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. Вживання 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. Вживаність 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., Ткач Н.А., Ліпкан Н.Г., Воронков Л.Г. 18 – місячна вживаність 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)*

5. Воронков Л.Г., Филатова Е.Л., Ляшенко А.В., Ткач Н.А., Бабич П.Н. 12 – місячна виживаемість і її предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією виброса лівого желудочка в залежності від пола. *Кардиологія в Беларусі*. 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).
6. Voronkov L., Filatova E., Lyashenko A., Tkach N., Babych P. 36 months survivalbility and its predictors in patients with chronic heart failure and recreated 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)
7. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Парашенюк Л.П., Ткач Н.А. Вживаність протягом 12 місяців пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі (тези). *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1 (додаток). С. 88. (Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка тез до друку).

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИЖИВАНOSTІ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА ПРОТЯЗІ ТРЬОХ РОКІВ.

Провідною причиною інвалідизації та смертності серед дорослого населення є захворювання серцево-судинної системи [28]. За даними епідеміологічних і клінічних досліджень ХСН залишається одним з найбільш частих ускладнень захворювань серцево-судинної системи і безпосередньою причиною смерті [87, 94, 109, 122]. За останнє десятиріччя методи лікування хронічної серцевої недостатності зробили великий крок вперед, в тому числі хірургічних втручань. [81, 124, 133]. Успіх застосування зазначених хірургічних підходів, багато в чому, залежить від стратегії правильного підбору пацієнтів, що врешті передбачає максимально точну оцінку їх клінічного прогнозу.

В даний час відбулися істотні зміни в поглядах на патогенез і лікування ХСН [6]. Широке визнання отримала теорія серцево-судинного континууму, в якій представлені механізми розвитку ХСН починаючи від факторів кардіоваскулярного ризику до летального кінця [9, 10]. З огляду на дослідження, які виявили низку показників, що мають вплив на летальність хворих з ХСН [75, 121, 129, 135], виникає необхідність оптимізації прогнозування перебігу ХСН на основі сучасних підходів [14, 44, 47, 168]. З метою вдосконалення диспансеризації хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ а, також визначення доцільності застосування хірургічних методів лікування, актуальними є об'єднання найбільш значущих предикторів виживання пацієнтів даної когорти у математичну модель. Однак, на сьогодні, існують лише поодинокі дослідження [56, 183, 193], в яких використовувався подібний підхід для індивідуального прогнозування виживання таких хворих і жодного - окремо для чоловіків та жінок.

Вирішення завдання прогнозування перебігу ХСН з урахуванням гендерної приналежності визначається насамперед, певними відмінностями клінічних характеристик даного синдрому, та предикторів настання кінцевих точок в чоловічих та жіночих когортах.

Відсутність обґрунтованої тактики диспансерного спостереження і надійних критеріїв оцінки прогнозу виживання у хворих з ХСН різної статі на фоні трансформації підходів до лікування цього синдрому, зумовлює актуальність проведення даної роботи

Будь-який метод прогнозування ґрунтується на статистично вірогідних подіях і дослідженнях проведених на основі клініко-діагностичних даних. Виходячи з того, що виставляється найбільш вірогідний діагноз, виключаючи інші з припущення їх малої ймовірності на основі наявних даних. Враховуючи той факт, що хворі у вибірці мають неоднакову кількість клініко-інструментальних показників, як основний алгоритм прогнозування використовувався інформаційний метод прогностичної оцінки подій.

Перший етап роботи, по виявленню незалежних предикторів виживання у чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, був описаний у главі 4. В результаті проведеної роботи були отримані референтні значення факторів, які впливають на тривалість життя пацієнтів даної групи, в залежності від терміну спостереження.

Оцінка впливу клініко-демографічних та інших параметрів на виживаність пацієнтів (окремо чоловіків та окремо жінок) було виконано за допомогою регресійного аналізу Кокса з використанням програми SPSS 13.0 [35, 60].

Модель Кокса постулювалася у вигляді наступної формули 5.1:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i}, \quad 5.1$$

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

Оцінка відносного ризику для конкретного пацієнта була вирахована за допомогою формули 5.2:

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i X_i} \quad 5.2$$

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») [35]. Для введення ефектів в рівняння регресії використовувався рівень значущості 0,05, а для виведення — 0,10. [27].

Дане рівняння для чоловіків має вигляд формули 5.3:

$$\frac{h(t, \mathbf{X})}{h_0(t)} = e^{-0,54 \times \text{Стінка ПШ} + 0,69 \times \text{УО} - 0,57 \times \text{К} - 0,96 \times \text{ІКДО} - 0,48 \times \text{СК}} \quad 5.3$$

Де категоріальні пояснювальні змінні були відповідним чином закодовані. Кодування категоріальних коваріат для чоловіків наведено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Таблиця кодування категоріальних змінних для чоловіків.

Позначення змінної	Опис змінної	Рівні змінної (категорії)	Частота	(1)
1	2	3	4	5
ФВ 30%	ФВ ЛШ	0 = менше 30 %	74	1
		1 = 30 % і більше	48	0
СК 597ммоль/л	Сечова кислота	0 = менше 597,5	93	1
		1 = 597,5 і більше	29	0
Стінка ПШ 0,6см	Стінка ПШ	0 = менше 0,6	68	1
		1 = 0,6 і більше	54	0
КСР 5,62см	КСР ЛШ	0 = менше 5,62	59	1
		1 = 5.62 і більше	63	0

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
Стінка ЛШ 0,8см	Стінка ЛШ	0 = менше 0,8	9	1
		1 = 0,8 і більше	113	0
УО 64 мл	УО	0 = менше 64	80	1
		1 = 64 і більше	42	0
К 4,4 ммоль/л	Калій	0 = менше 4,4	31	1
		1 = 4,4 і більше	91	0
ІКСО 83 мл	ІКСО	0 = менше 83	74	1
		1 = 83 і більше	48	0
КДР 6,4 см	КДР	0 = менше 6,4	68	1
		1 = 6,4 і більше	54	0
ІКДО 118 мл	ІКДО	0 = менше 118	77	1
		1 = 118 і більше	45	0
КСО 168	КСО	0 = менше 168	72	1
		1 = 168 і більше	50	0

Перелік усіх пояснювальних змінних для чоловіків, та їх коефіцієнти наведено у табл. 5 2.

Таблиця 5.2

Змінні, що увійшли в рівняння регресії для чоловіків, та відповідні коефіцієнти.

Пояснювальні змінні у рівнянні регресії	Коефіцієнт В	Стандартна помилка	Статистика Вальда	Ступені свободи	р-значення	Exp (В)	95,0% ДІ для Exp(В)	
							Нижня	Верхня
ФВ ЛШ < 30%	5,29	0,727	52,95	1	0,000	198,9	47,817	827,65
Ст. ПШ > 0,6см	-0,54	0,20	7,31	1	0,007	0,58	0,40	0,86
УО > 64 мл	0,69	0,23	8,95	1	0,003	2,00	1,27	3,14
К > 4,4 ммоль/л	-0,57	0,23	5,96	1	0,015	0,56	0,36	0,89
ІКДО > 118 мл	-0,96	0,22	18,23	1	0,000	0,38	0,25	0,60
СК > 597 ммоль/л	-0,48	0,23	4,25	1	0,039	0,62	0,39	0,98

Загальні характеристики рівняння регресії та їх зміна на кожному кроці наведено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Зведена таблиця покрокової перевірки моделі для чоловіків

Крок	Статистика -2 Log Likelihood	Загальне значення			Зміни в порівнянні с поперелнім кроком		
		Хі- квадрат	Ступені свободи	р- значення	Хі- квадрат	Ступені свободи	р- значенн я
1	848,19	37,78	10	0,000	37,33	10	0,000
2	848,19	37,62	9	0,000	0,00	1	0,982
3	848,24	37,11	8	0,000	0,06	1	0,810
4	849,00	36,23	7	0,000	0,75	1	0,386
5	849,68	35,53	6	0,000	0,68	1	0,408
6	851,94	33,83	5	0,000	2,26	1	0,133

Отримана модель є інформативною (статистика -2 Log Likelihood дорівнює 851,94) та адекватно описує ризик в залежності від змінних.

Результати тестування на наявність або відсутність летального випадку за допомогою певного діагностичного тесту можна представити за допомогою таблиці 5.4. В якості тесту «золотого стандарту» використані раніше отримані за допомогою інших методів дані [27].

Таблиця 5.4

Результат діагностичного тесту.

Результати тестування	Тест «золотого стандарту»		Всього
	Подія настала	Подія не настала	
Позитивний	a	b	a+b
Негативний	c	d	c+d
Всього	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Основними показниками інформативності діагностичного тесту є наступні:

— чутливість (*Se, sensitivity*);

— специфічність (*Sp, specificity*).

Одним із додаткових показників інформативності діагностичного тесту є точність (*Ac, accuracy*).

Чутливістю є частка пацієнтів для яких подія настала, які є точно ідентифіковані методом, що застосовується (логістичною регресією). Вона обчислюється за формулою 5.4:

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a + c} \quad 5.4$$

Специфічністю є частка пацієнтів для яких подія не настала, які точно ідентифіковані методом, що застосовується (логістичною регресією). Вона обчислюється за формулою 5.5.

$$\text{Специфічність} = \frac{d}{b + d} \quad 5.5$$

Крім того є додаткові параметри, які характеризують діагностичний тест. Одним серед них є точність (*Ac, accuracy*).

Точністю є частка правильних результатів тесту (тобто сума істинно позитивних і істинно негативних результатів) серед усіх обстежених пацієнтів. Вона обчислюється за формулою 5.6.

$$\text{Точність} = \frac{a + d}{a + b + c + d} \quad 5.6$$

Так як, за своєю суттю зазначені показники інформативності діагностичного тесту є часткою (*p*), то можна обчислити для кожного показника стандартну помилку частки (*s_p*) за формулою 5.7:

$$s_p = \sqrt{\frac{p \times (1 - p)}{n}}, \quad 5.7$$

де *p* – частка, *n* – кількість пацієнтів, які бралися за 100 % при обчисленні цієї частки. Визначення вищеперерахованих показників наводиться в таблиці 5.5.[27]

Таблиця 5.5

Оцінка чутливості, специфічності та точності для отриманих результатів
для чоловіків.

Параметр, за яким виконано тестуван ня	Результа ти тестуван ня	Тест «золотого стандарту»		Всього	Чутливість %		Специфі чність, %		Точність %	
		Подія настал	Подія не настал		Se, %	Sp, %	Sp, %	Sp, %	Ac, %	Sp, %
Настання події	Позитивні	109	4	113	87,2 %	2,99 %	73,3 %	11,4 %	85,7 %	2,9 %
	Негативні	16	11	27						
	Всього	125	15	140						

Вихідні дані були розділені за допомогою випадкового вибору з використанням генератора випадкових чисел на навчальну та перевіряльну матриці. В навчальну матрицю було включено 140 пацієнтів чоловічої статі, а до перевіряльної - було включено 30 пацієнт чоловічої статі.

З використанням даних навчальної матриці було здійснено побудову рівняння логістичної регресії, а за допомогою перевіряльної матриці — його перевірка на даних, на яких це рівняння не будувалося.

Логістична регресія постулюється у вигляді формули 5.8:

$$\log it(p) = \ln \frac{p}{1-p},$$

5.8

де p — ймовірність того, що пацієнт буде віднесений до певної групи.

$$\text{Logit}(P) = a + b_1x_1 + b_2x_2 \dots + b_kx_k,$$

де, x_i — i -та незалежна змінна ($i = 1, 2, 3 \dots, k$)

$\text{Logit}(P)$ — передбачене значення $\log it(p)$

a — константа

$b_1, b_2, \dots, b_k$ — оцінки коефіцієнтів логістичної регресії.

Інтерпретація результатів здійснюється за формулою 5.9:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{Logit}(P)}}$$

5.9

В результаті на навчальній матриці було отримано логістичну модель наведену в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Логістична модель визначення ризику летального кінця у чоловіків
зі зниженою ФВ ЛШ.

Предиктори	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% EXP(B)	
							Lower	Upper
СК > 597ммоль/л	1,85596	0,75565	6,03247	1	0,014	6,39788	1,45486	28,1351
Ст. ПШ > 0,6 см	1,20600	0,51922	5,39488	1	0,020	3,34010	1,20724	9,24115
Константа	0,85441	0,21965	15,1309	1	0,0001	2,34999		

Дане рівняння можна представити у вигляді формули 5.10:

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

5.10

Отримана модель є інформативною (статистика -2 Log Likelihood дорівнює 164,68) та адекватно описує ризик в залежності від змінних.

Результати аналізу якості отриманої моделі наведено у таблиці 5.7. [27]

Таблиця 5.7

Зведена таблиця якості			
Step	-2 Log likelihood (відношення правдоподібності)	Cox & Snell R Square (інформативність)	Nagelkerke R Square (інформативність)
1	164,68	0,084	0,133

Результати оцінки якості передбачення подій за моделлю на навчальній матриці чоловіків наведено у таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	4	16	20,00%
	Помер	11	109	90,83%
Загальний відсоток				80,71%
Порогове значення 0,500				

Результати оцінки передбачення подій з використанням перевіряльної матриці для чоловіків наведено у наступній класифікаційній таблиці 5.9

Таблиця 5.9

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	2	3	40,00%
	Помер	3	22	88,00%
Загальний відсоток				80,00%
Порогове значення 0,500				

Приклад розрахунку відносного ризику померти для конкретного пацієнта чоловічої статі зі зниженою ФВ ЛШ. Розрахунок наведено в таблицях 5.10. [27].

Пацієнт А № IX 463. Вік 68р.

Таблиця 5.10

Розрахунок відносного ризику смерті для пацієнта А (чоловік).

Показник	Назва в рівнянні	b	Вихідне	Кодоване	Результат
ФВ ЛШ	ФВ ЛШ < 30%	5,29	35	0	$e^{\beta_i X_i}$
Товщина стінки ПШ	Ст. ПШ > 0,6 см	-0,54	0,7	1	-0,53719
УО	УО < 64 мл	0,69	42	0	0
Калій	К > 4,4 см	-0,57	4,7	1	-0,57114
ІКДО	ІКДО > 118 мл	-0,96	63,68	0	0
Сечова кислота	СК > 597 ммоль/	-0,48	610	1	-0,47629
Константа	Константа	0,8544			0,854411
$Logit(P)$					-1,58462
P					0,20

Таким чином відносний ризик настання критичної події (смерті) для даного пацієнта протягом 36 місяців становить 0,20 (20%).

Даний пацієнт на момент спостереження 36 місяців живий.

Таким же чином була сформована модель прогнозування летального кінця для жінок зі зниженою ФВ ЛШ.

Рівняння для жінок має вигляд формули 5.11:

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

5.11

Кодування категоріальних коваріат для жінок наведено у табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Таблиця кодування категоріальних змінних для жінок зі зниженою ФВЛШ.

Позначення змінної	Опис змінної	Рівні змінної (категорії)	Частота (1)	
ФВ ЛШ 30 %	Фракція викиду	0=30 и более	56	1
		1=менее 30	37	0
СК 262 ммоль/л	Сечова кислота	0=<262,5 ммоль/л	6	1
		1=234 ммоль/л і більше	60	0
Глюкоза 6,7 ммоль/л	Глюкоза	0=<=6,7 ммоль/л	45	1
		1=понад 6,7 ммоль/л	21	0
Стінка ПШ 0,7 см	Стінка ПШ	0=<=0,7 см	61	1
		1=понад 0,7 см	5	0
Креатинин 130ммоль/л	Креатинін	0=<=130 мкмоль/л	4	1
		1=понад 130 мкмоль/л	62	0
ІМТ 29 кг/м ²	Індекс маси тіла	0=<=29 кг/м ²	19	1
		1=понад 29 кг/м ²	47	0
ШКФ 46 мл/хв./ 1,73 м ²	Швидкість клубочкової фільтрації	0=<=46 л/хв/1,73 м ²	17	1
		1=понад 46 л/хв/1,73 м ²	49	0

Перелік усіх пояснювальних змінних для жінок наведено у таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

Змінні, що увійшли в рівняння регресії для жінок, та відповідні коефіцієнти.

Пояснювальні змінні у рівнянні регресії	Коефіцієнт В	Стандартна помилка	Статис- тика Вальда	Ступені свободи	р- значен- ня	Exp (В)	95,0% ДІ для Exp(В)	
							Нижня	Верхня
ФВ < 30%	-0,685	0,246	7,742	1	0,005	0,504	0,311	0,817
СК > 262ммоль/л	-1,362	0,733	3,452	1	0,063	0,256	0,061	1,078
Креатинин >130	-1,930	1,023	3,560	1	0,059	0,145	0,020	1,078
ІМТ< 29 кг/м ²	-0,727	0,348	4,359	1	0,037	0,483	0,244	0,956
ШКФ < 46мл/хв./1,73м ²	-0,732	0,354	4,270	1	0,039	0,481	0,240	0,963

Загальні характеристики рівняння регресії та їх зміна на кожному кроці наведено у табл. 5.13.

