

УДК 616.12-008.46-036.12-037+616.124.2
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.3342>

Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська, С.В. Федьків,
Т.І. Гавриленко, В.І. Коваль

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – визначити прогностичні фактори розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті та госпіталізації) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 35\%$ при довгостроковому спостереженні.

Матеріали і методи. Обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН, віком 18–75 років, II–IV функціональних класів за NYHA, з ФВЛШ $\leq 35\%$. За допомогою множинної логістичної регресії за методом Кокса аналізували незалежні фактори, що впливають на довгостроковий прогноз пацієнтів із ХСН.

Результати та обговорення. За період спостереження із 120 обстежуваних 61 пацієнт досяг комбінованої критичної точки (ККТ). В уніваріантній регресійній моделі предикторами досягнення ККТ виявилися функціональний клас за NYHA, втрата маси тіла за останні 6 місяців $\geq 6\%$, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, наявність у пацієнта інфаркту міокарда в анамнезі та стенокардії, анемія, кількість госпіталізацій за останній рік та параметри, що відображають функціональний стан пацієнта (дистанція 6-хвилинної ходьби, кількість розгинань нижньої кінцівки). Ризик розвитку ККТ статистично значуще вищий у пацієнтів із меншими значеннями індексу маси тіла, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, стегна, товщини шкірно-жирової складки над біцепсом і трицепсом, розрахункової частки жирової маси тіла. Предикторами досягнення ККТ є вищі рівні сечової кислоти і С-реактивного білка. Ехокардіографічними предикторами настання ККТ виявилися ФВЛШ, розмір лівого передсердя, показник TAPSE, а також його співвідношення до систолічного тиску в легеневій артерії, індекс кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку. Також ризик досягнення ККТ є більшим при менших значеннях показника потокозалежної вазодилатації плечової артерії (ПЗВД ПА). Незалежними предикторами настання ККТ виявилися окружність плеча ненапруженої руки, рівень С-реактивного білка у крові і показник ПЗВД ПА. При аналізі показників у 77 пацієнтів, яким була проведена денситометрія, виявлено, що на досягнення ККТ впливають показник E/E' , індекс м'язової тканини кінцівок, індекс жирової маси і відношення жирової маси до зросту. При мультivarіантному аналізі з урахуванням показників денситометрії незалежними предикторами настання ККТ виявилися розмір лівого передсердя, індекс м'язової маси кінцівок, показник ПЗВД ПА і наявність інфаркту міокарда в анамнезі.

Висновки. Незалежними предикторами досягнення ККТ пацієнтами з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, потокозалежної вазодилататорної відповіді, вищі рівні С-реактивного білка, розміри лівого передсердя.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, втрата маси тіла, кахектичний процес.

Войцеховська Катерина Віталіївна,
аспірант відділу серцевої недостатності
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: e_voitsekhovskaya@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2019 р.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є глобальною проблемою охорони здоров'я: на неї страждає близько 26 млн людей у всьому світі [24]. Попри успіхи медикаментозної терапії, прогноз при цьому захворюванні залишається вкрай несприятливим [13]. Смертність хворих із ХСН у 4–8 разів вища, ніж у загальній популяції осіб того ж віку. Середня 5-річна смертність становить 65 % для чоловіків і 47 % для жінок [24], серед хворих з тяжкими стадіями ХСН смертність за один рік сягає 50 % [6]. Вивчення предикторів виживання хворих з ХСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) становить великий інтерес для дослідників, який визначається необхідністю розроблення заходів спрямованого впливу на конкретні ланки патогенезу ХСН, а також для вдосконалення критеріїв індивідуального прогнозування клінічного перебігу цього синдрому в таких пацієнтів. Прогресування серцевої недостатності (СН) супроводжується зміною компонентного складу тіла, а саме – зниженням маси скелетних м'язів і їх структурно-функціональними порушеннями, зменшенням жирової маси [18]. Проведені раніше дослідження демонстрували зв'язок втрати маси тіла з виживанням пацієнтів із ХСН [23], проте в кожному з них було використано обмежену кількість параметрів, що характеризують зазначений феномен. З огляду на це актуальним для клініцистів є вивчення особливостей перебігу ХСН зі зниженою ФВЛШ, пошук клінічних, антропометричних, лабораторних, гемодинамічних і рентгенологічних прогностичних факторів.

