

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+615.22

Вживання упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, А.В. Ляшенко, Л.П. Парашенюк, Н.А Ткач

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *хронічна серцева недостатність, вживання, предиктори, стаття*

Серцева недостатність (СН) дотепер лишається одним із найбільш прогностично несприятливих патологічних станів і є однією з провідних причин смертності, госпіталізації та стійкої втрати працездатності [1, 5, 13, 15, 18, 20]. Для поліпшення цієї ситуації необхідне вдосконалення диспансерного нагляду та прогнозування перебігу хвороби, від чого можуть залежати інтенсивність спостереження, тактика та, певною мірою, акценти стратегії лікування. Із накопиченням наукових даних дедалі зростає інтерес до гендерних аспектів хронічної серцевої недостатності (ХСН), що зокрема стосується питань клінічного прогнозу чоловічої і жіночої когорт та можливих відмінностей чинників, які впливають на клінічний прогноз ХСН у гендерному аспекті [2, 3, 4, 16, 17]. Із зазначених міркувань з'ясування предикторів вживання хворих з ХСН з урахуванням статі пацієнтів вбачається актуальним.

Мета роботи – порівняти показники вживання протягом 12 місяців та їх клінічні предиктори в чоловіків та жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 356 пацієнтів з ХСН (II–IV функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, у яких фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ста-

новила < 40 %. Вік хворих – від 18 до 75 років, серед них було 259 чоловіків та 97 жінок. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» у 2010–2013 рр. з подальшим спостереженням в амбулаторній групі. За початкову точку спостереження брали дату першого загальноклінічного обстеження. У 88 % пацієнтів виявлено супутню артеріальну гіпертензію. У 241 (68 %) хворого реєстрували постійну форму фібриляції передсердь, у 111 (31 %) – інфаркт міокарда в анамнезі, у 48 (13 %) – мозковий інсульт, у 111 (31 %) – цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, у 82 (23 %) – хронічне обструктивне захворювання легень, у 72 (20 %) – анемію 1-го ступеня.

У дослідженні не брали участі хворі з вадами клапанів, запальними ураженнями серця, гострою формою ішемічної хвороби серця, інсультом або транзиторною ішемічною атакою давністю менше ніж 6 місяців, онкологічними, ендокринними (зокрема інсулінозалежним ЦД), хронічними інфекційними хворобами, а також нефрологічними захворюваннями (хронічним пієлонефритом, хронічним гломерулонефритом, амілоїдозом нирок).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування СН Європейського това-

риства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [11].

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів передбачали: ехокардіографію за стандартною методикою [10], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [11], які виконували на базі біохімічної лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Усім хворим проводили лікування згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів [11], яке передбачало застосування діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та інших препаратів.

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Excel, Statistica, StatSoft. Дослідження терміну виживання здійснювали за методом Каплана – Мейєра [8, 9]. Виживання в групах порівнювали за F-критерієм Кокса.

Незалежні чинники, що впливають на виживання хворих, визначали за допомогою множинної логістичної регресії. При цьому обчислення здійснювали за групами чинників, сформованими згідно з методами клініко-інструментального дослідження хворих. Незалежні предиктори виживання визначали в кожній окремо сформованій моделі (відповідно до значень χ^2 і $P < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Аналіз виживання хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ показав, що кумулятивне виживання на кінець 12-го місяця становило 91 та 92 % для чоловіків та жінок відповідно. Згідно з отриманими результатами різниця статистично не значуща ($P=0,594$). Графік кумулятивного виживання наведено на *рисунку*.

За допомогою регресії Кокса (уніваріантний аналіз) проведено пошук предикторів виживання упродовж 12 міс для чоловіків та жінок. При аналізі чинників, пов'язаних із несприятливим прогнозом, виявлено істотні відмінності між чоловіками та жінками. Так, для чоловіків предикторами виживання протягом 12 міс були: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка (ПШ), ФВ ЛШ, кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та кінцевосистолічний об'єм (КСО) ЛШ, індекси КСО та КДО ЛШ, ударний об'єм (УО) ЛШ, середній артеріальний тиск (АТ) у легеневій артерії (ЛА), рівень креатиніну крові,

Таблиця 1

Предиктори виживання впродовж 12 місяців для чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Показник	P	ВШ	β	95,0 % ДІ для ВШ
Стенокардія	0,050	2,382	0,868	1,001–5,666
Товщина стінки ПШ	0,003	3,409	1,227	1,519–7,650
ФВ ЛШ	0,000	0,864	-0,146	0,816–0,914
КДО ЛШ	0,014	1,004	0,004	1,001–1,008
Індекс КДО ЛШ	0,003	1,010	0,010	1,004–1,017
КСО ЛШ	0,000	1,007	0,007	1,003–1,010
Індекс КСО ЛШ	0,000	1,014	0,014	1,007–1,021
Ударний об'єм ЛШ	0,041	0,971	-0,029	0,944–0,999
Середній АТ у ЛА	0,002	1,072	0,07	1,026–1,121
Загальний холестерин	0,048	0,699	0,357	0,491–0,997
Креатинін	0,014	1,016	0,016	1,003–1,029
ШКФ	0,007	0,965	-0,035	0,941–0,990

рівень загального холестерину крові та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Найбільш значущими були: товщина стінки ПШ, наявність стенокардії в діагнозі, КДО ЛШ, КСО ЛШ (*табл. 1*).