Таблиця 13

Зведена таблиця покрокової перевірки моделі.

Крок	Статистика -2 Log Likelihood	Загальне значення			Зміни в порівнянні с попереднім кроком		
		Хі- квадрат	Ступені свободи	Р- значення	Хі-квадрат	Ступені свободи	р- значення
1	358,664	19,788	7	0,006	22,701	7	0,002
2	359,191	19,423	6	0,004	0,528	1	0,468
3	359,992	19,052	5	0,002	0,800	1	0,371
4	361,184	17,631	4	0,001	1,192	1	0,275

Отримана модель є інформативною (статистика -2 Log Likelihood дорівнює 361,184) та адекватно описує відносний ризик в залежності від змінних.

За допомогою тесту «золотого стандарту» визначались такі показники, як чутливість, специфічність та точність математичної моделі для жінок. Данні наведені в таблиці 5.15. [27].

Таблиця 5.15

Параметр, за яким виконано тестування	Результати тестування	Тест «золотого стандарту»		Всього	Чутливість %		Специфіч ність, %		Точність, %	
		Подія настала	Подія не настала		Se, %	Sp, %	Sp, %	S _p , %	Ac, %	S _p , %
Настання події	Позитивні	50	4	54	96,15 %	2,67 %	71,43 %	12,07 %	90,91 %	3,54 %
	Негативні	2	10	12						
	Всього	52	14	66						

Вихідні дані були розділені за допомогою випадкового вибору з використанням генератора випадкових чисел на навчальну та перевіральну

матриці. В навчальну матрицю було включено 66 пацієнток, а до перевіряльної було включено 28 пацієнток.

З використанням даних навчальної матриці було здійснено побудову рівняння логістичної регресії, а за допомогою перевіряльної матриці — його перевірка на даних, на який це рівняння не будувалося.

В результаті на навчальній матриці було отримано наступну логістичну модель надану в таблиці 5.16. [27].

Таблиця 5.16

Логістична модель прогнозування ризику смерті для жінок зі зниженою ФВ ЛШ.

Предиктори	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
СК > 262 ммоль/л	-4,134	1,466	7,955	1	0,005	0,016	0,001	0,283
Креатинин > 130 ммоль/л	-5,288	1,655	10,207	1	0,001	0,005	0,000	0,130
ІМТ < 29 кг/м ²	-2,883	1,010	8,152	1	0,004	0,056	0,008	0,405
ШКФ < 46 мл/хв./1,73м ²	-2,766	1,057	6,843	1	0,009	0,063	0,008	0,500
Константа	4,583	1,130	16,450	1	0,000	97,816		

Дане рівняння можна представити у вигляді формули 5.12:

$$\text{Logit}(P) = 4,583 - 4,134 \times \text{СК} - 5,288 \times \text{Креатинин} - 2,883 \times \text{ІМТ} - 2,766 \times \text{ШКФ} \quad 5.12$$

Результати аналізу якості отриманої моделі наведено у таблиці 5.17.

Таблиця 5.17

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood (відношення правдоподібності)	Cox & Snell R Square (інформативність)	Nagelkerke R Square (інформативність)
1	37,51	0,372	0,577

Результати оцінки якості передбачення подій за моделлю на навчальній матриці наведено у таблиці 5.18.

Таблиця 18

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	10	4	71,43
	Помер	2	50	96,15
Загальний відсоток				90,91
Порогове значення 0,500				

Результати оцінки передбачення подій з використанням перевіряльної матриці наведено у наступній класифікаційній таблиці 5.19.

Таблиця 5.19

Класифікаційна таблиця				
Ті, що спостерігалися в дослідженні		Передбачені за моделлю		Відсоток правильних
		Настання події протягом 36 міс		
		Живий	Помер	
Настання події протягом 36 міс	Живий	5	1	83,33
	Помер	1	21	95,45
Загальний відсоток				92,86
Порогове значення 0,500				

Приклад розрахунку відносного ризику померти для конкретного пацієнта жінки наведено у таблиці 5.20. [27].

Пацієнтка Б № IX 5076. Вік 55 років.

Таблиця 5.20

Приклад розрахунку відносного ризику для пацієнтки В

Показник	Назва в рівнянні	b	Вихідне	Кодоване	Результат
ФВ ЛШ	ФВ ЛШ < 30 %	-0,685	30	1	b_{ix_i} -0,685
Сечова к-та	СК > 262, ммоль/л	-4,134	332	1	-4,134
Креатинин	Креатинин 130 ммоль/л	-5,288	134	1	-5,288
ІМТ	ІМТ < 29 кг/м ²	-2,883	45,61	0	0
ШКФ	ШКФ46 мл/хв./1,73м ²	-2,766	51	1	-2,766
Константа	Константа	4,583			4,583
<i>Logit(P)</i>					-10,488
P					0,000028
Граничне значення 0,5					

Таким чином ймовірність померти протягом 36 шести місяців спостереження для даної пацієнтки склала 0,000028 (0,0028%).

Пацієнтка В на час нагляду 36 місяців жива.

Отримані результати відкривають перспективи оптимізації лікувально-діагностичних заходів у хворих із серцевою недостатністю в залежності від статі. Індивідуальне прогнозування перебігу СН може бути використано для своєчасного формування відповідних груп та їх активного диспансерного спостереження

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статі:

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).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.

За даними епідеміологічних досліджень розповсюдженість хронічної серцевої недостатності постійно зростає, що обумовлене демографічною тенденцією до старіння популяції, а також і завдяки більш ефективним методам лікування ССЗ [167, 181, 183]. Проблемою сучасної медицини є не тільки збільшення хворих з ХСН, але й високі показники смертності та госпіталізації даної когорти пацієнтів. Так, ризик смерті впродовж одного року, при початкових виявах ХСН, становить 5—10%, при розгорнутій симптоматиці — 30—40% [19]. Показник п'ятирічної виживаності для всіх пацієнтів з ХСН є гіршим, ніж показник виживання за відповідний період хворих на рак різної локалізації, за винятком раку легенів [9]. У сучасному лікуванні ХСН можна виділити два аспекти: з одного боку покращення клінічного стану пацієнтів за рахунок зменшення симптоматики та покращення їх функціональної спроможності, з іншого - вплив на довготривалий прогноз у вигляді подовження тривалості життя, зменшення частоти госпіталізацій. Вирішення ключового завдання лікування даної категорії пацієнтів – подовження життя - неможливо без виділення показників стану хворих, найбільшим чином сполучених із виживаністю, тобто предикторів довготривалого клінічного прогнозу; модифікування частини з них дає потенційні шанси на збільшення тривалості життя.

Не дивлячись на досягнення сучасної фармакологічної терапії ХСН, значна кількість хворих з ХСН через декілька років після розвитку даного синдрому потребує проведення трансплантації серця або застосування сучасних засобів не медикаментозної підтримки серця (штучні пристрої допомоги ЛШ, РЕКС) [100, 160]. У зв'язку з цим вбачається актуальним визначення предикторів смертності пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ та виділення, шляхом індивідуального прогнозування вірогідної тривалості життя, категорії пацієнтів з найбільш високим рівнем ризику для більш активного медикаментозного впливу на прогресування ХСН та своєчасного направлення на не медикаментозні / хірургічні методи лікування даного синдрому [89, 124, 133]. Важливим завданням є також,

удосконалення диспансеризації пацієнтів з ХСН за категоріями ризику [18]. Із накопиченням наукових даних дедалі зростає інтерес до гендерних аспектів ХСН, що, у тому числі, стосується питань клінічного прогнозу чоловічої і жіночої когорт та можливих відмінностей чинників, що впливають на клінічний прогноз ХСН у гендерному аспекті. На сьогоднішній день точність прогнозування перебігу ХСН лишається недостатньо високою. До того ж, більшість завершених відповідних досліджень базуються на аналізі даних усієї популяції пацієнтів з ХСН без урахування ступеня збереженості фракції викиду ЛШ [19, 91], або ж не враховують етапність прогнозування в залежності від термінів спостереження хворих [20]. В жодній з доступних нам робіт, присвячених прогнозуванню перебігу ХСН, не проводився співставний аналіз спектру предикторів виживання хворих для різних термінів їх спостереження в залежності від статі із подальшою розробкою відповідного диференційованого прогностичного алгоритму.

З метою подальшого вдосконалення диспансеризації хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ актуальними є аналіз та відбір оптимальних клініко-інструментальних показників, які найбільш тісним чином пов'язані із довготривалим виживанням таких хворих – предикторів клінічного прогнозу. На даній основі вбачається доцільним формування математичної моделі для розрахунку вірогідності несприятливого прогнозу впродовж різних періодів спостереження у даного контингенту хворих, яка б дозволила з прийнятною точністю здійснювати індивідуальне прогнозування клінічного перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з урахуванням їх статі.

Метою даної роботи стало - вдосконалення підходу 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 зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка чоловіків та жінок.
2. Виходячи з даних проспективного спостереження хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ вивчити їх виживання впродовж трьох років в залежності від статі;
3. Базуючись на аналізі зазначених показників, визначити незалежні предиктори виживання хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для різних термінів їх спостереження – від 12 до 36 міс в залежності 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.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 356 пацієнтів з ХСН на ґрунті ішемічної хвороби серця та ФВ ЛШ < 40%, що спостерігалися у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інституту кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска». У зазначеній групі виявилося чоловіків 259 осіб (73%), жінок – 97 осіб (27%), віком від 30 до 75 років. Початком спостереження вважали дату первинної госпіталізації, кінцевою точкою – дату смерті пацієнта або виживання на 31.12.2015р.

Оцінка виживання хворих протягом трьох років проводилась за допомогою анкетування під час повторних госпіталізацій, за допомогою телефонного спілкування, та поштового листування.

Пацієнти, включені в дослідження, характеризувалися наявністю клінічних ознак хронічної серцевої недостатності (NYHA II – IV). Основними суб'єктивними скаргами були: слабкість, задишка при фізичному навантаженні, ортопноє, кашель, швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях. Серед об'єктивних клінічних ознак ХСН переважали: двобічні периферичні набряки,

гідроторакс, двобічні вологі хрипи, асцит, гепатомегалія, тахіпное, тахісистоія, розширення перкуторних меж серця.

У дослідженні не брали участь хворі з: вік, старший 75 років, гострими формами ІХС, гострими порушеннями мозкового кровообігу, гострою ТЕЛА, ревматологічними хворобами, запальними захворюваннями серця, клапанними вадами серця, онкологічними захворюваннями, хронічними інфекційними захворюваннями, вираженою печінковою (Клас С за класифікацією Чайлд-Пью) та ниркової недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв/1,73м), інсулінозалежним цукровим діабетом; клінічно-вираженою патологією опорно-рухового апарату, анемією середнього та важкого ступеню, ДКМП, вторинною артеріальною гіпертензією, дисфункцією щитовидної залози, первинним гіперальдостеронізмом, феохромоцитомою та іншими ендокринними захворюваннями.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загально клінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [39]. Пацієнти включались у дослідження у фазі клінічної стабілізації.

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів включали: ехокардіографію за стандартною методикою [37], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загально клінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [39, 59], які проводили на базі біохімічної лабораторії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска».

Діагноз ІХС встановлювали згідно з загальноприйнятими клінічними критеріями: стенокардія, документовані перенесений інфаркт міокарда та/ або коронарна реваскуляризація, відповідні дані навантажувальних тестів, ЕКГ, ехокардіографії.

Усім хворим проводили лікування згідно з чинними стандартами рекомендованими Асоціацією кардіологів України [39], яке включало в себе діуретики, β – адреноблокатори, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ) та інші.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.1 та Excel [57]. Для дослідження часу виживання використовувалася оцінка за методом Каплана-Мейєра [58, 60]. Порівняння виживання в групах робилося за F-критерієм Кокса. Пошук і оцінка предикторів виживаності у даній роботі здійснювався в залежності від характеру змінних, що були кандидатами в якості предикторів. 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. За допомогою регресії Кокса, також, оцінювалися, в якості предикторів, кількісні змінні. Однак, однією з задач було знайти не тільки яка змінна є предиктором, але й знайти порогове значення, вище або нижче якого виживаність істотно покращувалася або погіршувалася. За допомогою кластерного аналізу визначалися конкретні чисельні значення показників, які з найбільшою мірою інформативності «cut – off» дозволяли відокремити групи пацієнтів з настанням або ненастанням летального кінця за обумовлений період спостереження. При цьому обчислення здійснювалися по групах факторів, сформованих у відповідності з методами клініко – інструментального дослідження хворих. Предиктори виживання визначали в кожній окремо сформованій моделі.

В ході реалізації першого завдання нашого дослідження, а саме 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 свідчать про наявність розбіжностей в клінічній характеристиці вищезначених груп хворих. Жінки мали старший вік (66 років проти 61 року у чоловіків $p = 0,012$), більший відсоток хворих з III – IV ФК за NYHA (78% проти 64% у чоловіків $p = 0,010$), вищий рівень АТ, вищу ФВ ЛШ (31% проти 29 % у чоловіків $p = 0,046$), більшу частку осіб з стенокардією (66% проти 54% у чоловіків $p = 0,036$), АГ (97 % проти 88 % у чоловіків $p = 0,013$), ЦД (42% проти 27% у чоловіків $p = 0,012$) та вираженою нирковою дисфункцією; меншу частку осіб з ФП (59% проти 71 % у чоловіків $p = 0,027$) та перенесеним ІМ (23 % проти 34 % у чоловіків $p = 0,030$). Це збігається з даними літератури [7, 177, 178], окрім відомостей про розповсюдженість фібриляції передсердь [129, 132]. Це можна пояснити більшою кількістю хворих з СН II Б стадії серед чоловіків, адже в літературі наводяться данні щодо залежності частоти виникнення ФП від ступеню застійної СН [181, 193, 199]. Але існують й протилежні дані. Так, за даними Фремінгемського дослідження ФП серед чоловіків з ХСН склала 20%, а серед жінок – 26% [138]; аналогічні данні наведені і в інших джерелах [215, 224, 239]. В тому ж Фремінгемському дослідженні була виявлена залежність частоти виникнення ФП від ФК за NYHA [137]. Отже такі відмінності, можливо, пояснюються більшим відсотком пацієнтів III - IV ФК за NYHA серед жінок. У нашому дослідженні звертає на себе увагу відсутність достовірних відмінностей між обстеженими нами чоловіками та жінками з ХСН за ІМТ. З літератури відомо, що серед хворих на ССЗ середній ІМТ вищий у жінок ніж чоловіків. ІМТ більш 25 кг/ м² мали 71,4% жінок та 56,4% чоловіків. Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/ м²) при ССЗ також діагностувалось частіше в жінок ніж у чоловіків - 44,1% та 23,4% відповідно [20]. Втім, наші дані дозволяють висловити припущення, що оскільки ожиріння є потужним фактором, який впливає на смертність пацієнтів з ССЗ [13, 76, 158, 194], то на час виникнення ХСН групи чоловіків та жінок «вирівнюються» за величиною цього показника.

Таким чином, 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 ($III - IV < 60 \text{ мл/хв./1,73м}^2$) ступенем ниркової дисфункції у порівнянні з чоловіками. Останній факт, найімовірніше, може бути поясненим, згаданою вище, істотно більшою частотою серед них осіб з АГ та ЦД, які є потужними чинниками ураження нирок [115, 117, 238].

Становлять інтерес виявлені нами відмінності між жіночою та чоловічою когортами у структурі підтримувальної терапії нейро – гуморальними антагоністами. А саме: підтримуюча доза β – 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 (АМР), у групах чоловіків та жінок, також достовірно не відрізнялися (39% та 37% відповідно). У чоловіків, на відміну від жінок, в меншій кількості випадків призначалися ІАПФ (69% та 86% відповідно), та кількість призначень β – блокаторів була практично однакова 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 бета – блокаторів в чоловіків можна гіпотетично пов'язати із більш частою наявністю в них ХОЗЛ, меншу кількість призначень АМР у жінок можна пов'язати з більшою кількістю серед них осіб з ФВ ЛШ більше 35% та менше 40%, то факт достовірно рідшого, у порівнянні з жінками прийому чоловіками ІАПФ вимагає наступного аналізу.

Починаючи із Фремінгемського дослідження, в літературі панує думка щодо кращої довготермінової виживаності серед жінок, що страждають на ХСН, порівняно з чоловіками [137, 138]. Втім, аналіз більшості відповідних досліджень, показує, що зазначені дані отримані, головним чином, 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 характеризується кращим прогнозом виживання [91, 94, 109, 218]. Факт домінування саме жіночої когорти серед пацієнтів з СН та збереженою ФВ ЛШ добре відомий [91, 94, 109, 218]. Тому на наступному етапі роботи ми оцінювали за методикою Каплан – Мейер час виживання хворих впродовж 12, 18, 24, 36 місяців в залежності від статі. 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%. Не має достовірної відмінності виживання вищезначених хворих на різних періодах нагляду. Не зважаючи на сучасне лікування даних когорт хворих, їх виживаємість залишається незадовільною. Хоча виживання чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців було високим (91 та 92 % відповідно) в подальшому цей показник стрімко погіршується. Так кумулятивне виживання чоловіків та жінок впродовж 18 місяців склало 78% та 85% відповідно ($p = 0,085$), впродовж 24 місяців - 69% та 75% відповідно ($p = 0,092$), на кінець 3х років спостереження - 49% та 51% відповідно ($p = 0,196$).