Мета роботи – визначити прогностичні фактори розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті та госпіталізації) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 35 % при довгостроковому спостереженні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів із ХСН (97 чоловіків, 23 жінки), віком 18–75 років (у середньому $(60,95 \pm 0,86)$ року), II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з ФВЛШ ≤ 35 % (у середньому $(26,76 \pm 0,59)$ %), які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2014 до 2019 р. Серед досліджуваних переважали чоловіки – 80,8 % ($n=97$). Етіологічним фактором розвитку ХСН були ішемічна хвороба серця ($n=104$) або дилатаційна кардіоміопатія ($n=15$). Супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі мали 102 досліджу-

ваних, цукровий діабет – 34 пацієнти. Більше половини (57,5 %) пацієнтів мали постійну або персистентну форму фібриляції передсердь. Інфаркт міокарда в анамнезі мали 49 осіб.

У дослідження не залучали хворих віком понад 75 років, з навмисною втратою маси тіла, набутими і природженими вадами серця, захворюваннями шлунково-кишкового тракту в стадії загострення, які обмежують можливість прийому їжі або характеризуються синдромом мальабсорбції, гіпо- та гіпертиреозом, інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 3 місяців, запальними та рестриктивними ураженнями серця, інсулінозалежним цукровим діабетом, хронічним легневим серцем, хронічною нирковою недостатністю V стадії, термінальною стадією печінкової недостатності, бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень у стадії загострення, онкологічними та інфекційними захворюваннями.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження, спеціальних інструментальних і лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів і відповідними рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 21]. Пацієнтів залучали в дослідження у стані клінічної компенсації. Протокол дослідження був схвалений етичним комітетом ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. У всіх учасників було отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Протокол обов'язкового обстеження передбачав електрокардіографію, ехокардіографію за стандартною методикою [3], рутинні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI [27], оцінювання якості життя за допомогою опитувальника MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), оцінювання рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка [2, 10], оцінювання психологічного статусу за шкалою депресії Бека [14] і оцінювання втомлюваності після фізичних навантажень за шкалою DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale) [29]. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, вимірювання товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) у чотирьох точках за допомогою каліметра, розрахунок відсотка жирової тканини з використанням формули Durnin – Womersley [8], вимірювання окружностей плеча ненапруженої та напруженої руки, талії і стегна. Функцію вазодилатації ендотелію

(потокозалежної вазодилатації – ПЗВД) оцінювали ультрасонографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією [5]. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту з 6-хвилинною ходьбою і стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки [12], за результатами якого оцінювали витримку чотиригодового м'яза стегна. Оцінка компонентного складу тіла проводилася за допомогою подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії з використанням DXA (Hologic, Discovery Wi (S/N 85811) version 13.3); дослідження було проведено 77 пацієнтам. Для об'єктивної оцінки кількості жирової і нежирової м'якої тканини вимірювання були скориговані відносно зросту пацієнта. Також були використані індекси жирової маси і м'язової маси кінцівок, мінеральна щільність кісткової тканини.

Лікування пацієнтів здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 21], що передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів (95,8 %), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів (69,2 %), а також антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (93,3 %).

Для оцінки виживання стан хворих оцінювали методом опитування по телефону.