Статистично значущого зв'язку між виживанням хворих упродовж 12 міс та такими чинниками, як вік, тривалість симптомів СН, наявність в анамнезі інфаркту міокарда, фібриляції передсердь, індекс маси тіла, товщина стінок ЛШ, рівень глюкози, рівень сечової кислоти, не виявлено. Наявність хронічного обструктивного захворювання легень або ЦД 2-го типу також не мала статистично значущого впливу на виживання чоловіків упродовж 12 міс.

Встановлено, що у жінок предикторами виживання протягом 12 міс були лише ФВ ЛШ, КДО та КСО ЛШ, рівень білірубину крові. Найбільш значущими предикторами виявилися рівень білірубину та КСР ЛШ. Інші чинники ста-

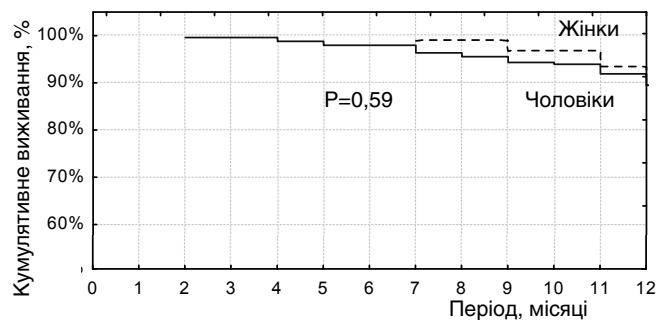


Рисунок. Криві виживання впродовж 12 місяців пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Таблиця 2

Предиктори виживання впродовж 12 місяців для жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Показник	R	ВШ	β	95,0 % ДІ для ВШ
ФВ ЛШ	0,030	0,843	-0,17	0,723-0,983
КДР ЛШ	0,005	1,431	0,042	1,013-1,074
КСР ЛШ	0,002	2,127	0,075	0,924-1,024
Білірубін	0,039	6,612	1,889	1,104-39,597

Примітка. КДР – кінцеводіастолічний розмір; КСР – кінцево-сistolічний розмір.

тистично значущого впливу на виживання впродовж 12 міс не мали.

Починаючи з Фремінгемського дослідження, в літературі панує думка щодо кращого довготермінового виживання у жінок, що страждають на ХСН порівняно з чоловіками [2, 4, 6, 7, 13, 15]. Утім, аналіз більшості відповідних досліджень показує, що зазначені дані отримані, головним чином, при обстеженні загальної популяції пацієнтів із 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 [14]. Факт домінування саме жіночої когорти серед пацієнтів із СН та збереженою ФВ ЛШ добре відомий [12, 19].

Головним результатом виконаної нами роботи вбачається встановлення того факту, що довготерміновий, принаймні однорічний, прогноз виживання не відрізняється у чоловіків та жінок, які страждають на ХСН та мають ФВ ЛШ < 40 %. Відхід від уявлення щодо більш сприятливого клінічного перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у жінок вбачається важливим, насамперед з міркувань вдосконалення стратегії ведення цієї категорії пацієнтів в умовах практичного диспансерного спостереження. З тих самих практичних міркувань видається доцільним й накопичення знань щодо предикторів несприятливого перебігу ХСН залежно від статі. Наші дані показують, що спектр предикторів однорічного виживання в чоловіків є набагато ширшим, ніж у жінок. Хоча причини такої відмінності вимагають додаткового аналізу, використання отриманих даних у стратегії диспансерного ведення пацієнтів з ХСН різної статі може становити певну перспективу. У цьому сенсі важливим видається здійснення наступного етапу роботи, а саме визначення шляхом покрокового регресійного аналізу клініч-

них значень (cut off) відповідних показників, які демонструють найбільшу інформативність щодо прогнозу виживання у пацієнтів з ХСН чоловічої та жіночої когорт.

Висновки

1. Виживання чоловіків та жінок з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 12 місяців було високим (91 та 92 % відповідно) і статистично значущо не розрізнялося.

2. За результатами побудови уніваріантної моделі Кокса, предикторами виживання впродовж 12 місяців спостереження у чоловіків є: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка, кінцеводіастолічний та кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка, індекси кінцеводіастолічного та кінцевосistolічного об'ємів лівого шлуночка, ударний об'єм лівого шлуночка, середній артеріальний тиск у легеневій артерії, рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

3. За даними регресійного аналізу за Коксом (уніваріантна модель) предикторами виживання впродовж 12 місяців у жінок є: фракція викиду лівого шлуночка, кінцеводіастолічний та кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка, рівень білірубину крові.