Відхід від уявлення щодо кращого клінічного перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ в жінок вбачається важливим, насамперед з міркувань вдосконалення «філософії» ведення даної категорії пацієнтів в умовах реального диспансерного спостереження.

Аналіз вивчення предикторів поганого прогнозу у чоловіків та жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на різних етапах спостереження може дати відповідь на запитання, якою мірою певні відмінності у клініко – інструментальних показниках чоловічої та жіночої когорт можуть вплинути на показники клінічного прогнозу у порівняльному плані [62, 154, 188].

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 летального кінця демонструють ступінь ремоделювання серця, а саме: товщина правого шлуночка, 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 [54, 127, 211]. У жінок найбільш значущими предикторами смерті виявлені показники метаболізму (ІМТ, наявність цукрового діабету), 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. Згідно аналізу даних, отриманих в нашому дослідженні, на виживаність чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на всіх періодах нагляду (12, 18, 30, 36 місяців) мали вплив такі фактори, як товщина стінки правого шлуночка, об'єми (в тому числі індексовані) ЛШ, величина ФВ ЛШ. Тоді, як об'єми ЛШ однаково впливали на смертність чоловіків на різних проміжках часу, значущість товщини стінки правого шлуночка поступово зменшувалась, а вплив величини ФВ ЛШ на виживаність хворих – зростав. Значущими, в різні періоди нагляду, факторами пов'язаними з поганим виживанням чоловіків були: рівні холестерину та СРБ крові, товщина задньої стінки лівого шлуночку, розмір правого передсердя, середній тиск в легеневій артерії.

В доступних нам джерелах літератури [7, 12, 16, 20, 29, 42] факторами, значною мірою, пов'язаними з поганим прогнозом виживання хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ були виявлені рівень креатиніну крові, розрахункова ШКФ та рівень сечової кислоти. Але більшість з цих робіт була виконана на загальній популяції хворих ХСН без врахування гендерних аспектів. Натомість, в нашій роботі, ми виявили, що рівень креатиніну та розрахункова ШКФ мали вплив на

виживаність чоловіків тільки з 12 по 24 місяць нагляду, а рівень сечової кислоти мав достовірний вплив на їх виживаність тільки на 36 місячному терміні спостереження. У жінок ці показники не були предикторами поганого прогнозу на жодному з етапів спостереження. Це демонструє, що щодо пацієнтів з ХСН дані, отримані переважно на чоловіках, не коректно автоматично переносити на жіночу когорту.

Традиційно розмір ЛП розглядається як маркер прогнозу виникнення та рецидивування ФП [7]. Отримані нами результати свідчать, що розмір ЛП є незалежним предиктором летального кінця в когорті жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на 18 та 24 місячному терміні спостереження. Як у чоловіків, так і у жінок фактором незадовільного прогнозу на всіх термінах спостереження була ФВ ЛШ, яка поступово збільшувала свою значущість. На відміну від чоловіків в когорті жінок значний вплив на летальність, на всіх етапах нагляду, мав розмір ЛШ. Тільки у жінок на різних етапах нагляду, факторами, значною мірою пов'язаними з летальним кінцем були: наявність цукрового діабету, рівень глюкози крові, ІМТ, рівень тромбоцитів крові, тривалість симптомів СН, товщина МШП та задньої стінки ЛШ.

Незалежно від статі такі фактори як вік, наявність в анамнезі ІМ та порушення мозкового кровообігу, ФП не мали статистично значущого зв'язку із виживаністю обстежених нами пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Для якомога більш обґрунтованого визначення тактики ведення пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ 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 «cut – off» 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 1 - річну виживаність чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Насамперед - величина ФВ ЛШ менше 12%, індекс КСО

більше 175 мл/м^2 , частота серцевих скорочень менше 64 уд. за хв., рівень креатинину крові більше 130 мкмоль/л , розрахункова швидкість клубочкової фільтрації менше $84 \text{ мл/кг/1,73 м}^2$, індекс КДО ЛШ більше 204 мл/м^2 , рівень холестерину крові менше $2,75 \text{ ммоль/л}$ та більше $4,9 \text{ ммоль/л}$. Та на кінець трьох років спостереження кількість предикторів пов'язаних з поганим прогнозом значно зменшилась. Такими стали: величина ФВ ЛШ менше 30%, індекс КСО ЛШ більше $87,25 \text{ мл/м}^2$ та індекс КДО ЛШ більше 118 мл/м^2 , КДО ЛШ більше 340 мл, КСО ЛШ більше 168,5 мл, КСР більше 5,6 см, КДР більше 6,4 см, рівні гемоглобіну менше 110 г/л та сечової кислоти більше $597,5 \text{ мкмоль/л}$. Так само і в когорті жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ таблиця. Велика кількість предикторів, які мали вплив на річну виживаність жінок. Але, на чільному місці - рівень калію крові більший $5,25 \text{ ммоль/л}$, величина ехокардіографічного показника Е/Е більша 16,4, середній тиск в легеневій артерії більше 45 мм.рт.ст. , КДО ЛШ більше 180 мл та КДР ЛШ більше 6 см, рівні сечової кислоти більше 813 мкмоль/л та тромбоцитів крові менше 181 г/л , величина ФВ ЛШ менше 17%. На кінець 36 місяців нагляду, на відміну від чоловіків, у жінок предикторами, які пов'язані з поганим прогнозом були показники метаболізму, а саме: рівні сечової кислоти більше 234 мкмоль/л , глюкози більше $6,7 \text{ ммоль/л}$, креатиніну крові більше 130 мкмоль/л , розрахункова ШКФ менше $46 \text{ л/хв./1,73 м}^2$, індекс маси тіла менше 29 г/м^2 та величина ФВ ЛШ менше 28%. Якщо відслідкувати динаміку показників на різних строках нагляду (12,18, 24,36 місяців), бачимо зміни не тільки в їх кількості а й в розмірі їх значень та ступеню впливу на виживаність хворих. Так у означеної категорії чоловіків на чільному місці, серед предикторів річної смертності, є: індекс КСО ЛШ більший за 175 мл/м^2 (ВШ 18,5) та індекс КДО ЛШ більший 204 мл/м^2 (ВШ 9,5). Ці показники залишались вагомими на всіх етапах нагляду, але їх величини та вплив поступово зменшувались і на кінець 36 місяців спостереження мали вагомий вплив на не виживаність хворих - індекс КСО ЛШ більший 87 мл/м^2 (ВШ 4,5), та індекс КДО ЛШ більший 118 мл/м^2 (ВШ 2,1). Така ж приблизно динаміка змін систолічних та діастолічний розмірів та об'ємів ЛШ. Тобто, на кінець 12 місяців нагляду вагомий вплив на смертність чоловіків мав

КСР ЛШ більше 5,6 см. (ВШ 7,0) та КДР ЛШ більше 7,27 см. (ВШ 3,4), то на кінець 36 місяців нагляду - КСР ЛШ більше 5,6 см (ВШ 3,7) та КДР ЛШ більше 6,4 см. (ВШ 2,1). (табл. 1). На відміну від чоловіків у жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ величини індексу КДО та КСО ЛШ, які найбільшою мірою пов'язані зі смертністю хворих були вищі, а саме, 265 мл/м² (ВШ 5,3) та 191 мл/м² (ВШ 5,3) відповідно, та на кінець 36 місяців спостереження достовірного впливу на виживаність хворих не мали. Така ж закономірність відслідковується і для систолічного та діастолічного розміру та об'єму ЛШ.

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 нижче за 30% сполучене з достовірно гіршим прогнозом виживання впродовж трьох років [17, 20]. Втім, до кінця не з'ясовано, який саме рівень ФВ ЛШ є прогностично значущим для хворих в залежності від полу та терміну нагляду. За нашими даними значно погіршує виживаність чоловіків на протязі року ФВ ЛШ лише менша за 12% (ВШ 18,5). А на протязі 18, 24, 36 місяців спостереження ФВ ЛШ менше 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 нагляду, впливає ФВ ЛШ менше 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.

Давно доведено, що показники гемодинаміки (АТ, ЧСС) мають вагомий вплив на перебіг ХСН [126, 129]. Рівень САТ менший за 100 мм. рт. ст., за даними деяких авторів [144], був визнаний як предиктор несприятливого прогнозу виживання у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Однак, його вплив оцінювали не окремо, а як складову частину мультиваріантного аналізу. За нашими даними, рівень АТ (САТ менше 100 мм.рт.ст, ДАТ менше 70 мм.рт.ст.) виявився маркером летального кінця тільки в когорті чоловіків при 2 річному спостереженні. За даними декількох [129, 136, 239] досліджень частота серцевих

скорочень, яка виявляється при загально клінічному обстеженні хворих з ХСН, також є важливим предиктором тривалості життя. За результатами аналізу таких досліджень ЧСС 100 за 1 хв. та більше розцінюють, як предиктор летального кінцю незалежно від етіології ХСН [193 224, 261]. В ході нашого дослідження виявлено, що на трирічне виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, незалежно від статі, ЧСС достовірно не впливала; більш того в когорті чоловіків впродовж 12 та 18 місяців спостереження з поганим прогнозом виживання була пов'язана ЧСС менша за 64 та 62 уд. за хв. відповідно. На зазначені результати, можливо вплинув той факт, що серед наших пацієнтів високий відсоток отримував бета – блокатори.

Одним з показників тяжкості серцевої недостатності є серцева кахексія, субклінічні прояви якої, у вигляді порушення процесів катаболізму/анаболізму, як доведено, мають місце вже на ранніх етапах становлення ХСН [3, 101, 158]. Вважається, що наявність кахектичного статусу повинна розглядатися, як критерій поганого виживання хворих з ХСН та відбору їх до трансплантації серця [3, 101, 105]. За результатами нашого дослідження отримано, що в групі чоловіків маркером поганої виживаності хворих на протязі року є індекс маси тіла менший 30 кг/м^2 (ВШ 1,7), а на протязі 18 місяців – індекс маси тіла менший 25 кг/м^2 (ВШ 2,4) та більший $37,4 \text{ кг/м}^2$ (ВШ 5,5). Для жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на початкових етапах нагляду на поганий прогноз виживання хворих має вплив ожиріння (ІМТ більший 44 кг/м^2 – на протязі 12 місяців нагляду, та більший 40 кг/м^2 на протязі 18 місяців нагляду). Починаючи з 18 місяців нагляду вагомим предиктором смертності у жінок виявлено ІМТ менший 20 кг/м^2 , на протязі 24 місяців спостереження – ІМТ менший 25 кг/м^2 , та на протязі 36 місяців спостереження – ІМТ менший 29 кг/м^2 . Отже, найкращий прогноз виживання спостерігається у жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що мають надмірну вагу (ІМТ= $25\text{-}30 \text{ кг/м}^2$), за умови еуволемічного стану.

Розвиток ХСН зі зниженою ФВ ЛШ пов'язаний зі змінами цілого ряду факторів, які мають певну прогностичну значущість, що виявляються при лабораторному дослідженні. За даними нашого дослідження такими для чоловіків

на різних періодах нагляду є: рівень гемоглобіну нижчий 131г/л на початку спостереження та нижчий 110 г/л на кінець 36 місяців нагляду, рівень холестерину нижче 2,8 ммоль/л та вищий за 4,9 ммоль/л на кінець 12 місяців спостереження. Відомо що гіпохолестеринемія може бути маркером поганого виживання хворих при ХСН [230, 259].

За даними деяких досліджень [191], лімфоцитопенія також є предиктором смертності пацієнтів з ХСН. Нами виявлено достовірний вплив тільки на річну виживаність чоловіків лімфоцитопенії (кількість лімфоцитів менше 14%). Також для менш тривалих термінів (12,18 міс) у чоловіків найбільшу негативну прогностичну цінність щодо прогнозу виживання виявили: індекс маси міокарду більший 172 г/м^2 , систолічний тиск в легеневій артерії більше 60 мм.рт.ст, середній тиск в легеневій артерії більше 53 мм.рт.ст, розмір правого шлуночка більше 4,9 см, розмір правого передсердя більше 5,5см, розмір лівого передсердя більше 4,3 см, товщина МШП менша 0,97 см та рівень калію крові більше 4,4 ммоль/л.

В когорті жінок серед лабораторних показників найбільший вплив на показники смертності хворих з ХСН на всіх етапах нагляду мав підвищений рівень глюкози. На 12 місячному терміні нагляду достовірний вплив мало значне підвищення рівню глюкози крові - більше 12 ммоль/л (ВШ 5,3), та на кінець 36 місяців спостереження – підвищення рівню глюкози крові більше 6,7 ммоль/л, натомість, її значущість зростає (ВШ 27). Також, на різних етапах нагляду негативну прогностичну цінність для жінок мали наступні показники: рівень гемоглобіну менший 121 г/л, рівень тромбоцитів менший 190 г/л та більший 400 г/л, високий рівень холестерину (більше 8,9 ммоль/л), рівень калію крові менше 2,65ммоль/л та більше 5,25 ммоль/л, середній тиск в легеневій артерії більший 45 мм.рт.ст, ударний об'єм ЛШ менше 37 мл, стінка правого шлуночка товща 0,52 см, індекс маси міокарда менше $93,5 \text{ г/м}^2$ та більше 257 г/м^2 , розмір правого шлуночка більший 5,1 см, розмір лівого передсердя більший 6,8см, систолічний

тиск в легеневій артерії більший 66 мм.рт.ст, вік більший 69 років, рівень СРБ більший 24.

Окремо слід виділити вплив на показники летальності пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ рівнів креатиніну крові та сечової кислоти. Підвищені рівні креатиніну та сечової кислоти, як незалежні предиктори поганого прогнозу, у поєднанні із електролітними змінами, виявлені у низці досліджень [143, 237, 238]. 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 [115, 117, 168]. Втім, ці дослідження були проведені на загальній групі хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (представленою в більшій мірі чоловіками). Також в літературі представлені дані гіршого прогнозу виживання при підвищенні рівнів сечової кислоти та креатиніну жінок з ХСН в порівнянні з чоловіками з ХСН [98]. Проте в цих роботах не враховувався тип СН (зі збереженою чи зниженою ФВ ЛШ). В теперішній час виділена концепція кардіоренального синдрому, як розуміння значущості виникнення змін в серці та нирках, що чинять взаємний патогенний вплив, при якому також відмічаються вікові та гендерні паралелі, що в свою чергу впливає на перебіг ХСН [98, 115]. Нами встановлено, що на виживаність чоловіків в значній мірі впливає рівень креатиніну крові більший 130 мкмоль/л (ВШ 11) та розрахункова ШКФ менша 84 мл/кг/1,73/м² (ВШ 11) на протязі 12 місяців нагляду. На протязі 18 місяців - рівень креатиніну крові більше 130 мкмоль/л (ВШ 5,2) та розрахункова ШКФ менша 34 мл/кг/1,73/м² (ВШ 15). На протязі 24 та 36 місяців нагляду достовірного впливу не виявлено. На відміну від цих показників рівень сечової кислоти мав вагомий вплив на смертність чоловіків на всіх періодах нагляду. На їх 1 - річний прогноз смертності мав вагомий вплив рівень сечової кислоти більший 456 мкмоль/л (ВШ 5,0), поступово збільшувався рівень сечової кислоти в крові та її вплив на показники виживаності хворих. На кінець 36 місяців спостереження найбільшою мірою пов'язаний з не виживанням чоловіків був рівень сечової кислоти більше 597 мкмоль/л (ВШ 6,2). В когорті жінок на виживаність впродовж 1 року найбільшою мірою мав вплив рівень

сечової кислоти більший 813 мкмоль/л (ВШ 14), на протязі 18, 24, 36 місяців – мав вплив рівень сечової кислоти більший 408 мкмоль/л (ВШ 12), 315 мкмоль/л (ВШ 12), 234 мкмоль/л (ВШ 14) відповідно. Це ж стосувалось в жінок й рівня креатинину. Розрахункова ШКФ не мала достовірного зв'язку зі смертністю жінок на протязі 12 та 18 місяців спостереження. Втім, вже на 2річному терміні спостереження найбільшою мірою пов'язаним з не виживанням хворих був рівень розрахункової ШКФ менший 51 мл/кг/1,73/м² (ВШ 3,1). На кінець 36 місяців цей показник склав менше 31 мл/кг/1,73/м² (ВШ 3,1). Виходячи з наведених даних підвищення рівня сечової кислоти та креатинину в жінок з ХСН більшою мірою, ніж в чоловіків, сполучене із поганим прогнозом довготривалого (24 – 36 місячного) виживання. Виявлена тенденція до впливу навіть нормального рівня креатиніну, який наближається до верхньої границі нормальних значень.