Статистичне опрацювання інформації здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics (версія 23.0). З метою пошуку предикторів виживання застосовано уніваріантний аналіз з використанням регресії Кокса з визначенням відношення ризиків, 95 % довірчого інтервалу і статистичної значущості. На наступному етапі нашої роботи статистично значущі предиктори виживання ($p < 0,05$) послідовно вводили в модель мультіваріантної регресії Кокса. З багатовимірної моделі вилучали чинники, які при парній кореляції давали високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,7$). Якість багатовимірної логістичної регресії визначали на підставі методу часткової правдоподібності (partial likelihood). Для визначення міри статистичного зв'язку між двома змінними використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена для змінних, які не підкоряються закону Гаусса, і коефіцієнт Пірсона для змінних, які підкоряються закону нормального розподілу. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Дату залучення пацієнта в дослідження вважали початком спостереження. Кінцева точка була комбінованою і визначалася як час до першої госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН або смерті. Максимальний період спостереження становив 48 місяців, середній час до настання комбінованої критичної точки (ККТ) – 9,08 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ

За період спостереження зі 120 обстежуваних 61 пацієнт досяг ККТ. Пацієнти цієї групи статистично значуще не відрізнялися від групи хворих, які не досягли ККТ, за віком, етіологічним фактором СН, наявністю цукрового діабету, фібриляції передсердь, тривалості СН, структурою лікування (а саме – прийомом β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів і діуретиків). Водночас у групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III–IV ФК за NYHA ($p < 0,001$), зі втратою маси тіла ≥ 6 % за останні 6 місяців ($p < 0,001$), анемією ($p = 0,001$). У цій групі відзначалися нижчі рівні систолічного ($p = 0,01$) і діастолічного артеріального тиску ($p = 0,05$), індексу маси тіла (ІМТ) ($p = 0,013$), окружностей плеча напруженої ($p = 0,001$) і ненапруженої ($p = 0,001$) руки, стегна ($p = 0,015$), товщини ШЖС над біцепсом ($p = 0,047$), трицепсом ($p = 0,002$) і в паховій ділянці ($p = 0,005$), а також розрахованої частки жирової маси тіла ($p = 0,004$). Дані лабораторних досліджень свідчать про нижчі рівні гемоглобіну ($p = 0,029$), відносної кількості лімфоцитів ($p = 0,015$), загального холестерину ($p = 0,008$), альбуміну ($p = 0,026$), а також про вищі рівні інтерлейкіну-6 ($p = 0,050$) у цій групі пацієнтів.

Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив у групі пацієнтів, які досягли ККТ, статистично значуще нижчі величини ФВЛШ ($p = 0,036$), більші показники індекс КДО ЛШ ($p = 0,005$) та індекс КСО ЛШ ($p = 0,005$), відношення систолічної екскурсії трикуспідального кільця (TAPSE) до систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) – TAPSE/СТЛА ($p = 0,030$), вищий рівень СТЛА ($p = 0,030$). Також у цих пацієнтів виявлено нижчі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходьби і кількість розгинань нижньої кінцівки у стандартизованій пробі, більша сума балів за шкалою DEFS). Показник індексу м'язової маси кінцівок наближався до статистично значущої різниці ($p = 0,054$) у бік менших його значень у групі пацієнтів, які досягли ККТ.

При побудові регресійної моделі Кокса було проаналізовано 94 клініко-інструментальних параметри. В уніваріантній регресійній моделі предикторами досягнення ККТ виявилися ФК за NYHA, втрата ≥ 6 % маси тіла за останні 6 місяців, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, наявність у пацієнта інфаркту міокарда в анамнезі та стенокардії, анемія, кількість госпіталізацій за останній рік та параметри, що відображають функціональний стан пацієнта (дистанція 6-хвилинної ходьби, кількість розгинань нижньої кінцівки). Ризик