4. Отримані результати можуть бути використані з метою оптимізації диспансерного спостереження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.В.; збір клінічного матеріалу – Л.П.; проведення ехокардіографічного дослідження – А.Л., Н.Т.; формування бази даних, статистичне опрацювання даних, написання статті – О.Ф.; редагування тексту – Л.В., А.Л.

Література

1. 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.
2. Александер К., Клабник К., Мурин Я. Хронічна серцева недостатність у жінок // Ліки України – 2013. – № 7 – С. 80–83.
3. Барна О.М. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца // Кардиология – 2009. – № 274. – С. 84–89.
4. 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. – № 4. – С. 13–18.

5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium medicum.* – 2002. – № 3. – С. 112–114.

6. Воронков Л.Г. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности // *Doctor.* – 2001. – № 4 (8). – С. 12–17.

7. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсбергу // *Нова медицина.* – 2005. – С. 12–13.

8. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / А. Петри. – М.: Геотар-Мед, 2003. – 143 с.

9. Реброва О.Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм Statistica. – М.: Медіф Сфера, 2002. – 305 с.

10. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко, М.И. Лутай, Л.Г. Воронков. и др. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.

11. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Морион, 2016. – 192 с.

12. Brutsaert D.L. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart // *Progress in cardiovascular Disease* – 1985. – Vol. 28. – P. 143.

13. 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. – N 36 (6). – P. 498–505.

14. 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. – Vol. 9. – P. 506–515.

15. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. The prognosis of heart failure in the general population The Rotterdam Study // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1318–1327.

16. 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) // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 156 (4). – P. 662–673.

17. Robertson M.R. Women and cardiovascular disease // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2318–2320.

18. Tarride J.E., Lim M., Des Meules M. A review of the cost of cardiovascular disease // *Can. J. Cardiology.* – 2009. – Vol. 25 (6). – P. 195–202.

19. Tsuchihashi-Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction // *Circulation.* – 2009. – N 73 (10). – P. 1893–1900.

20. Yeung D.F., Boom N.K., Guo H. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 // *Canadian Med. Assoc. J.* – 2012. – N 184 (14). – P. 765–773.

Надійшла 10.07.2017 р.

Выживаемость в течение 12 месяцев и ее предикторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола

Л.Г. Воронков, Е.Л. Филатова, А.В. Ляшенко, Л.П. Парашенюк, Н.А. Ткач

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – сравнить показатели выживаемости на протяжении 12 месяцев и их предикторы у мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 356 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 40 %. Методом Каплана – Мейера проводили анализ выживаемости у мужчин и женщин на протяжении 12 мес, затем при помощи множественной логистической регрессии анализировали независимые факторы, влияющие на сроки выживания в зависимости от пола.

Результаты. Анализ выживаемости больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ показал, что кумулятивная выживаемость у мужчин и женщин в течение 12 месяцев составила соответственно 91 и 92 %. Кривые 12-месячной выживаемости статистически значимо не различались. При анализе факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, были обнаружены различия в группах мужчин и женщин с ХСН. Так, у мужчин предикторами выживаемости на протяжении 12 мес стали: наличие в диагнозе стенокардии напряжения, толщина стенки правого желудочка, ФВ ЛЖ, конечнодиастолический объем (КДО) ЛЖ, конечносистолический объем (КСО) ЛЖ, индексы КДО и КСО ЛЖ, ударный объем ЛЖ, среднее артериальное давление в легочной артерии, уровень креатинина крови, уровень общего холестерина крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации. У женщин таковыми были ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, уровень билирубина крови.

Выводы. Выживаемость на протяжении 12 мес у мужчин и женщин с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ была высокой (91 и 92 % соответственно) и статистически значимо не различалась. Предикторы летального исхода в течение 12 мес у мужчин и женщин в значительной мере различаются, причем их число существенно выше у мужчин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, выживаемость, предикторы, пол.

Twelve-months survival and its predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction in relation to gender

L.G. Voronkov, O L. Filatova, A.V. Lyashenko, L.P. Parashchenyuk, N.A. Tkach

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to compare 12-months survival and its predictors in men and women with chronic heart failure (CHF) and reduce left ventricular ejection fraction (LVEF).

Material and methods. 356 CHF patients with LVEF were examined. The 12-months survival by Kaplan – Meier method was calculated. Predictors of survival were calculated by Cox regression (univariate) model.

Results. Cumulative survival among men and women for 12 month were 91 % and 92 %, respectively (H=0.59). Predictors of survival in men were: the presence of angina pectoris, right ventricular wall thickness, LVEF, left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV), LVEDV index, LVESV index, stroke volume, pulmonary artery average pressure, creatinine level, total cholesterol, estimated glomerular filtration rate. Predictors of 12-months survival in women were: LVEF, LVEDV, LVESV, and total bilirubin level.

Conclusions. Twelve-months survival in men and women with CHF and LVEF were similar. Predictors of 12-months survival in men and women are considerably different, the number of predictors being substantially more in men.

Key words: chronic heart failure, survival, predictors, gender.