За даними літератури вік є одним з потужних чинників, які впливають на виживаність пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Зважаючи на те, що жінки, які нами спостерігалися, 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 статевою приналежністю хворих.

Останнім етапом роботи стало об'єднання предикторів виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в математичну модель, яка дозволяє здійснювати індивідуальне прогнозування виживання пацієнтів даної вибірки.

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 статевієї 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 фібриляції передсердь 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 β – блокаторів. Водночас підтримувальні дози β – 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 %, 24місяці 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 менша за 12%, ІКСО більший за 175 мл/м², ЧСС менша за 64 уд.

за хв., рівень креатинину крові більший за 130 мкмоль/л, ШКФ менша за 85 мл/хв./1,73 м², індекс КДО більше 204мл/м², рівень холестерину крові менший за 2,7 ммоль/л та більший за 4,9 ммоль/л, середній тиск в легеневій артерії більший за 53 мм.рт.ст.

5. Предикторами настання смертельного виходу чоловіків на протязі трьох років спостереження є: рівень сечової кислоти більший за 597 мкмоль/л, КДО ЛШ більший за 340 мл, ФВ ЛШ менша за 30%, товщина вільної стінки ЛШ менша за 0,8см, КСР ЛШ більший за 5,6 см, товщина стінки правого шлуночка більша за 0,6см, індекс КСО більший за 87 мл/м², КДР ЛШ більший за 6,4 см, індекс КДО більший за 118 мл/м² КСО ЛШ більше за 168 мл.

6. Для відносно коротких термінів (12 міс) найбільш негативну прогностичну цінність в когорті жінок є: рівень калію крові більший за 5,2 ммоль/л та менший за 2,6 ммоль/л, ехокардіографічні показники Е/Е більший за 16 та менший за 5,9, середній тиск в легеневій артерії більший за 45мм.рт.ст, КДО ЛШ більший за 180 мл, КДР ЛШ більший за 6,0 см, рівень сечової кислоти більший 813 мкмоль/л, кількість тромбоцитів у крові менша за 181 г/л, ФВ ЛШ менша за 17%, ІММ більший за 133 г/м², Е/А більший за 3,4 та менший за 0,5.

7. Предикторами летальності жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ для 36 місяців спостереження є: рівень глюкози крові більший за 6,7 ммоль/л, рівень креатиніну крові більший за 130 мкмоль/л, ІМТ менший за 29 кг/м², ФВ ЛШ менша за 28%, ШКФ менше 46 мл/хв./1,73 м².

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 (у програмі ACCESS) 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 менша за 12%, індекс КСО більший за 175 мл/м², ЧСС менша за 64 уд. за хв., рівень креатинину крові більший за 130 мкмоль/л, ШКФ менша за 85 мл/хв./1,73 м², індекс КДО більший за 204мл/м², рівень холестерину крові менший за 2,7 ммоль/л та більший за 4,9 ммоль/л, середній тиск в легеневій артерії більший за 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 більший за 597 мкмоль/л, КДО ЛШ більший за 340 мл, ФВ ЛШ менша за 30%, товщина вільної стінки ЛШ менша за 0,8 см, КСР ЛШ більший за 5,6 см, товщина стінки правого шлуночка більша за 0,6 см, індекс КСО більший за 87 мл/м², КДР ЛШ більший за 6,4 см, індекс КДО більший за 118 мл/м² КСО ЛШ більший за 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 більший за 5,2 ммоль/л та менший за 2,6 ммоль/л, ехокардіографічний показник Е/Е більший за 16, середній тиск в легеневій артерії більший за 45мм.рт.ст, КДО ЛШ більший за 180 мл, КДР ЛШ більший за 6,0 см, рівень сечової кислоти більший 813 мкмоль/л, кількість тромбоцитів у крові менша за 181 г/л, ФВ ЛШ менша за 17%, ІММ більший за 133 г/м², Е/А більший за 3,4 та менший за 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 більший за 6,7 ммоль/л, рівень креатиніну крові більше за 130 мкмоль/л, ІМТ менший за 29кг/м², ФВ ЛШ менша за 28%, ШКФ менша за 46 мл/хв./1,73 м².

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА.

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М., Беленков Ю.Н. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1995. № 11. С. 4 – 12.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О, Мареев В.Ю. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА – О – ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2004. № 1. С. 4 – 7.
3. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С. Риск сердечнососудистой смерти в зависимости от показателя индекса массы тела у мужчин и женщин. *Российский кардиологический журнал*. 2013. N 3. С. 24 – 28
4. Александер К., Клабник К., Мурин Я. Хронічна серцева недостатність у жінок. *Ліки України*. 2013. №7. С. 80 – 83.
5. Бабарскене Р.М., Шлапикас Р., Лукшене Д. Вплив віку та систолічної дисфункції лівого шлуночка на смертність хворих з післяінфарктним кардіосклерозом та хронічною серцевою недостатністю. *Кардіологія*. 2005. №9. С. 82 – 83.
6. Барна О.М. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца. *Кардіологія*. 2009. №274. С. 8489 – 8494
7. Бахшалиев А.Б., Дадашова Г.М., Бахшалиева Г.И. Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2015. N 4. С. 13 – 18.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю, Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) –

- ЭПОХА – О – ХСН. *Сердечная Недостаточность*. 2003. Т.4. №3 (19). С. 116 – 120.
9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю, Агеев Ф.Т., Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Consilium medicum*. 2002. № 3. С. 112–114.
 10. Біловол А.Н., Бобронникова Л.П., Ільченко І.А. Патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в залежності від статі та віку. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 3 – 4. С. 9 – 13
 11. Більченко А. В. Лікування хронічної серцевої недостатності. *Клінічні лекції по терапії*. 2007. №3. С. 29 – 33.
 12. Бойчук М. П. Фактори, що впливають на формування серцевої недостатності у хворих з початковою серцевою недостатністю різного генезу. Матеріали Національного конгресу кардіологів України (Київ). *Український кардіологічний журнал*. 2007. №5. С. 50 – 51.
 13. Бубнова М.Г. Сердечно – сосудистые заболевания при ожирении. Возможности ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и их комбинаций с другими препаратами. *Болезни сердца и сосудов*. Cons. Med. – 2008. № 2. С. 41–48
 14. Быков И.В., Иткин Г.П. Принципы построения математической модели для исследования взаимодействия насосов непрерывного потока и сердечнососудистой системы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013. 15 № 3. 64.
 15. Визир В. А., Березин А. Е. Імунозапальна активація як концептуальна модель формування та прогресування серцевої недостатності. *Терапевтичний архів*. 2000. №4. 77 – 80.
 16. Волкова Э.Г., Танцырева И.В., Вклад «традиционных» факторов риска в 10 – летнюю выживаемость пожилых мужчин с ишемической болезнью сердца. *Правовые вопросы в здравоохранении*. 2010. N 1. С.70 – 74.

17. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Яновський Г.В. Предиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA. *Серце і судини*. 2009. №1. С. 81 – 85.
18. Воронков Л.Г. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности. *Doctor*. 2001. № 4(8). С. 12 – 17.
19. Воронков Л.Г. Пацієнт шз ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*. 2012. № 2. С. 6 – 13.
20. Воронков Л.Г., Ткач Н.А., Дець Г.Д. Предиктори виживання хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка для різних термінів прогнозування, за даними трирічного проспективного спостереження. *Серце і судини*. 2008. №2. С. 27 – 32
21. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Луцак Е.А. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности. *Український кардіологічний журнал*. 2011. додаток 1. С. 227 – 232.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Воронков Л.Г., Филатова 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.
26. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Парашенюк Л.П., Ткач Н.А. Вживаність протягом 12 місяців пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі (тези). *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1 (додаток). С. 88.
 27. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Бабич П.Н., Ляшенко А.В., Парашенюк Л.П., Ткач Н.А. 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. 63 – 68
 28. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Ендотелій залежна вазо дилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал* 2005. №6. С. 86 – 89.
 29. Воронков Л.Г., Яновський Г.В., Семененко О.І., Устименко О.В. Предиктори 5 – річної виживаності та її індивідуальне прогнозування у хворих з клінічно маніфестованою хронічною серцевою недостатністю. *Український медичний часопис*. 2003. №6. С. 106 – 109.
 30. Дадашова Г.М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2015. N 1. С.71 – 75.
 31. Дадашова Г.М., Гендерные и возрастные особенности клинического статуса, структурно – функциональных параметров сердца, их взаимосвязь с психоэмоциональным состоянием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. N 2. С.45 – 50.37.
 32. Дадашова Г.М., гендерные особенности хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2015. N 1. С.71 – 75.
 33. Жаринов О.Й., Антоненко Л.Н. Нарушение расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. *Кардиология*. 1995. № 4. С. 57 – 60.

34. Жарінов О. Й. Нейрогуморальні мішені для лікування хронічної серцевої недостатності [Електронний ресурс]. *Мистецтво лікування*. режим доступу: [http:// v –l.com.ua\aid=266](http://v-l.com.ua/aid=266)
35. Кендолл М.Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М.: Наука. 1976. 347с
36. Коваленка В. М., Лутая М. І., Сіренка Ю.М., Сичова О.С. Серцево – судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики, та лікування. К.: МОРІОН. 2016. 192 с.
37. Коваленко В.М., Іванів Ю.І., Довженко М.М. Кількісна ехокардіографічні оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії». *Новости медицины и фармации*. 2011. 359 – 34с.
38. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Медико – соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. *Аналітично – статистичний посібник*. 2013. 239с.
39. Коваленко В.М., Лутай М.І. Серцево – судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. К.: Асоціація кардіологів України. 2008р. 121 с.
40. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Серцево – судинні хвороби: медично – соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. С. 5–14.
41. Коваленко В.Н., Лутай М.И., Братусь В.В., Воронков Л.Г., Горбась И.М. Руководство по кардиологии. АМН Украины. ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско». к.: МОРИОН. 2008. 1424с. С. 330 – 363.
42. Коваль О.А., Коваль О.А., Романенко С.В. Предиктори негативного прогнозу хронічної серцевої недостатності ішемічного походження. *Новости медицины и фармации*. 2010. №338. С.27 – 28.
43. Кокс Д.Р., Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни. М.: *Финансы и статистика*. 1988. С. 19 – 52.

44. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Современные алгоритмы оценки индивидуального риска развития сердечно – сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью. *Фундаментальные исследования*. 2011. №11(2). С. 312 – 315.
45. Кравченко А.Я., Черняева Ю.М., Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2013. N 10. С.11 – 16.
46. Кузьмин А.Г., Горбунов В.В., Сепп А.В., Кузьмина О.В.. Клинические и морфологические маркёры неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. N 2. С.6 – 9.
47. Кульбах С. Теория информации и статистика. М.: Наука. 1967. 326с.
48. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Дергунова Е. Н., Алиева З. И. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте: клиническое течение и прогноз в зависимости от функционального состояния левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2012. №2. С. 49 – 53.
49. Лопатин Ю.М., Рогоза А.Н., Атьков О.Ю., Беленков Ю.Н. Барорефлекторные механизмы регуляции кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1993. №8. С. 55 – 59.
50. Лопатін Ю.М. Симпатоадреналова система при серцевій недостатності: роль в патогенезі і можливість корекції. *Серцева недостатність*. 2003. №2. С.105 – 106.
51. Мамедов М.Н., Дидигова Р.Т., Угурчиева З.О. Коморбидность соматических заболеваний среди мужчин и женщин со стенокардией напряжения. *Российский кардиологический журнал*. 2016. N 9. С.25 – 28.
52. Матлина Э.Ш. Обмен катехоламинов в гомональных и медиаторных звеньях при стрессе. *Успехи физиологических наук*. 1972. №4. С. 92 – 130.
53. Маянская С.Д., Филипенко М.Л, Захарова Т.И., Яковлев А.В., Шилов С.Н., Воронина Е.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф. Влияние полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота на развитие и течение

- хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. N 5. С.56 – 61.
54. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. М.: Медицина. 1978. 344 с.
 55. Мірошніченко А.А. Функціональний стан нирок та кардіогемодинаміка у хворих з хронічною серцевою недостатністю в залежності від функціонального класу. Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України (Київ). *Український кардіологічний журнал*. 2007. №5. С.146.
 56. Островский Ю. П. Сердечная недостаточность. Минск: Белеруская навука. 2016. 503с.
 57. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. К. : ГЕОТАР – МЕД. 2003. 143 с.
 58. Реброва О.Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм STATISTICA. М.: Медіф Сфера. 2002. 305 с.
 59. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності. *Серцева недостатність*. 2012. № 3. С. 60 – 96.
 60. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М. : Гое́тар Медицина. 2000. 256с
 61. Серик С.А., Степанова С.В., Волков В.И. Про – и противовоспалительные цитокины у пациентов ИБС при прогрессировании ХСН. *Український кардіологічний журнал*. 2004. №4. С.77 – 80.
 62. Степура О.Б., Томаєва Ф.З, Дудаєв Е.Г. Прогностичні фактори при важкій хронічній серцевій недостатності. *Серцева недостатність*. 2002. №2. С.76 – 78.
 63. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. Роль растворимого Fas – лиганда в ремоделировании миокарда, тяжести течения и исходах хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016. N 9. С. 58 – 69

64. Терешенко С.Н., Жиров И.В., Успенская О.В., Место амлодипина в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин. *Кардиология*. 2007. N 7. С.56 – 59.
65. Терешенко С.Н., Гендерные стратегии в терапии хронической сердечной недостаточности – миф или необходимость? *Сердце*. 2006. N 7. С.360 – 363.
66. Терешенко С.Н., Жиров И.В., Атрошенко Е.С., Особенности патогенеза и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у женщин. *Кардиология*. 2006. N 10. С. 30 – 35.
67. Федоров С.В. Спонтанна продукція цитокінів моноцитами у хворих на хронічну серцеву недостатність. Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України (Київ). *Український кардіологічний журнал*. 2007. №5. С. – 150.
68. 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.
69. 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.
70. 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 (додаток). С. 97.
71. Флорія В.Г., Попович М.І., Костин С.І., Северин В.В. Ремодельовання периферичних судин супроводжує становлення хронічної недостатності кровообігу у хворих ішемічною хворобою серця. *Кардіологія*. 1998. №4. С.14 – 18.
72. Флорія В.Г. Роль ремоделювання левого желудочка в патогенезе ХСН. В.Г. *Кардиология*. 1997. № 5. С. 63 – 70.

73. Фомина И.Г., Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н. Особенности центральной и почечной гемодинамики у мужчин и женщин в возрасте 40—60 лет больных гипертонической болезнью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007. N 7. С.5 – 9.
74. Adams K.F., Patterson J.H., Gattis W.A. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005. №2. (3). P. 497 – 504.
75. Ahmed M.M., Adams S., Whellan D. J. Does body mass index really matter in the management of heart failure? *Cardiology in Review*. 2008. №16 (3). P. 124 – 128.
76. Ahmed S., Lippel K., Bachorik P. Analytical performance and comparability of the determination of triglycerides by 12 Lipid Research Clinic laboratories. *N Engl J Med*. 1990. №14 (24). P.1700 – 1707.
77. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group Major outcomes in high – risk hypertensive patients randomized to angiotensin – converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid – Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002. №. 288. P. 2981 – 2997.
78. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin – converting – enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long – Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995. №.332 (2). P.80 – 85.
79. Andersson L., Eriksson I., Nordgren L. Living with heart failure without realising: a qualitative patient study. *British Journal of Community Nursing*. 2012. № 17 (12). P. 632 – 637
80. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003. №107 (15). P.1991 – 1997.

81. Banayosy A., Deng M., Loisanse D.Y. The European experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a retrospective multi centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999. №15. P. 835 – 841.
82. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. For the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD – HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter – defibrillator for congestive heart failure. *N Engl. J. Med. January*. 2005. №352 (3). P. 225 – 237.
83. Barretto A. C., Del Carlo C. H., Cardoso J. N. Hospital readmissions and death from Heart Failure – rates still alarming. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008. № 91 (5). 335 – 341.
84. Berry G., Murdoch D.R., Mc Murray J.V. Economics of chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure*. 2001. №3. P. 283 – 291.
85. Blackman M.R., Sorkin J.D., Munzer T. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men. *JAMA*. 2002. №288. P. 2282 – 2292.
86. Blankstein R., Ward R., Arnsdorf M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2005. №112. P. 323 – 327.
87. Bleumink G.S., Knetsch A. M., Sturkenboom J.M., Straus S.M. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur. Heart J. England*. 2004. №25. P. 1614 – 1619.
88. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. PEACE Trial Investigators. Angiotensin – converting – enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004. №351 (10). P.2058 – 2068.
89. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004. №350. P. 2140 – 2150.