Таблиця 1

Клінічні та функціональні предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців	1,195	0,276	18,690	1	3,304	1,922	5,680	<0,001
CAT, мм рт. ст.	-0,027	0,012	4,696	1	0,974	0,951	0,997	0,030
ДАТ, мм рт. ст.	-0,048	0,017	8,587	1	0,953	0,922	0,984	0,003
Стенокардія	0,723	0,261	7,663	1	2,061	1,235	3,439	0,006
ФК за NYHA	0,842	0,209	16,198	1	2,322	1,540	3,499	<0,001
Анемія	1,073	0,283	14,348	1	2,923	1,678	5,091	0,001
ІМ в анамнезі	0,761	0,260	8,571	1	2,139	1,286	3,560	0,003
Кількість госпіталізацій за останній рік	0,287	0,099	8,431	1	1,332	1,098	1,616	0,004
Результати тесту з 6-хвилинною ходьбою	-0,005	0,002	7,049	1	0,995	0,991	0,999	0,008
Результати тесту з розгинанням нижньої кінцівки	-0,048	0,020	5,956	1	0,953	0,917	0,991	0,015
Сума балів якості життя за анкету MLHFQ	0,030	0,009	11,741	1	1,030	1,013	1,048	0,001
Сумма балів за анкету університету Дюка	-0,027	0,011	6,259	1	0,973	0,953	0,994	0,012
Сумма балів за шкалою DEFS	0,032	0,013	6,205	1	1,032	1,007	1,058	0,013

CAT – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІМ – інфаркт міокарда.

настання ККТ також був вищим при меншій сумі балів за анкету Університету Дюка, а також більшій сумі балів за опитувальником MLHFQ і за шкалою DEFS (табл. 1).

При аналізі антропометричних показників виявлено, що ризик розвитку ККТ статистично значуще вищий при нижчих значеннях ІМТ, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, стегна, товщини ШЖС над біцепсом і трицепсом, розрахункової частки жирової маси тіла (табл. 2).

При аналізі лабораторних показників встановлено, що предикторами досягнення ККТ є нижчі рівні еритроцитів, гемоглобіну, натрію, відносною кількості лімфоцитів, холестерину, а також вищі рівні сечової кислоти і С-реактивного білка (С-РБ). Ехокардіографічними предикторами настання ККТ виявилися ФВЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП), показник TAPSE, а також його відношення до СТА, індекс кінцеводіастолічного об'єму (ІКДО) лівого шлуночка (ЛШ). Також ризик досягнення ККТ більший при нижчих зна-

ченнях потокозалежної вазодилаторної відповіді (табл. 3).

За даними покрового мультіваріантного аналізу, предикторами настання ККТ виявилися окружність плеча ненапруженої руки, рівень С-РБ у крові і показник потокозалежної вазодилаторної відповіді плечової артерії (табл. 4).

На наступному етапі нашої роботи було проведено аналіз тих само показників у 77 пацієнтів, доповнений параметрами денситометрії. Варто відзначити, що крім зазначених вище предикторів, на досягнення ККТ впливають показник E/E' , індекс м'язової тканини кінцівок, індекс жирової маси і відношення жирової маси тіла до зросту (табл. 5).

При мультіваріантному аналізі з урахуванням показників денситометрії незалежними предикторами настання ККТ виявилися розмір лівого передсердя, індекс м'язової маси кінцівок, показник потокозалежної вазодилаторної відповіді та наявність інфаркту міокарда в анамнезі (табл. 6).

Таблиця 2

Антропометричні предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
ІМТ, кг/м ²	-0,071	0,027	6,966	1	0,931	0,884	0,982	0,008
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,126	0,034	13,518	1	0,882	0,825	0,943	<0,001
Окружність плеча напруженої руки	-0,121	0,031	15,406	1	0,886	0,834	0,941	<0,001
Різниця між окружностями напруженої та ненапруженої руки	-0,230	0,107	4,627	1	0,795	0,645	0,980	0,031
Окружність стегна	-0,085	0,024	12,027	1	0,919	0,876	0,964	0,001
Товщина ШЖС над біцепсом	-0,060	0,029	4,416	1	0,942	0,890	0,996	0,036
Товщина ШЖС над трицепсом	-0,056	0,018	10,062	1	0,945	0,913	0,979	0,002
% ЖМТ за формулою	-0,031	0,014	4,687	1	0,970	0,943	0,997	0,030

ЖМТ – жирова маса тіла.