90. Brookes L. SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors With Heart Failure. *orgwww.medscape.com*.
91. Brutsaert D. L. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Progress in cardiovascular Disease*. 1985. №28. P. 143.
92. Buring J.E. Women in clinical trials – a portfolio for success. *N. Engl. J. Med*. 2000. №343. P. 505 – 506.
93. Busko M. STICHES at 10 Years: CABG Ups Survival in Severe LV Dysfunction. *Medscape*. 2016. №4. P 42.
94. Camper – Kirby D., Welch S., Walker A. Myocardial act activation and gender increased nuclear activity in females versus males. *Circ. Res*. 2001. №88 (10). P. 1088 – 1020.
95. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. Effect of inhibitors of the renin – angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta – analysis. *Lancet*. 2005. №366. P. 2026 – 2033.
96. Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur. J. Heart Fail*. 2002. №4. P. 531–539.
97. Chin B.S.P., Davie S.M.K., Lip G.Y.H. Heart failure in practice. *London: Royal Society of Medicine Press Ltd*. 2002. 76 p.
98. Chrysohoou C., Pitsavos C., Barbetseas J. Serum uric acid levels correlate with left atrial function and systolic right ventricular function in patients with newly diagnosed heart failure: the hellenic heart failure study. *Congestive Heart Failure*. 2008. №14 (5). P. 229 – 233.
99. CIBIS – II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS – II): a randomized trial. *Lancet*. 1999. №353. P. 9 – 13.
100. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005. № 352. P. 1539 – 1549.

101. Cleland J.G., Zhang J., Pellicori P. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2016. № 1. P. 539–547.
102. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP – CHF) study. *Eur. Heart J.* 2006. №27 (19). P. 2338 – 2345.
103. Cohn J.N., Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The VHe – FT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation.* 1990. №81(2 Suppl). P.48 – 53.
104. Colditz G.A., Philpott S.E., Hankinson S.E. The Impact of the Nurses' Health Study on Population Health: Prevention, Translation, and Control. *American Journal of Public Health.* 2016. №106 (9). P. 1540 – 1545.
105. Conraads V.M., Bosmans J.M., Vrints C.J. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *International Journal of Cardiology.* 2002. №85. P. 33–49.
106. Cook S.A. Poole – Wilson P.A. Cardiac myocyte apoptosis. *Eur. Heart J.* 1999. №20. P. 1619 – 1629.
107. Copeland J.G., Smith R.G., Arabia F.A. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med.* 2004. №351. P. 859 – 867.
108. Daly P. Sole A. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation.* 1990. №82. P. I35.
109. Davies M.K., Hobbs F.D.R., Davis R.C. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening Study: a population based. *Lancet.* 2001. №358. P. 439 – 444.
110. De Groote P., Enneza P.V., Mouquet F. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Journal of Vascular Health and Risk Management.* 2007. №3 (4). P. 431 – 439.
111. Dell'Italia L.J., Oparil S. Cardiac renin – angiotensin system in hypertrophy and the progression to heart failure. *Heart Failure Reviews.* 1996. №1. P. 63 – 72.

112. Desai A.S., Lewis E.F., Li R. Rationale and design of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial: A randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *American Heart Journal*. 2011. №162 (6). P. 966 – 972
113. Dickstein K., Cohen – Solal A., Filippatos G. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Journal of Heart Failure*. 2016. №10 (10). – P. 933 – 989.
114. Dickstein K., Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high – risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002. №360 (9335). P. 752–760.
115. Doehner W., Anker S.D. Uric acid in chronic heart failure. *Seminars in Nephrology*. 2005. №25 (1). P. 61 – 66.
116. Does R., Hauf – Zachariou U., Praff E. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol*. 1999. №83. P. 643 – 649.
117. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Medical Hypotheses*. 2008. № 70 (3). P. 578 – 581.
118. Duckles S.P. Krause D.N., Stirone C. Estrogen and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? *Molecular Interventions*. 2006. №6. P. 26 – 35.
119. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002. №22 (17). P.2194 – 2199.

120. Effect of a perindopril – based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. PROGRESS Collaborative Group. *Eur. Heart J.* 2003. № 24. P. 475 – 484.
121. Eisenhofer G., Friberg P., Rundqvist B. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation.* 1996. №93. P. 1667 – 1676.
122. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *Journal of Internal Medicine.* 1995. №237. P. 135 – 141.
123. Eschalier R., Mc. Murray J.J., Swedberg K. Safety and efficacy of Eplerenone in patients at high – risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of EMPHASIS – HF study subgroups. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. №62 (17). P. 1585 – 1593.
124. Espinola – Klein C., Rupprecht H.J., Erbel H.J. Ten – year outcome after coronary angioplasty in patients with single – vessel coronary artery disease and comparison with the results of the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Amer. J. Cardiology.* 2000. № 85 (3). P. 321 – 326.
125. Fergusson D.W., Berg W.J., Roach P.J. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *American Journal of Cardiology.* 1992. №69. P. 523 – 531.
126. Ferrari A.U. Modulation of parasympathetic and baroreceptor control of heart rate. *Cardioscience.* 1993. №4 (1). P. 9 – 13.
127. Figueredo V.M., Camacho S.A. Basic mechanisms of myocardial dysfunction: cellular pathophysiology of heart failure. *Current Opinion in Cardiology.* 1994. №9. P. 272 – 279.
128. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. OPTIMIZE – HF Investigators and Coordinators. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE – HF). *Amer. Heart J.* 2007. №153 (1). P. 1 – 11.
129. Fruhwald F.M., Ulmer H., Pacher R. Heart rate and functional impairment are predictors of outcome in heart failure patients in the real world. Data from the

- Austrian Heart Failure registry. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2011. №123 (11 – 12). P. 378 – 383.
130. Gastelurrutia P., Gastelurrutia M.A., Faus M.J., Bayes – Genis A. Common health problems management uncertainties in heart failure: a qualitative study. *Farmacia hospitalaria*. 2012. №36 (6). P. 498 – 505.
 131. Gielen S.C., Santegoets L.A., Kuhne L.C. Genomic and nongenomic effects of estrogen signaling in human endometrial cells: involvement of the growth factor receptor signaling downstream AKT pathway. *Reprod. Sci.* 2007. №14 (7). P. 646 – 654.
 132. Glover T.L. Galvan E. Diabetes and heart failure. *Critical Care Nursing Clinics North America*. 2013. № 25(1). P. 93 – 99.
 133. Gotze S., Butter C., Fleck E. Cardiac resynchronization therapy for heart failure – from experimental pacing to evidence – based therapy. *Clin Res Cardiol.* 2006. №95 (Suppl 4). P. 18 – 35.
 134. Gu J., Noe A., Chandra P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual – acting angiotensin receptor – neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010. №50. P.401 – 414.
 135. Hamaguchi M., Tsuchihashi – Makaya S., Kinugawa S. Anemia is an Independent Predictor of Long – Term Adverse Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan. *Circulation*. 2009. №73 (10). P. 1901 – 1908.
 136. Heather J.B., Robert J.G., Frank B. Hu. Risk Factors for Mortality in the Nurses' Health Study: A Competing Risks Analysis. *Am J Epidemiol.* 2011. №173 (3). P. 319–329.
 137. Ho K. K., Anderson K.M., Kannel W.B. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993. №88. P. 107 – 115.
 138. Ho K.K., Pinsky J.I., Kannel N.B., Levi D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *JACC*. 1993. № 22. P. 6 – 13
 139. Hobbs F.D., Roalfe R.K., Davis A.K. The Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all – cause heart failure and borderline left

- ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow – up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur. Heart J.* 2007. №28. P. 1128 – 1134.
140. Hughes S. SENIORS: Nebivolol benefits elderly heart – failure patients. www.theHeart.org www.medscape.com
 141. Jacobs D.R., Mebane I.L., Bangdiwala S.I. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow – up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol.* 1992. №124 (2). P.56 – 59.
 142. James K., Kirklin, M.D., David C. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patientsc. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2013. №32. P. 141 – 156.
 143. Jankowska E.A. Ponikowska B., Majda J., Zymlinski R. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2007. №115 (2). P. 151 – 155.
 144. Jindrich S., Ondrej L., Viktor M. The profile and prognosis of patients hospitalised with heart failure. The value of discharge blood pressure amd cholesterol. *International Heart Journal.* 2008. №49 (6). P. 691 – 705.
 145. Johansson P., Lesman – Leegte I., Lundgren J. Time – course of depressive symptoms in patients with heart failure. *Journal of Psychosomatic Research.* 2013. №74 (3). P. 238 – 243.
 146. Johnston J.M., Colvin A., Johnson B.D. Comparison of SWAN and WISE Menopausal Status Classification Algorithms. *J. Women's Health.* 2006. №15 (10). P.1184 – 1194.
 147. Jones R.C., Francis G.S, Lauer M.S. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004. №1 (5). P.1025 – 1029.
 148. Kannel W.B. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail review.* 2000. №5 (2). P. 167 – 173.

149. Katus H.A., Krum H., Mohacsi P. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993. №2 (8875). P.821 – 828.
150. Kawashiro N., Kasanuki H., Ogawa H. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC – HF registry. *Circulation*. 2008. №72 (12). P. 2015 – 2020.
151. Khalid A., Bhatti S.K., Al – Amoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging. *Missouri Medicine*. 2012. №109 (6). P. 489 – 492.
152. Khattar R.S., Senior R., Soman P. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and Carvedilol. *Am Heart J*. 2001. №142. P. 704 – 713.
153. Kober L. Torp – Pedersen C., Carlsen J.E. Thetrandolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1995. №33. P. 1670 – 1676.
154. Komajda M., Lapuerta P., Hermans N. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur. Heart J*. 2005. № 26. P. 1653 – 1659.
155. Kublickiene E., Svedas K, Landgren B.M. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: In vitro function, morphology, and modification by estrogen and selective estrogen receptor modulators. *J. Clin. Endocrin. & Metab*. 2005. № 11. P. 6113 – 6122.
156. Kulbertus H. The RALES study (randomized aldactone evaluation study. *Rev Med Liege*. 1999. №54 (9). P.770 – 772.
157. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type – 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta – analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007. №370. P 1129 – 1136.

158. Lavie C.J., Osman A.F., Milani R.V., Mehra M.R. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *American Journal of Cardiology*. 2003. №91. P. 891 – 894.
159. Lechat P., Packer M., Chalon S. Clinical effects of β – adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 1998. №98. P. 1184 – 1191.
160. Lee D.S., Green L.D., Liu P.P. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death. *J Am Coll Cardiol*. 2003. № 41. P. 1573 – 1582.
161. Lee T.M., Lin M.S., Chang N.C. Physiological concentration of 17β – estradiol on sympathetic reinnervation in ovariectomized infarcted rats. *Endocrinology*. 2008. №149 (3). P. 1205 – 1213.
162. Leung W.S. Hwee T., Keung W., Man R.Y.K. Non – genomic vascular action of female sex hormones: physiological implication and signaling pathways. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2007. №34 (8). P. 822 – 826.
163. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006. №113 (11). P.1424 – 1433.
164. Licinio J., Wong M.L. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress – responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol. Psychiatry*. 1999. № 4 (4). P. 317 – 327.
165. Losordo D.W., Kearney M., Kim E.A. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation*. 1994. № 89. P. 1501 – 1510.
166. MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M. Diabetes, Left Ventricular Systolic Dysfunction, and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2008. №29 (10). P. 1224 – 1240.
167. Maggioni A.P. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Fail Clin*. 2015. №11 (4). P. 625 – 635.

168. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1 – year follow – up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC – HF Pilot). *Eur. J. Heart Fail.* 2013. №15 P 213 – 226.
169. Malcolm J., Arnold O., Yusuf S. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation.* 2003. №107. P. 1284 – 1290.
170. Málek F., Hendrichová M., Krátká K. Correlation of the functional liver mass with left ventricular ejection fraction and left atrial diameter in patients with congestive heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2008. №127 (2). P. 271 – 273.
171. McKelviebn R.S., Yusuf S., Pericak D. For the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation.* 1999. №100. P.1056 – 1064.
172. McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. CHARM committees and investigators. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure; baseline characteristics of patients in the Candersartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003. №5 (3). P.261 – 270
173. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM – HF). *Eur J Heart Fail.* 2014. № 16. P.817 – 825.
174. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl. J. Med.* 1999. №340. P. 1801 – 1811.
175. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science.* 2005. №45. P. 308 – 312.
176. Mendez G.F., Cowie M.R. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int. J. Cardiology.* 2001. №80. P. 213 – 219.

177. Mensah G.A., Koren M.J., Ulin R. Comparison of classification of the severe of hypertension by blood pressure level and by World Health Organisation criteria in the prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993. №11. P. 1429 – 1440.
178. Mikhail G.W. Coronary heart disease in women. *Brit. Med. J.* 2005. №331. P. 467 – 468.
179. Miller A.B. Aldosterone antagonism in heart failure. *Journal of Vascular Health and Risk Management.* 2007. №3 (5). P. 605 – 609.
180. Mishra R.G., Burry K.A., Stanczyk F.Z. Metabolite ligands of estrogen receptor – b reduce primate coronary hyperreactivity. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. №290. P. 295 – 303.
181. Mosca L., Jones W.K., King K.B. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the united states. *Arch. Fam. Med.* 2000. №9. P. 506 – 515.
182. Moss C., Arthur K. MADIT I and MADIT – II. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2003 . №14 (9) . P. 26 – 29.
183. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007. №93. P. 1137 – 1146.
184. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. The prognosis of heart failure in the general population The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2001. №22. P. 1318 – 1327.
185. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A., Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015 №27 (4) P. 299 – 322.
186. Mozaffarian E.J., Benjamin A.S. Go heart disease and stroke statistics – 2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016. №133 (4). P. 338–360.
187. Neumann T., Biermann J., Erbel R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Deutsches Aerzteblatt international Journal.* 2009. №106 (16). P. 269 – 275.

188. Niizeki T., Takeishi Y., Kitahara T. Combination of conventional biomarkers for risk stratification in chronic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2009. №53 (2). P. 179 – 187.
189. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2006. №47 (5). P. 219 – 228.
190. Nilsson S., Makela S, Treuter E. Mechanisms of estrogen action. *Physiol. Rev.* 2001. №81. P. 1535 – 1565.
191. Nilsson B.O. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm. Res.* 2007. №56 (7). P. 269 – 273.
192. Nolan J., Flapan A.D., Reid J. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *British Heart Journal*. 1994. №71. P. 515–520.
193. O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE – HF). *American Heart Journal*. 2008. №156 (4). P. 662 – 673.
194. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar – Zadeh K. Body mass index and mortality in heart failure: a meta – analysis. *American Heart Journal*. 2008. №156 (1). P. 13 – 22.
195. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 2001. №344. P. 1651 – 1658.
196. Packer M.1., Fowler M.B., Roecker E.B. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. *Circulation*. 2007. №22 (17). P. 2194 – 2199.
197. Packer M., Poole – Wilson P.A., Armstrong P.W. On behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin – converting

- enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. 1999. №100. P. 2312 – 2318.
198. Pekkanen J., Linn S., Heiss G. Ten – year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 1990. №131 (1). P. 32 – 47.
 199. Pepine C.J. Ischemic heart disease in women. *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2006. №47. P. 1S–3S.
 200. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *New Engl. J. Med*. 1992. №327. P. 669 – 677
 201. Pfeffer M.A., McMurray J., Leizorovicz A. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT): rationale and design. *Am. Heart. J*. 2000. №140. P. 727 – 50.
 202. Pfeffer M., Swedberg K. CHARM Investigators and Committee. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left – ventricular ejection fraction: the CHARM – Preserved Trial. *Lancet*. 2003. №362 (9386). P. 777 – 810.
 203. Phillips C.O., Singa R.M., Rubin H.R., Jaarsma T. Complexity of program and clinical outcomes of heart failure disease management incorporating specialist nurse – led heart failure clinics. A meta – regression analysis. *Eur. J. Heart Fail*. 2005. №7. P. 333 – 341.
 204. Piper D.S., Krause D.N., Stirone C. Estrogen and mitochondria: a new paradigm for vascular protection. *Molec. Interventions*. 2006. № 6. P. 26 – 35.
 205. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999. №341 (10). P. 709 – 717.
 206. Pitt B., Rajagopalan S. Aldosterone receptor antagonists for heart failure: current status, future indications. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006. №73 (3). P. 257 – 260.

207. Pitt B., Poole – Wilson P.A., Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000. №355. P. 82 – 87.
208. Pitt B., Remme W., Zannad F. For the Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators “Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction”. *New Engl J Med*. 2003. №348. P. 1309 – 1321.
209. Poole – Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. For the Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*. 2003. №362. P. 7 – 13.
210. Randomised trial of perindopril – based blood – pressure – lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet*. 2001. №358. P. 1033 – 1041.
211. Regitz – Zagrosek V., Oertelt – Prigione S., Seeland U., Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circulation J*. 2010. №74. P. 3111–3120.
212. Remme W.J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European. *Circulation J*. 2010. №36. P. 2112–2124.
213. Remme W.J., Swedberg K. Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2001. №22. P.1527 – 1560.
214. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. Comparison of C – reactive protein and low – density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002. №347. P. 1557 – 1565.
215. Robertson M. R. Women and cardiovascular disease. *Circulation*. 2001. №103. P. 2318 – 2320.