Таблиця 3

Лабораторні та інструментальні предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Еритроцити	-0,495	0,202	6,026	1	0,610	0,411	0,905	0,014
Гемоглобін	-0,019	0,008	6,052	1	0,981	0,966	0,996	0,014
Гематокрит	-5,759	2,229	6,674	1	0,003	0,001	0,249	0,010
Лімфоцити %	-0,040	0,017	5,642	1	0,961	0,930	0,993	0,018
Натрій	-0,103	0,041	6,164	1	0,902	0,832	0,979	0,013
Сечова кислота	0,003	0,001	7,045	1	1,003	1,001	1,004	0,008
Холестерин	-0,275	0,127	4,658	1	0,760	0,592	0,975	0,031
С-РБ	0,078	0,026	8,702	1	1,081	1,026	1,138	0,003
ПЗВД	-0,141	0,041	11,667	1	0,868	0,800	0,941	0,001
Розмір ЛП	0,480	0,210	5,209	1	1,616	1,070	2,441	0,022
TAPSE	-0,068	0,032	4,583	1	0,934	0,877	0,994	0,032
TAPSE/СТЛА	-3,776	1,492	6,403	1	0,023	0,001	0,427	0,011
ТЗСЛШ	-1,319	0,665	3,929	1	0,267	0,073	0,985	0,047
ФВЛШ	-0,043	0,020	4,554	1	0,958	0,921	0,996	0,033
ІКДО ЛШ	0,009	0,004	5,068	1	1,009	1,001	1,017	0,024
СТЛА	0,042	0,014	8,845	1	1,043	1,015	1,073	0,003

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка.

Таблиця 4

Предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами мультivarіантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,126	0,034	13,518	1	0,882	0,825	0,943	<0,001
С-РБ	0,078	0,026	8,702	1	1,081	1,026	1,138	0,003
ПЗВД	-0,141	0,041	11,667	1	0,868	0,800	0,941	0,001

Таблиця 5

Предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
E/E'	0,065	0,028	5,262	1	1,067	1,010	1,129	0,022
ЖМТ/зріст	-0,006	0,003	4,758	1	0,994	0,989	0,999	0,029
Індекс жирової тканини	-0,092	0,046	4,057	1	0,912	0,834	0,998	0,044
Індекс м'язової маси кінцівок	-0,280	0,124	5,117	1	0,756	0,593	0,963	0,024

E/E' – відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана за даними тканинної доплерографії.

Таблиця 6

Предиктори досягнення комбінованої критичної точки (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВЛШ $\leq 35\%$ за результатами мультivarіантного регресійного аналізу за методом Кокса з урахуванням показників денситометрії

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	df	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
ІМ в анамнезі	0,667	0,311	4,596	1	1,947	1,059	3,581	0,032
ПЗВД	-0,135	0,056	5,850	1	0,874	0,783	0,975	0,016
Розмір ЛП	0,731	0,242	9,164	1	2,078	1,294	3,337	0,002
Індекс м'язової маси кінцівок	-0,361	0,142	6,436	1	0,697	0,527	0,921	0,011

ОБГОВОРЕННЯ

У нашому дослідженні виявлено такі клінічно значущі предиктори настання ККТ у пацієнтів з ХСН та ФВЛШ $\leq 35\%$, як втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, ФК за NYHA, наявність анемії, стенокардії, інфаркту міокарда в анамнезі, кількість госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні систолічного і діастолічного артеріального

тиску. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які показали, що втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців асоціюється з менш сприятливим прогнозом у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВЛШ [20]. Саме цей критерій Європейське товариство кардіологів рекомендує розглядати як ознаку кахексії [21], а точніше кахектичного процесу. Слід зазначити, що цей критерій має багато в чому суб'єктивний характер і

може бути неточним, оскільки не завжди можуть бути враховані зміни маси тіла, пов'язані з формуванням затримки рідини в пацієнтів.