216. Rosamond W. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee . *Circulation*. 2008. №117. P. 125 – 146.
217. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. Long – term mechanical left – ventricular assistance for end – stage heart failure. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. *N Engl J Med*. 2001. №345. P. 1435 – 1443.
218. Rosenfeld A.G. State of the heart: building science to improve women’s cardiovascular health. *Amer. J. Critical. Care*. 2006. №15. P. 556 – 566.
219. Ross P.L., Marcia S.L., Barbara H.V.. Combined postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the women’s health initiative clinical trial. *Amer. J. Epidemiology*. 2006. №163. P. 1067 – 1069.
220. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007. №297. P. 1465 – 1477.
221. Rouleau J.L., Tendera M., Staiger C. MERIT – HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT – HF). *Lancet*. 1999. №353. P. 2001 – 2007.
222. Saberi S., Wheeler M., Bragg – Gresham J. Effect of moderate – intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A randomized clinical trial STICHES. *JAMA*. 2017. №10. P.1001 – 1009.
223. Sato N., Origuchi H., Yamamoto U. The importance of daily physical activity for improved exercise tolerance in heart failure patients with limited access to centre – based cardiac rehabilitation. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2012. №17 (3). P. 121 – 124.

224. Schellenbaum G.D., Rea T.D., Heckbert. S.R. Survival associated with two sets of diagnostic criteria for congestive heart failure. *American Journal of Epidemiology*. 2004. №160 (7). P. 628 – 635.
225. Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes 201 Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008. №117 P. 2544 – 2565.
226. Scholkens B.S., Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can. J. Physiol. and Pharmacology*. 2002. №80. P. 354 – 359.
227. Schwartz A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 №4 (13). P. 1711 – 1718.
228. Scott G.A., Walker V.R., London R.E. Estrogen receptor beta mediates gender differences in ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2005. №38 (2). P. 289 – 297.
229. Seli E., Guzeloglu – Kayisli O., Cakmak H. Estradiol increases apoptosis in human coronary artery endothelial cells by up – regulating fas and fasligand expression. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006. №91. P. 4995 – 5001.
230. Shalnova S., Shestov D.B., Ekelund L.G. Blood pressure and heart rate response during exercise in men and women in the USA and Russia lipid research clinics prevalence study. *Atherosclerosis*. 1996. №26 (14). P.47 – 57.
231. Sharma R., Francis D.P., Pitt B. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *European Heart Journal*. 2004. №25 (12). P. 1021 – 1028.
232. Shiba N., Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Journal of Vascular Health and Risk Management*. 2008. №4 (1). P. 103 – 113

233. Simoncini T., Genazzani A.R. Dehydroepiandrosterone, the endothelium, and cardiovascular protection. *Endocrinology*. 2007. №148 (7). P. 3065 – 3067.
234. Simoncini T. Genazzani A.R., De Caterina R. Towards a molecular understanding of the atheroprotective effects of estrogens: a review of estrogen effects on endothelial activation. *Ital. Heart J.* 2000. №1 (2). P. 104 – 107
235. Solang L., Malmberg K., Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1999. №20. P. 789 – 795.
236. Spinarova L., Vitovec J. Neurohumoral changes in chronic heart failure. *Biomedical Papers*. 2007. №151 (2). P. 201 – 207.
237. Strasak A., Ruttmann E., Brant L. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long – term study of 83,683 Austrian men. *Clinical Chemistry*. 2008. №54 (2). P. 273 – 284.
238. Strasak A.M., Kelleher C.C., Brant L.J. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21 – year follow – up study. *International Journal of Cardiology*. 2008. №125 (2). P. 232 – 239.
239. Sugden P.H., Clerk A. Act like a woman. Gender differences in susceptibility to cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2001. №88. P. 975.
240. Sun J., Picht E., Ginsburg K.S. Hypercontractile female hearts exhibit increased S – nitrosylation of the L – type Ca^{2+} channel α_1 subunit and reduced ischemia/reperfusion injury. *Circ. Res.* 2006. №17. №98 (3). P. 403 – 411.
241. Swedberg K., Held P., Kjeksus J. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992. №327. P.678–684.
242. Syed S., Mahmood A., Daniel L., Ramachandran S. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014. №383 (15). P. 999 – 1008
243. Szues T.D., Holm M.V., Schwenkglens M. Cost effectiveness of Eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – an analysis

- of the EPHESUS study from a swiss perspective. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006. №20 (3). P. 193 – 204.
244. Tarride J.E., Lim M., Des M. Meules K.F. A review of the cost of cardiovascular disease. *Canadian Journal of Cardiology.* 2009. №25 (6). P. 195 – 202.
 245. Tendera M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur. Heart J.* 2005. №7 (Suppl. J.). P. 5 – 10.
 246. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993. №342. P. 821 – 828.
 247. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double – blind, placebo – controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003. №362. P. 782 – 788.
 248. The International Steering Committee on behalf of the MERIT – HF Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1997. №80 (suppl. 9 B). P. 54–54.
 249. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 1992. №327. P. 685 – 691.
 250. Treatments for heart failure. Many therapies can be effective, but care must be individualized. *Harvard Heart Letter.* 2012. №23 (2). P. 1 – 7.
 251. Tsuchihashi – Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure and Reduced vs Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2009. 73 (10). P.1893 – 1900.
 252. Uretsky B.F., Young J.B., Shahidi E. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. №22. P. 955 – 962.
 253. Vargas C.M., Burt V.L., Gillum R.F. Cardiovascular disease in the NHANES III / C.M. Vargas. *Annals of Epidemiology.* 1997. №7 (8). P. 523 – 525.

254. Velazquez E.J., Pfeffer M.A., McMurray J.V. For the VALIANT Investigators. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur. J. Heart. Fail.* 2003. №5. P. 537 – 544.
255. Voronkov L., Filatova E., Lyashenko A., Tkach N., Babych P. 36 months survivalbility and its predictors in patients with chronic heart failure and recreased fraction of left ventricular ejection depending on sex. *Eureka: Health Sciences.* 2017. №.5(11). P. 44 – 49.
256. Wang M., Tsai B.M., Crisostomo P.R. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia. *Circulation.* 2006. №4, № 114 (Suppl. I). P. 282 – 289.
257. Weisz A. Molecular mechanism of female sex hormones action on proliferation .5th International Symposium Women's health and menopause. *Florence, Italy.* 2004. №12. P. 21 – 24.
258. Williams O.D., Mowery R.L., Waldman G.T. Common methods, different populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation.* 1980. №62 (4). P.18 – 23.
259. Wong K.A., Ma Y., Cheng Li., Xue. Bao.W.T. Cardioprotection by the female sex hormone – interaction with the beta(1) – adrenoceptor and its signaling pathways. *Circulation.* 2007. №25, № 59 (5). P. 571 – 577.
260. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2016. №134 (13). P. 282 – 291.
261. Yeung D.F., Boom N.K., Guo H. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007. *Canadian medical association journal.* 2012. №184 (14). P. 765 – 773.

262. Young J.B., Gheorghiade M., Uretsky B.F. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: Insight from the PROVED и RADIANCE. *JACC*. 1998. №32. P. 686 – 692.
263. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left – ventricular ejection fraction: the CHARM – Preserved trial. *Lancet*. 2003. №362 (9386). P. 777 – 781.
264. Zannad F., McMurray J.J., Drexler H. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS – HF). *European Journal of Heart Failure*. 2010. №12 (6). P. 617 – 622.
265. Hoppe U.C., Bohm M., Dietz R. Current recommendations of the German Cardiac Society for the treatment of chronic heart failure. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie*. 2005. №94. P. 488 – 509.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації.

1. Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Ткач Н.А., Бабич П.Н. Вживаність 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. Вживання 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. Вживаність 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., Паращенко Л.П, Ткач Н.А. 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. 63 – 68 (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 recreated 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., Филатова 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 (додаток). 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. Вживаність протягом 12 місяців пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі (тези). *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1 (додаток). С. 88. *(Здобувачем проведено відбір та спостереження за тематичними хворими, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання та підготовка тез до друку).*

Додаток Б

Відомості про апробацію.

Основні положення та результати роботи були представлені на VI науково-практичній конференції Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності, Київ, квітень 2016р. XVIII Національному конгресі кардіологів України, Київ, вересень 2017 року.

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.

Додаток В

Результати оцінки предикторів виживаності у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ в залежності від статі за допомогою регресії Кокса (одно факторний (уніваріантний) аналіз)

Таблиця В.1.

Результати оцінки предикторів виживаності чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців спостереження.

Змінна (коваріата)	В	SE	Wald	df	p- значення	Exp(B)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	0,014	0,023	0,383	1	0,536	1,014	0,970	1,061
ІМТ	-0,032	0,032	0,989	1	0,320	0,969	0,910	1,031
СН_трив	-0,011	0,009	1,365	1	0,243	0,989	0,971	1,007
ГБ	1,222	1,020	1,435	1	0,231	3,393	0,460	25,043
ГС	0,027	0,397	0,005	1	0,945	1,028	0,472	2,238
ХОЗЛ	0,465	0,425	1,198	1	0,274	1,592	0,692	3,662
ФП	-0,097	0,425	0,052	1	0,820	0,908	0,395	2,088
СТ	0,868	0,442	3,852	1	0,050	2,382	1,001	5,666
ФК_СТ_3	0,828	0,425	3,794	1	0,051	2,288	0,995	5,263
НІНА_ІІІ-ІV	0,894	0,498	3,226	1	0,072	2,444	0,922	6,483
ІМ	0,252	0,403	0,390	1	0,532	1,286	0,584	2,835
ЦД2типа	0,172	0,425	0,164	1	0,686	1,188	0,516	2,732
ЧСС	-0,002	0,007	0,096	1	0,757	0,998	0,985	1,011
САТ_	-0,017	0,009	3,491	1	0,062	0,983	0,966	1,001
ДАТ_	-0,021	0,016	1,754	1	0,185	0,979	0,948	1,010
Товщ.стінки ПШ	1,227	0,412	8,848	1	0,003	3,409	1,519	7,650

Продовження таблиці В.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПШ	0,350	0,253	1,923	1	0,166	1,420	0,865	2,330
Розмір кор.аорти	0,581	0,530	1,202	1	0,273	1,789	0,632	5,058
ЛП	-0,183	0,344	0,282	1	0,595	0,833	0,425	1,634
ПП	0,348	0,239	2,118	1	0,146	1,417	0,886	2,265
МШП	-1,401	0,970	2,087	1	0,149	0,246	0,037	1,649
Стінка ЛШ	-1,556	1,059	2,157	1	0,142	0,211	0,026	1,683
ФВ ЛШ	-0,146	0,029	25,76	1	0,000	0,864	0,816	0,914
КДР ЛШ	0,003	0,042	0,005	1	0,944	1,003	0,924	1,088
КСР ЛШ	0,029	0,041	0,495	1	0,482	1,029	0,950	1,115
КДО ЛШ	0,004	0,002	5,983	1	0,014	1,004	1,001	1,008
ІКДОЛШ	0,010	0,003	8,967	1	0,003	1,010	1,004	1,017
КСО ЛШ	0,007	0,002	12,521	1	0,000	1,007	1,003	1,010
ІКСО ЛШ	0,014	0,003	16,832	1	0,000	1,014	1,007	1,021
УО ЛШ	-0,029	0,014	4,185	1	0,041	0,971	0,944	0,999
ІУО	-0,052	0,029	3,246	1	0,072	0,949	0,897	1,005
Е/А	-0,035	0,217	0,026	1	0,871	0,965	0,631	1,476
Е/Е	-0,022	0,043	0,257	1	0,612	0,979	0,900	1,064
Е	-0,015	0,007	4,867	1	0,027	0,985	0,972	0,998
IVRT	-0,006	0,009	0,455	1	0,500	0,994	0,976	1,012
САТ ЛА	0,001	0,003	0,245	1	0,621	1,001	0,996	1,007
СР АТ ЛА	0,070	0,023	9,490	1	0,002	1,072	1,026	1,121
ММЛШ	-0,002	0,002	0,699	1	0,403	0,998	0,994	1,003
ІММЛШ	-0,006	0,006	0,816	1	0,366	0,994	0,983	1,007

Продовження таблиці В.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ХС	-0,357	0,181	3,908	1	0,048	0,699	0,491	0,997
Глюкоза	-0,002	0,092	0,000	1	0,986	0,998	0,834	1,195
Билирубин	-0,007	0,029	0,053	1	0,819	0,993	0,938	1,052
Креатинин	0,016	0,007	5,989	1	0,014	1,016	1,003	1,029
Моч_кисл	0,001	0,001	0,744	1	0,389	1,001	0,998	1,004
ШКФ	-0,035	0,013	7,320	1	0,007	0,965	0,941	0,990
АЛТ	-0,011	0,012	0,756	1	0,384	0,989	0,966	1,014
АСТ	-0,021	0,016	1,801	1	0,180	0,979	0,950	1,010
Лейкоцити	0,055	0,114	0,238	1	0,626	1,057	0,846	1,321
Лимфоцити	-0,040	0,024	2,711	1	0,100	0,961	0,916	1,008
Гемоглобін	-0,005	0,012	0,210	1	0,647	0,995	0,972	1,018
СРБ	0,047	0,025	3,664	1	0,056	1,048	0,999	1,100
тромбоциты	0,000	0,003	0,001	1	0,976	1,000	0,994	1,006

Таблиця В.2.

Результати оцінки предикторів виживаності для жінок з ХСН та зниженою ФВ
ЛПШ впродовж 12 місяців спостереження.

Змінна (коваріата)	B	SE	Wald	df	p- значення	Exp(B)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	-0,003	0,061	0,003	1	0,956	0,997	0,884	1,124
ІМТ	-0,104	0,091	1,323	1	0,250	0,901	0,754	1,076
СН_трив	0,010	0,010	0,990	1	0,320	1,010	0,990	1,030
ГБ	3,050	11,187	0,074	1	0,785	21,121	0,000	4,402
ГС	-0,122	0,913	0,018	1	0,894	0,886	0,148	5,300
ХОЗЛ	-0,320	1,118	0,082	1	0,775	0,726	0,081	6,499
ФП	0,791	1,118	0,500	1	0,479	2,205	0,247	19,732
СТ	0,683	1,118	0,374	1	0,541	1,980	0,221	17,720
ФК_СТ_3	0,781	1,118	0,489	1	0,485	2,185	0,244	19,546
НІНА ІІІ-ІV	-0,856	0,913	0,879	1	0,349	0,425	0,071	2,543
ІМ	0,781	0,913	0,731	1	0,393	2,183	0,365	13,063
ЦД2типа	0,288	0,913	0,099	1	0,753	1,333	0,223	7,980
ЧСС	-0,017	0,029	0,338	1	0,561	0,983	0,928	1,041
САТ	-0,023	0,026	0,806	1	0,369	0,977	0,928	1,028
ДАТ	-0,020	0,038	0,282	1	0,595	0,980	0,909	1,056
Товщ. стінки ПШ	0,300	0,721	0,173	1	0,678	1,350	0,328	5,550
ПШ	0,380	0,767	0,246	1	0,620	1,463	0,325	6,576
Розм. кор.аорти	-0,997	1,244	0,643	1	0,423	0,369	0,032	4,221
ЛП	0,705	0,409	2,980	1	0,084	2,025	0,909	4,510

Продовження таблиці В.2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПП	0,204	0,799	0,065	1	0,798	1,226	0,256	5,873
МШП	-5,501	2,897	3,606	1	0,058	0,004	0,000	1,194
Стінка ЛШ	-1,453	1,632	0,793	1	0,373	0,234	0,010	5,727
ФВ ЛШ	-0,170	0,078	4,723	1	0,030	0,843	0,723	0,983
КДР ЛШ	0,042	0,015	7,887	1	0,005	1,431	1,013	1,074
КСР ЛШ	0,075	0,425	3,147	1	0,002	2,127	0,924	1,024
КДО ЛШ	0,006	0,005	1,801	1	0,180	1,006	0,997	1,015
ІКДО ЛШ	0,002	0,010	0,025	1	0,875	1,002	0,982	1,021
КСО ЛШ	0,009	0,005	2,687	1	0,101	1,009	0,998	1,020
ІКСО	0,004	0,012	0,098	1	0,754	1,004	0,981	1,028
УО	-0,025	0,036	0,473	1	0,492	0,975	0,908	1,047
ІУО	-0,096	0,062	2,409	1	0,121	0,908	0,804	1,026
Е/А	-0,219	1,371	0,025	1	0,873	0,804	0,055	11,804
Е/Е	0,152	0,087	3,066	1	0,080	1,164	0,982	1,379
Е	-0,035	0,024	2,133	1	0,144	0,966	0,921	1,012
IVRT	-0,027	0,040	0,467	1	0,495	0,973	0,900	1,052
САТ_ЛА	0,033	0,041	0,646	1	0,421	1,033	0,954	1,119
СР_АТ_ЛА	0,296	0,167	3,148	1	0,076	1,345	0,969	1,866
ММЛШ	-0,003	0,008	0,117	1	0,732	0,997	0,981	1,013
ІММЛШ	-0,003	0,019	0,031	1	0,860	0,997	0,960	1,034
ХС	-0,062	0,308	0,040	1	0,842	0,940	0,514	1,721
Глюкоза	0,101	0,204	0,242	1	0,623	1,106	0,741	1,651
Билирубин	1,889	0,013	6,612	1	0,039	1,025	1,104	39,597

Продовження таблиці В.2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Креатинин	-0,012	0,025	0,214	1	0,644	0,988	0,940	1,039
Моч_кисл	-0,002	0,008	0,099	1	0,753	0,998	0,982	1,013
ШКФ	0,009	0,031	0,082	1	0,775	1,009	0,949	1,073
АЛТ	0,016	0,021	0,576	1	0,448	1,016	0,975	1,059
АСТ	0,009	0,032	0,087	1	0,769	1,009	0,949	1,074
Лейкоцити	0,168	0,244	0,478	1	0,489	1,183	0,734	1,907
Лімфоцити	-0,068	0,047	2,144	1	0,143	0,934	0,852	1,023
Гемоглобін	0,000	0,004	0,007	1	0,931	1,000	0,993	1,007
СРБ	0,019	0,036	0,269	1	0,604	1,019	0,950	1,092
тромбоцити	-0,012	0,009	1,842	1	0,175	0,988	0,971	1,005

Таблиця В.3.

Результати оцінки предикторів виживаності для чоловіків з ХСН та зниженою
ФВ ЛШІ впродовж 18 місяців спостереження.

Змінна (коваріата)	B	SE	Wald	df	p- значення	Exp (B)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	0,021	0,015	2,092	1	0,148	1,021	0,993	1,051
ІМТ	-0,039	0,020	3,630	1	0,057	0,962	0,924	1,001
СН_трив	0,000	0,005	0,001	1	0,980	1,000	0,990	1,010
ГБ	-0,204	0,359	0,323	1	0,570	0,815	0,403	1,648
ГС	0,045	0,252	0,032	1	0,858	1,046	0,639	1,713
ХОЗЛ	0,074	0,294	0,063	1	0,802	1,077	0,605	1,917
ФП	-0,031	0,273	0,013	1	0,909	0,969	0,568	1,654
СТ	0,814	0,273	8,906	1	0,003	2,257	1,322	3,853
ФК_СТ_3	0,893	0,269	11,033	1	0,001	2,443	1,442	4,137
НІНА ІІІ-ІV	0,372	0,273	1,863	1	0,172	1,451	0,850	2,476
ІМ	0,264	0,255	1,076	1	0,300	1,303	0,790	2,147
ЦД 2 типа	-0,256	0,294	0,754	1	0,385	0,774	0,435	1,379
ЧСС	0,002	0,002	0,916	1	0,339	1,002	0,998	1,005
САТ	-0,011	0,006	3,657	1	0,056	0,989	0,978	1,000
ДАТ	-0,011	0,010	1,260	1	0,262	0,989	0,970	1,008
Товщ. стінки ПШ	0,537	0,248	4,675	1	0,031	1,711	1,052	2,784
ПШ	0,111	0,177	0,390	1	0,533	1,117	0,789	1,580
Розм. кор.аорти	-0,125	0,307	0,165	1	0,685	0,883	0,484	1,611
ЛП	-0,075	0,224	0,113	1	0,737	0,927	0,598	1,439
ПП	0,219	0,169	1,676	1	0,195	1,245	0,894	1,733

Продовження таблиці В.3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МШП	-0,625	0,585	1,142	1	0,285	0,535	0,170	1,684
Стінка ЛШ	-1,351	0,671	4,058	1	0,044	0,259	0,070	0,964
ФВ ЛШ	-0,097	0,018	30,918	1	0,000	0,907	0,877	0,939
КДР ЛШ	0,001	0,027	0,001	1	0,976	1,001	0,949	1,056
КСР ЛШ	0,019	0,030	0,420	1	0,517	1,020	0,961	1,082
КДО ЛШ	0,003	0,001	7,262	1	0,007	1,003	1,001	1,006
ІКДО ЛШ	0,008	0,002	9,989	1	0,002	1,008	1,003	1,012
КСО Лш	0,005	0,001	13,691	1	0,000	1,005	1,002	1,008
ІКСО	0,011	0,003	16,988	1	0,000	1,011	1,006	1,016
УО	-0,011	0,009	1,644	1	0,200	0,989	0,972	1,006
ІУО	-0,015	0,018	0,678	1	0,410	0,985	0,951	1,021
Е/А	-0,009	0,142	0,004	1	0,947	0,991	0,750	1,308
Е/Е	-0,027	0,030	0,797	1	0,372	0,974	0,918	1,033
Е	-0,006	0,004	2,030	1	0,154	0,994	0,986	1,002
IVRT	0,001	0,005	0,053	1	0,817	1,001	0,991	1,012
SAT_ЛА	0,000	0,002	0,017	1	0,896	1,000	0,996	1,005
CP_AT_ЛА	0,030	0,016	3,683	1	0,050	1,031	0,999	1,063
ММЛШ	0,000	0,001	0,120	1	0,729	1,000	0,998	1,003
ІММЛШ	0,002	0,003	0,385	1	0,535	1,002	0,996	1,009
ХС	-0,097	0,097	1,008	1	0,315	0,907	0,750	1,097
Глюкоза	-0,106	0,075	1,982	1	0,159	0,899	0,776	1,043
Билирубин	0,016	0,016	1,030	1	0,310	1,016	0,985	1,048
Креатинин	0,014	0,004	9,920	1	0,002	1,014	1,005	1,022

Продовження таблиці В.3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Моч. Кисл	0,001	0,001	1,011	1	0,315	1,001	0,999	1,003
ШКФ	-0,027	0,008	11,200	1	0,001	0,974	0,958	0,989
АЛТ	-0,007	0,007	0,966	1	0,326	0,993	0,980	1,007
АСТ	-0,008	0,008	0,892	1	0,345	0,992	0,977	1,008
Лейкоцити	0,063	0,073	0,745	1	0,388	1,065	0,923	1,228
Лімфоцити	-0,007	0,012	0,385	1	0,535	0,993	0,970	1,016
Гемоглобін	-0,010	0,007	1,914	1	0,167	0,990	0,976	1,004
СРБ	-0,240	0,115	4,340	1	0,037	0,787	0,628	0,986
тромбоцити	0,002	0,002	1,306	1	0,253	1,002	0,998	1,006

Таблиця В. 4.

Результати оцінки предикторів виживаності для жінок з ХСН та зниженою ФВ
ЛШ впродовж 18 місяців спостереження.

Змінна (коваріата)	В	SE	Wald	df	р- значення	Exp (В)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	0,035	0,038	0,850	1	0,357	1,035	0,962	1,114
ІМТ	-0,007	0,047	0,024	1	0,877	0,993	0,905	1,089
СН_трив	0,011	0,005	4,141	1	0,042	1,011	1,000	1,022
ГБ	3,054	6,065	0,254	1	0,615	21,195	0,000	6,299
ГС	-0,046	0,516	0,008	1	0,929	0,955	0,347	2,629
ХОЗЛ	-0,866	0,760	1,299	1	0,254	0,421	0,095	1,865
ФП	1,353	0,760	3,170	1	0,075	3,868	0,873	17,144
СТ	1,198	0,760	2,486	1	0,115	3,313	0,747	14,681
ФК СТ 3	1,301	0,760	2,932	1	0,087	3,672	0,828	16,273
НІНА ІІІ-ІVФК	-0,207	0,577	0,129	1	0,720	0,813	0,262	2,521
ІМ	0,861	0,527	2,664	1	0,103	2,365	0,841	6,651
ЦД 2 типа	-0,737	0,646	1,305	1	0,253	0,478	0,135	1,696
ЧСС	-0,006	0,015	0,181	1	0,670	0,994	0,965	1,023
САТ	-0,012	0,012	0,973	1	0,324	0,988	0,966	1,012
ДАТ	-0,013	0,020	0,433	1	0,511	0,987	0,949	1,027
Товщ. стінки ПШ	-0,065	0,690	0,009	1	0,925	0,937	0,242	3,623
ПШ	0,239	0,426	0,314	1	0,575	1,270	0,551	2,926
Розм. кор.аорти	-0,118	0,771	0,024	1	0,878	0,888	0,196	4,024
ЛП	0,700	0,257	7,404	1	0,007	2,014	1,216	3,335
ПП	0,121	0,435	0,078	1	0,781	1,129	0,482	2,645

Продовження таблиці В.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МШП	-1,663	1,458	1,302	1	0,254	0,189	0,011	3,299
Стінка ЛШ	-0,307	0,769	0,159	1	0,690	0,736	0,163	3,323
ФВ ЛШ	-0,092	0,037	6,395	1	0,011	0,912	0,849	0,979
КДР ЛШ	0,042	0,015	8,214	1	0,004	1,043	1,013	1,074
КСР ЛШ	0,490	0,245	4,006	1	0,045	1,632	1,010	2,637
КДО ЛШ	0,004	0,003	1,431	1	0,232	1,004	0,998	1,009
ІКДО ЛШ	0,002	0,005	0,199	1	0,655	1,002	0,992	1,013
КСО ЛШ	0,005	0,003	2,298	1	0,130	1,005	0,998	1,012
ІКСО	0,005	0,006	0,635	1	0,426	1,005	0,992	1,018
УО	-0,030	0,024	1,460	1	0,227	0,971	0,925	1,019
ІУО	-0,089	0,047	3,500	1	0,061	0,915	0,834	1,004
Е/А	0,733	0,565	1,685	1	0,194	2,081	0,688	6,292
Е/Е	0,058	0,058	1,022	1	0,312	1,060	0,947	1,187
Е	-0,016	0,012	1,740	1	0,187	0,984	0,961	1,008
IVRT	-0,006	0,016	0,154	1	0,694	0,994	0,963	1,025
SAT_ЛА	0,023	0,022	1,026	1	0,311	1,023	0,979	1,068
CP_AT_ЛА	0,247	0,094	6,938	1	0,008	1,280	1,065	1,539
ММЛШ	0,001	0,000	3,714	1	0,054	1,001	1,000	1,001
ІММЛШ	0,002	0,008	0,073	1	0,787	1,002	0,987	1,017
ХС	-0,064	0,170	0,144	1	0,704	0,938	0,672	1,307
Глюкоза	0,026	0,126	0,042	1	0,838	1,026	0,801	1,314
Билирубин	0,012	0,012	0,972	1	0,324	1,012	0,988	1,036
Креатинин	-0,013	0,014	0,832	1	0,362	0,987	0,960	1,015

Продовження таблиці В.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Моч. Кисл.	0,001	0,002	0,503	1	0,478	1,001	0,997	1,006
ШКФ	0,005	0,018	0,095	1	0,758	1,005	0,971	1,041
АЛТ	-0,010	0,019	0,285	1	0,593	0,990	0,954	1,027
АСТ	0,003	0,019	0,023	1	0,878	1,003	0,966	1,041
Лейкоцити	0,028	0,145	0,037	1	0,847	1,028	0,775	1,365
Лімфоцити	-0,027	0,026	1,063	1	0,302	0,973	0,924	1,025
Гемоглобін	0,000	0,002	0,041	1	0,839	1,000	0,995	1,004
СРБ	-0,009	0,041	0,044	1	0,834	0,991	0,914	1,075
тромбоцити	-0,012	0,005	6,468	1	0,011	0,988	0,978	0,997

Таблиця В. 5.

Результати оцінки предикторів виживаності для чоловіків з ХСН та зниженою ФВ
ЛШ впродовж 24 місяців нагляду.

Змінна (коваріата)	B	SE	Wald	df	p- значення	Exp(B)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	0,021	0,011	3,684	1	0,055	1,021	1,000	1,043
ІМТ	-0,015	0,014	1,203	1	0,273	0,985	0,958	1,012
СН трив.	0,003	0,004	0,668	1	0,414	1,003	0,996	1,010
ГБ	0,071	0,294	0,059	1	0,809	1,074	0,604	1,910
ГС	0,194	0,188	1,071	1	0,301	1,214	0,841	1,754
ХОЗЛ	-0,175	0,232	0,571	1	0,450	0,839	0,532	1,323
ФП	0,173	0,209	0,687	1	0,407	1,189	0,790	1,791
СТ	0,464	0,189	6,011	1	0,014	1,590	1,097	2,303
ФКСТ 3	0,529	0,187	8,001	1	0,005	1,697	1,176	2,448
НІНА ІІІ-ІV ФК	0,313	0,198	2,501	1	0,114	1,368	0,928	2,017
ІМ	0,084	0,194	0,188	1	0,664	1,088	0,744	1,591
ЦД 2 типа	-0,173	0,211	0,675	1	0,411	0,841	0,556	1,272
ЧСС	0,001	0,002	0,852	1	0,356	1,001	0,998	1,005
САТ	-0,002	0,004	0,217	1	0,642	0,998	0,990	1,006
ДАТ	0,000	0,007	0,005	1	0,944	1,000	0,986	1,013
Товщ. стінки ПШ	0,469	0,185	6,444	1	0,011	1,598	1,113	2,294
ПШ	0,083	0,136	0,373	1	0,541	1,086	0,833	1,418
Розм. кор.аорти	0,083	0,235	0,124	1	0,724	1,086	0,686	1,720

Продовження таблиці В.5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЛП	0,110	0,168	0,428	1	0,513	1,116	0,803	1,551
ПП	0,206	0,122	2,842	1	0,092	1,228	0,967	1,560
МШП	-0,193	0,416	0,215	1	0,643	0,824	0,365	1,864
Стінка ЛШ	-0,601	0,491	1,495	1	0,221	0,548	0,209	1,437
ФВ ЛШ	-0,076	0,013	36,073	1	0,000	0,927	0,904	0,950
КДР ЛШ	-0,007	0,024	0,082	1	0,775	0,993	0,948	1,041
КСР ЛШ	0,007	0,026	0,076	1	0,783	1,007	0,957	1,060
КДО ЛШ	0,003	0,001	6,414	1	0,011	1,003	1,001	1,005
ІКДО ЛШ	0,006	0,002	8,611	1	0,003	1,006	1,002	1,010
КСО ЛШ	0,004	0,001	13,582	1	0,000	1,004	1,002	1,006
ІКСО	0,008	0,002	16,705	1	0,000	1,008	1,004	1,013
УО	-0,012	0,007	3,213	1	0,073	0,988	0,976	1,001
ІУО	-0,019	0,014	2,044	1	0,153	0,981	0,955	1,007
Е/А	0,002	0,110	0,001	1	0,982	1,002	0,808	1,244
Е/Е	-0,015	0,019	0,682	1	0,409	0,985	0,949	1,021
Е	-0,006	0,003	3,377	1	0,066	0,994	0,989	1,000
IVRT	0,000	0,004	0,013	1	0,908	1,000	0,993	1,008
С Т ЛА	-0,001	0,002	0,092	1	0,762	0,999	0,995	1,004
Ср.Т ЛА	0,008	0,011	0,528	1	0,468	1,008	0,987	1,029
ММЛШ	0,001	0,001	0,296	1	0,587	1,001	0,998	1,003
ІММЛШ	0,002	0,003	0,701	1	0,402	1,002	0,997	1,007
ХС	-0,018	0,070	0,066	1	0,797	0,982	0,857	1,126
Глюкоза	-0,027	0,044	0,385	1	0,535	0,973	0,893	1,061

Продовження таблиці В.5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Билирубин	0,010	0,012	0,663	1	0,415	1,010	0,986	1,034
Креатинин	0,010	0,003	7,953	1	0,005	1,010	1,003	1,016
Моч_кисл	0,001	0,001	2,048	1	0,152	1,001	1,000	1,002
ШКФ	-0,019	0,006	11,147	1	0,001	0,981	0,970	0,992
АЛТ	-0,005	0,005	1,068	1	0,302	0,995	0,986	1,004
АСТ	-0,007	0,006	1,375	1	0,241	0,993	0,982	1,005
Лейкоцити	0,003	0,056	0,003	1	0,957	1,003	0,899	1,118
Лімфоцити	-0,002	0,008	0,042	1	0,837	0,998	0,983	1,014
Гемоглобин	-0,003	0,006	0,316	1	0,574	0,997	0,986	1,008
СРБ	0,042	0,019	4,845	1	0,028	1,043	1,005	1,082
тромбоцити	0,002	0,001	1,446	1	0,229	1,002	0,999	1,005

Таблиця В. 6.

Результати оцінки предикторів виживаності для жінок з ХСН та зниженою ФВ
ЛПШ впродовж 24 місяців.