Водночас параметрами, що об'єктивно відображають зменшення маси тіла в пацієнтів з ХСН і є пов'язаними з прогнозом, очевидно, можуть виступати такі антропометричні показники: окружність плеча, стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, розрахункова частка жирової маси тіла.

У результаті виконаного дослідження вдалося встановити роль низки показників, що також можуть прогнозувати настання ККТ у пацієнтів з ХСН, – це результати тесту з 6-хвилинною ходьбою та розгинанням нижньої кінцівки, сума балів за MLHFQ, шкалою DEFS, рівень холестерину, відносна кількість лімфоцитів, ФВЛШ, розмір лівого передсердя, показник TAPSE/СТЛА, ІКДО ЛШ. Серед зазначених показників TAPSE/СТЛА вказує на роль правошлуночкової дисфункції в розвитку несприятливих подій у таких пацієнтів. Відомо, що дисфункція правого шлуночка пов'язана з гіршим прогнозом при СН [4, 17].

Окрім зазначених вище показників, виявилось, що інформативністю щодо довгострокового прогнозу володіють показники імунного запалення (С-РБ), ендотеліальної дисфункції, гіперурикемія. Предиктивну роль зазначених факторів відображає тісний зв'язок слабо інтенсивного імунного запалення, оксидантного стресу (маркером якого є рівень сечової кислоти, що циркулює [22]) та ендотеліальна дисфункція, яка своєю чергою індукується зокрема оксидантним стресом [11]. У нашому дослідженні виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти в крові та показником потокозалежної вазодилаторної відповіді ($r=-0,207$; $p=0,025$). ЕД знижує вазодилаторну складову регуляції периферичного кровоплину, що сприяє активації ядерного фактора транскрипції κB (NF- κB), і в результаті – зниженню синтезу м'язового білка [28]. Непрямим підтвердженням зв'язку вищезазначених прозапальних і прооксидантних механізмів зі зниженням м'язової маси в пацієнтів із ХСН можуть слугувати виявлені кореляційні залежності між показником окружності плеча та рівнем інтерлейкіну-6 ($r=-0,246$; $p=0,019$) та між С-РБ і окружністю плеча ($r=-0,226$; $p=0,014$) і стегна ($r=-0,3084$ $p=0,001$).

Наше дослідження продемонструвало прогностичне значення певних показників денситометрії – індексу м'язової маси кінцівок, індексу жирової маси тіла та співвідношення жирової маси тіла до зросту, які є найбільш об'єктивними параметрами, що характеризують компонентний склад тіла [25]. Незалежний предиктор настання ККТ – індекс

м'язової маси кінцівок – вказує на переважну роль втрати м'язової маси у формуванні кахектичного стану. Непрямим підтвердженням клінічної ролі втрати м'язової маси пацієнтів з ХСН можуть бути отримані нами прямі статистично значущі кореляційні зв'язки між показником індексу м'язової маси кінцівок та тривалістю дистанції 6-хвилинної ходьби ($r=0,327$; $p=0,025$) і величиною індексу фізичної активності ($r=0,306$; $p=0,007$), а також асоціація з якістю їх життя за Міннесотським опитувальником ($r=-0,370$; $p=0,001$).

Відомо, що прозапальні цитокіни, які активуються при ХСН, стимулюють катаболічні процеси та апоптоз міоцитів скелетних м'язів [16]. Це відображає кореляційний зв'язок між індексом м'язової маси кінцівок та С-РБ ($r=-0,245$, $p=0,034$). Механізм втрати жирової маси при ХСН вивчено недостатньо. Відомо, що в цьому процесі беруть участь натрійуретичний пептид, цитокіни, катехоламіни. Встановлено, що натрійуретичні пептиди підвищують секрецію адипонектину, при цьому рівні в плазмі останнього зворотно корелюють з ІМТ та відсотком жирової маси [9]. Також відомо, що передсердний натрійуретичний пептид сприяє ліполізу жирової тканини [19] за допомогою активації гормонально-чутливої ліпази [26] і підвищує рівень вільних жирних кислот, що циркулюють і окиснення ліпідів [7]. У дослідженні С. Lavie та співавторів було продемонстровано, що жирова маса є сильним і незалежним предиктором виживання [15].