Змінна (коваріата)	В	SE	Wald	df	p- значення	Exp (В)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	-0,028	0,022	1,612	1	0,204	0,972	0,930	1,016
ІМТ	0,351	0,362	0,940	1	0,332	1,421	0,699	2,888
СН трив.	0,003	0,005	0,508	1	0,476	1,003	0,994	1,012
ГБ	3,061	3,829	0,639	1	0,424	21,344	0,012	3,8775
ГС	0,587	0,385	2,328	1	0,127	1,799	0,846	3,827
ХОЗЛ	-0,301	0,403	0,558	1	0,455	0,740	0,336	1,630
ФП	0,476	0,374	1,614	1	0,204	1,609	0,772	3,351
СТ	0,660	0,403	2,683	1	0,101	1,935	0,878	4,262
ФК СТ 3	0,616	0,387	2,530	1	0,112	1,851	0,867	3,955
НІНА ІІІ-ІVФК	0,297	0,447	0,441	1	0,507	1,346	0,560	3,234
ІМ	0,108	0,403	0,072	1	0,788	1,114	0,506	2,453
ЦД 2 типа	0,143	0,350	0,167	1	0,683	1,154	0,581	2,291
ЧСС	0,010	0,008	1,364	1	0,243	1,010	0,993	1,027
САТ	-0,014	0,008	2,998	1	0,083	0,986	0,970	1,002
ДАТ	-0,022	0,014	2,371	1	0,124	0,979	0,952	1,006
Товщ. стінки ПШ	-0,441	0,735	0,361	1	0,548	0,643	0,152	2,713
ПШ	-0,068	0,287	0,055	1	0,814	0,935	0,533	1,639
Розм. кор.аорти	-0,020	0,526	0,001	1	0,970	0,980	0,349	2,751
ЛП	0,510	0,238	4,599	1	0,032	1,666	1,045	2,655

Продовження таблиці В.6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПП	-0,076	0,227	0,112	1	0,738	0,927	0,594	1,447
МШП	-2,152	0,991	4,709	1	0,030	0,116	0,017	0,812
Стінка ЛШ	-0,880	0,124	1,209	1	0,049	0,415	0,173	0,997
ФВ ЛШ	-0,079	0,024	10,825	1	0,001	0,924	0,882	0,969
КДР ЛШ	0,044	0,014	9,193	1	0,002	1,045	1,016	1,074
КСР ЛШ	0,521	0,174	8,931	1	0,003	1,684	1,196	2,370
КДО ЛШ	0,004	0,002	4,302	1	0,038	1,004	1,000	1,008
ІКДО ЛШ	0,005	0,004	1,781	1	0,182	1,005	0,998	1,012
КСО ЛШ	0,006	0,002	6,636	1	0,010	1,006	1,002	1,011
ІКСО	0,008	0,004	3,234	1	0,072	1,008	0,999	1,017
УО	-0,004	0,011	0,138	1	0,710	0,996	0,975	1,017
ІУО	-0,026	0,022	1,381	1	0,240	0,975	0,934	1,017
Е/А	0,117	0,352	0,110	1	0,740	1,124	0,563	2,241
Е/Е	0,037	0,037	0,995	1	0,319	1,037	0,965	1,115
Е	-0,013	0,007	3,256	1	0,071	0,988	0,974	1,001
IVRT	-0,016	0,010	2,385	1	0,122	0,984	0,965	1,004
С Т ЛА	-0,009	0,015	0,399	1	0,528	0,991	0,963	1,020
Ср. Т ЛА	0,063	0,032	3,871	1	0,049	1,065	1,000	1,135
ММЛШ	0,001	0,000	3,556	1	0,059	1,001	1,000	1,001
ІММЛШ	-0,002	0,005	0,189	1	0,663	0,998	0,987	1,008
ХС	-0,051	0,111	0,211	1	0,646	0,950	0,764	1,181
Глюкоза	0,103	0,078	1,772	1	0,183	1,109	0,952	1,291
Билирубин	0,006	0,010	0,360	1	0,548	1,006	0,987	1,025

Продовження таблиці В.6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Креатинин	-0,005	0,009	0,363	1	0,547	0,995	0,977	1,012
Моч. Кисл.	0,000	0,001	0,042	1	0,838	1,000	0,997	1,002
ШКФ	0,006	0,012	0,232	1	0,630	1,006	0,983	1,029
АЛТ	0,002	0,010	0,059	1	0,809	1,002	0,983	1,022
АСТ	-0,001	0,013	0,002	1	0,963	0,999	0,974	1,025
Лейкоцити	0,083	0,096	0,740	1	0,390	1,086	0,900	1,312
Лімфоцити	-0,001	0,018	0,002	1	0,963	0,999	0,965	1,035
Гемоглобин	-0,001	0,002	0,248	1	0,618	0,999	0,995	1,003
СРБ	-0,008	0,026	0,089	1	0,765	0,992	0,943	1,044
тромбоцити	-0,001	0,003	0,259	1	0,611	0,999	0,993	1,004

Таблиця В. 7.

Результати оцінки предикторів виживаності для чоловіків за з ХСН та зниженою
ФВ ЛШІ впродовж 36 місяців спостереження.

Змінна (коваріата)	В	SE	Wald	df	р- значення	Exp(B)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	0,005	0,008	0,332	1	0,564	1,005	0,989	1,021
ІМТ	0,001	0,011	0,018	1	0,893	1,001	0,981	1,022
СН трив.	0,004	0,003	2,447	1	0,118	1,004	0,999	1,010
ГБ	-0,064	0,218	0,085	1	0,771	0,938	0,612	1,439
ГС	0,056	0,146	0,149	1	0,699	1,058	0,795	1,407
ХОЗЛ	0,003	0,171	0,000	1	0,986	1,003	0,718	1,401
ФП	0,099	0,160	0,381	1	0,537	1,104	0,807	1,510
СТ	0,016	0,145	0,011	1	0,915	1,016	0,765	1,349
ФК СТ 3	0,052	0,145	0,127	1	0,722	1,053	0,793	1,398
НІНА ІІІ-ІV ФК.	0,190	0,152	1,579	1	0,209	1,210	0,899	1,628
ІМ	0,041	0,153	0,073	1	0,787	1,042	0,772	1,407
ЦД 2 типа	-0,024	0,160	0,023	1	0,880	0,976	0,714	1,335
ЧСС	0,001	0,002	0,417	1	0,519	1,001	0,998	1,005
САТ	-0,001	0,003	0,187	1	0,665	0,999	0,992	1,005
ДАТ	-0,003	0,006	0,242	1	0,623	0,997	0,986	1,008
Товщ. стінки ПШ	0,421	0,205	4,241	1	0,039	1,524	1,021	2,275
ПШ	-0,001	0,106	0,000	1	0,993	0,999	0,811	1,230
Розм. кор.аорти	-0,038	0,182	0,044	1	0,834	0,963	0,674	1,374
ЛП	-0,023	0,136	0,028	1	0,867	0,977	0,748	1,277
ПП	0,507	0,203	6,242	1	0,012	1,660	1,115	2,471

Продовження таблиці В.7.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
МШП	-0,123	0,328	0,141	1	0,707	0,884	0,464	1,682
Стінка ЛШ	-0,563	0,392	2,057	1	0,151	0,570	0,264	1,229
ФВ ЛШ	-0,058	0,010	32,494	1	0,000	0,943	0,925	0,963
КДР ЛШ	-0,020	0,025	0,695	1	0,404	0,980	0,934	1,028
КСР ЛШ	0,016	0,018	0,762	1	0,383	1,016	0,981	1,052
КДО ЛШ	0,002	0,001	3,232	1	0,072	1,002	1,000	1,003
ІКДО ЛШ	0,004	0,002	4,251	1	0,039	1,004	1,000	1,007
КСО ЛШ	0,003	0,001	9,710	1	0,002	1,003	1,001	1,005
ІКСО	0,007	0,002	11,264	1	0,001	1,007	1,003	1,011
УО	-0,009	0,005	3,112	1	0,078	0,991	0,980	1,001
ІУО	-0,018	0,011	2,795	1	0,095	0,982	0,962	1,003
Е/А	0,037	0,085	0,189	1	0,664	1,038	0,878	1,226
Е/Е	0,001	0,011	0,018	1	0,894	1,002	0,980	1,024
Е	-0,004	0,002	3,490	1	0,062	0,996	0,991	1,000
IVRT	-0,002	0,003	0,405	1	0,525	0,998	0,992	1,004
С Т ЛА	0,000	0,001	0,002	1	0,962	1,000	0,998	1,002
Ср. Т ЛА	0,001	0,008	0,018	1	0,892	1,001	0,985	1,017
ММЛШ	0,000	0,001	0,010	1	0,922	1,000	0,998	1,002
ІММЛШ	0,000	0,002	0,047	1	0,828	1,000	0,996	1,005
ХС	-0,011	0,056	0,036	1	0,849	0,989	0,886	1,105
Глюкоза	0,002	0,033	0,004	1	0,951	1,002	0,940	1,068
Билирубин	0,014	0,010	2,167	1	0,141	1,014	0,995	1,033
Креатинин	0,005	0,003	3,262	1	0,071	1,005	1,000	1,011

Продовження таблиці В.7.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Моч. Кисл.	0,001	0,001	7,264	1	0,007	1,001	1,000	1,002
ШКФ	-0,008	0,004	3,592	1	0,058	0,992	0,983	1,000
АЛТ	-0,004	0,003	1,293	1	0,255	0,996	0,990	1,003
АСТ	-0,007	0,005	2,446	1	0,118	0,993	0,984	1,002
Лейкоцити	-0,038	0,046	0,687	1	0,407	0,963	0,880	1,053
Лімфоцити	0,002	0,006	0,164	1	0,686	1,002	0,991	1,014
Гемоглобін	-0,002	0,004	0,151	1	0,698	0,998	0,990	1,007
СРБ	0,033	0,018	3,364	1	0,067	1,033	0,998	1,070
тромбоцити	0,002	0,001	2,822	1	0,093	1,002	1,000	1,004

Таблиця В. 8.

Результати оцінки предикторів виживаності для жінок з ХСН та зниженою ФВ
ЛШі впродовж 36 місяців спостереження.

Змінна (коваріата)	B	SE	Wald	df	p- значення	Exp(B)	95,0% CI	
							Lower	Upper
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік	-0,021	0,017	1,626	1	0,202	0,979	0,947	1,012
ІМТ	0,760	0,278	7,463	1	0,006	2,137	1,239	3,686
СН трив.	0,000	0,003	0,008	1	0,929	1,000	0,994	1,007
ГБ	3,097	2,391	1,678	1	0,195	22,142	0,204	2,400
ГС	0,467	0,268	3,040	1	0,081	1,595	0,944	2,695
ХОЗЛ	0,094	0,272	0,118	1	0,731	1,098	0,644	1,873
ФП	-0,220	0,250	0,771	1	0,380	0,803	0,492	1,311
СТ	0,339	0,268	1,595	1	0,207	1,403	0,829	2,374
ФК СТ 3	0,269	0,261	1,059	1	0,304	1,309	0,784	2,184
НІНА ІІІ-ІV ФК	-0,062	0,294	0,045	1	0,832	0,940	0,529	1,670
ІМ	0,173	0,288	0,360	1	0,549	1,188	0,676	2,089
ЦД 2 типа	0,495	0,250	3,909	1	0,048	1,640	1,004	2,679
ЧСС	0,009	0,007	1,531	1	0,216	1,009	0,995	1,022
САТ	-0,005	0,005	1,059	1	0,303	0,995	0,987	1,004
ДАТ	-0,010	0,009	1,185	1	0,276	0,990	0,973	1,008
Товщ. стінки ПШ	-0,574	0,560	1,052	1	0,305	0,563	0,188	1,687
ПШ	-0,040	0,216	0,034	1	0,853	0,961	0,630	1,466
Розм. кор.аорти	0,076	0,391	0,038	1	0,845	1,079	0,502	2,323
ЛП	0,216	0,205	1,108	1	0,293	1,241	0,830	1,854
ПП	-0,081	0,184	0,194	1	0,659	0,922	0,642	1,323
МШП	-0,650	0,644	1,019	1	0,313	0,522	0,148	1,844
Стінка ЛШ	0,126	0,128	0,972	1	0,324	1,135	0,883	1,458
ФВ ЛШ	-0,061	0,017	13,180	1	0,000	0,941	0,910	0,972
КДР ЛШ	0,044	0,014	9,162	1	0,002	1,044	1,015	1,074

Продовження таблиці В.8.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
КСР ЛШ	0,346	0,138	6,304	1	0,012	1,413	1,079	1,850
КДО ЛШ	0,003	0,002	2,381	1	0,012	1,003	0,999	1,006
ІКДО ЛШ	0,002	0,003	0,267	1	0,605	1,002	0,996	1,008
КСО ЛШ	0,004	0,002	4,348	1	0,037	1,004	1,000	1,008
ІКСО	0,004	0,004	1,162	1	0,281	1,004	0,997	1,011
УО	-0,002	0,008	0,049	1	0,825	0,998	0,983	1,014
ІУО	-0,016	0,015	1,161	1	0,281	0,984	0,956	1,013
Е/А	0,194	0,241	0,649	1	0,421	1,214	0,757	1,948
Е/Е	0,029	0,030	0,936	1	0,333	1,029	0,971	1,092
Е	-0,007	0,005	1,707	1	0,191	0,993	0,983	1,003
IVRT	-0,007	0,007	1,059	1	0,303	0,993	0,980	1,006
С Т ЛА	-0,008	0,010	0,660	1	0,417	0,992	0,972	1,012
Ср. Т ЛА	0,027	0,018	2,326	1	0,127	1,027	0,992	1,064
ММЛШ	0,001	0,000	3,170	1	0,075	1,001	1,000	1,001
ІММЛШ	-0,003	0,004	0,777	1	0,378	0,997	0,989	1,004
ХС	-0,072	0,078	0,855	1	0,355	0,931	0,799	1,084
Глюкоза	0,171	0,054	9,995	1	0,002	1,186	1,067	1,319
Билирубин	-0,005	0,010	0,290	1	0,590	0,995	0,976	1,014
Креатинин	-0,003	0,006	0,184	1	0,668	0,997	0,986	1,009
Моч. Кисл.	0,000	0,001	0,029	1	0,865	1,000	0,998	1,002
ШКФ	0,002	0,008	0,051	1	0,821	1,002	0,986	1,018
АЛТ	-0,010	0,009	1,092	1	0,296	0,991	0,973	1,008
АСТ	-0,010	0,011	0,787	1	0,375	0,990	0,970	1,012
Лейкоцити	-0,010	0,075	0,017	1	0,896	0,990	0,855	1,147
Лімфоцити	-0,007	0,013	0,284	1	0,594	0,993	0,968	1,019
Гемоглобин	-0,003	0,004	0,481	1	0,488	0,997	0,990	1,005
СРБ	0,002	0,015	0,011	1	0,916	1,002	0,972	1,032
тромбоцити	0,000	0,002	0,003	1	0,959	1,000	0,996	1,004

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного
військово-медичного клінічного центру
«Головний військовий клінічний госпіталь»
генерал-майор медичної служби
Казмічук Анатолій Петрович



10.01.2018 р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Філатова О.Л

3. Джерело інформації.

Стаття – Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., Ткач Н.А. 12 місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від статі. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 86 – 89.

Де впроваджено: кардіологічне відділення військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»

5. Термін впровадження:

квітень 2017 р. – січень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 107 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: зменшення частоти випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на 12%.

Відповідальний за впровадження,
т.в.о. начальника клініки кардіології
полковник медичної служби

Левшова З.В.

10.01.2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Київської обласної
клінічної лікарні

д.мед.н., проф. Анкін М.Л

«» «» 2018р


Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Філатова О.Л

3. Джерело інформації.

Стаття – Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., Ткач Н.А. 12 місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від статі. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 86 – 89.

5. Термін впровадження:

квітень 2017 р. – січень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 107 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: зменшення частоти випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШІ на 10%.

Відповідальний за впровадження,
заступник головного лікаря з медичної частини

 Заводій Л.Д.

10.01.2018 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.мед.н. проф. Корнацький В.М.



« 10 » 01 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Філатова О.Л

3. Джерело інформації.

Стаття – Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., Ткач Н.А. 12 місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від статі. Український кардіологічний журнал. 2017. №4. С. 86 – 89.

Де впроваджено: відділення серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

5. Термін впровадження:

квітень 2017 р. – січень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 100 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: зменшення частоти випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на 11%.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділом серцевої недостатності
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»

« 10 » 01 2018 р.

к.м.н. Паращенко Л.П

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.м.н., проф. Корнацький В.М.



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Філатова О.Л

3. Джерело інформації.

Стаття – Воронков Л.Г., Філатова О.Л., Ляшенко А.В., Паращенко Л.П., Ткач Н.А. 12 місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від статі. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 86 – 89.

Де впроваджено: консультативна поліклініка ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска»

5. Термін впровадження:

квітень 2017 р. – січень 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 107 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: зменшення частоти випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на 12%.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

« 10 » 01 2018 р.

к.м.н. Циж О.В.