Дані нашої роботи вказують на доцільність більш поглибленого вивчення прогностичної ролі різних антропометричних параметрів у пацієнтів з ХСН.

ВИСНОВКИ

1. За даними уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса, клінічними предикторами настання комбінованої кінцевої точки в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ виявилися втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, функціональний клас за NYHA, наявність анемії, стенокардії, інфаркт міокарда в анамнезі, кількість госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску.

2. Ризик настання комбінованої кінцевої точки пов'язаний з нижчим індексом маси тіла і розрахованим відсотком жирової маси тіла, меншими окружностями плеча, стегна, показниками товщини шкірно-жирової складки над біцепсом, трицепсом, меншими показниками індексів м'язової маси кінцівок і жирової маси, а також співвідношенням жирової маси до зросту.

3. Ризик настання комбінованої кінцевої точки асоційований з нижчими показниками гемоглобіну, еритроцитів, відносною кількістю лімфоцитів, холестерину, натрію, і вищими рівнями С-реактивного білка і сечової кислоти. Ризик настання комбінованої кінцевої точки також вищий при більших розмірах лівого передсердя, показниках індексу кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка і систолічного тиску в легеневій артерії, менших показниках фракції викиду лівого шлуночка, показника TAPSE і відношення TAPSE до систолічного тиску в легеневій артерії.

4. Предикторами настання комбінованої кінцевої точки є показник потокозалежної вазодила-

таторної відповіді, результати тесту з 6-хвилинною ходьбою і з розгинанням нижньої кінцівки, суми балів за анкетами MLHFQ, Університету Дюка і DEFS.

5. За даними мультиваріантного регресійного аналізу за методом Кокса, предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, потокозалежної вазодилаторної відповіді, вищі рівні С-реактивного білка, розміри лівого передсердя.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.В.; збір матеріалу – К.В., В.К.; формування бази даних, статистичне опрацювання, написання статті – К.В.; координування клінічного дослідження – С.Ф.; редактування – Л.В., С.Ф., Т.Г.

Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Укр. кардіол журнал.– 2018.– № 3.– С. 11–59.
2. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 12–16.
3. Коваленко В.М., Іванів Ю.А. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / За ред. В.М. Коваленка та ін.– К., 2015.
4. Akintunde A.A. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria // Niger. Med. J.– 2017.– Vol. 58 (1).– P. 7–12. doi: 10.4103/0300-1652.218411.
5. Alem M.M. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic target // Int. J. Mol. Sci.– 2019.– Vol. 20.– P. 3198. doi:10.3390/ijms20133198.
6. Bytçi I., Bajraktari G. Mortality in heart failure patients // Anatol. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 15 (1).– P. 63–68. doi: 10.5152/akd.2014.5731.
7. Cannone V., Cabassi A., Volpi R. et al. Atrial Natriuretic Peptide: A Molecular Target of Novel Therapeutic Approaches to Cardio-Metabolic Disease // Int. J. Mol. Sci.– 2019.– Vol. 20 (13).– P. 3265. doi: 10.3390/ijms20133265.
8. Durnin J.V., G.A., Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness, measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years // Brit. J. Nutrition.– 1974.– Vol. 32.– P. 77–97. doi: 10.1079/BJN19740060.
9. Gariballa S., Alkaabi J., Yasin J. et al. Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss // BMC Endocr. Disord.– 2019.– Vol. 19.– P. 55. doi: 10.1186/s12902-019-0386-z.
10. Grodin J.L., Hammadah M., Fan Y. et al. Prognostic value of estimating functional capacity with the use of the duke activity status index in stable patients with chronic heart failure // J. Card. Fail.– 2015.– Vol. 21 (1).– P. 44–50. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.08.013.
11. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // Circ. J.– 2009.– Vol. 73 (3).– P. 411–418. doi: 10.1253/circj.cj-08-1102.
12. Hislop H., Avers D., Brown M. Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination.– 2013.– 9e 1st Edition.
13. Jones N.R., Hobbs F.R. et al. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature // BJGP Open.– 2017.– Vol. 1 (3).– P. bjgpopen17X101013. doi:10.3399/bjgpopen17X101013.
14. Lahlou-Laforet K., Ledru F., Niarra R. et al. Validity of Beck Depression Inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients // J. Affective Disorders.– 2015.– Vol. 184.– P. 256–260. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.056.
15. Lavie C., Milani R., Ventura H. Body Composition and Heart Failure Prevalence and Prognosis: Getting to the Fat of the Matter in the «Obesity Paradox» // Mayo Clin. Proc.– 2010.– Vol. 85 (7).– P. 605–608. doi: 10.4065/mcp.2010.0333.
16. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure // Heart Fail Rev.– 2017.– Vol. 22 (2).– P. 179–189. doi: 10.1007/s10741-016-9593-0.
17. Melenovsky V., Kotrc M., Borlaug B.A. et al. Relationships Between Right Ventricular Function, Body Composition, and Prognosis in Advanced Heart Failure // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62 (18).– P. 1660–1670. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.046.
18. Okoshi M., Romeiro F., Martinez P. et al. Cardiac cachexia and muscle wasting: definition, physiopathology, and clinical consequences // Research. Reports. Clin. Cardiology.– 2014.– Vol. 5.– P. 319–326. doi: 10.2147/RRCC.S41513.
19. Palmer B.F., Clegg D.J. An Emerging Role of Natriuretic

- Peptides: Igniting the Fat Furnace to Fuel and Warm the Heart // *Mayo Clin. Proc.*– 2015.– Vol. 90 (12).– P. 1666–1678. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.006.
20. Pocock S.J., McMurray J.J., Dobson J. et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (21).– P. 2641–2650. doi: 10.1093/eurheartj/ehn420.
21. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 20–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
22. Romuk E., Wojciechowska C. et al. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2019.– ArticleID 7156038.– P. 13 doi: 10.1155/2019/7156038.
23. Rossignol P., Masson S., Barlera S. et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials // *Eur. J. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 17 (4).– P. 424–433. doi: 10.1002/ejhf.240.
24. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure // *Card Fail Rev.*– 2017.– Vol. 3 (1).– P. 7–11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
25. Shepherd J.A., Ng B.K., Sommer M.J. et al. Body Composition by DXA. Bone.– 2017.– Vol. 104.– P. 101–105. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.010.
26. Smith J., Fahrenkrug J. et al. Diurnal gene expression of lipolytic natriuretic peptide receptors in white adipose tissue // *Endocrine Connections.*– 2015.– Vol. 4(4).– P. 206–214. doi: 10.1530/EC-15-0074.
27. Stevens L., Coresh J., Greene T. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate // *New Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 354.– P. 2473–2483. doi: 10.1056/NEJMra054415.
28. Thoma A., Lightfoot A.P. NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2018.– Vol. 1088.– P. 267–279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12.
29. Tiesinga L., Dassen T., Halfens R. DUFFS and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale // *Int. J. Nurs. Stud.*– 1998.– Vol. 35 (1-2).– P. 115–123. doi: 10.1016/s0020-7489(98)00005-4.

Предикторы долгосрочного клинического прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховская, С.В. Федькив, Т.И. Гавриленко, В.И. Коваль

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

Цель работы – определить прогностические факторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти и госпитализации) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 35 % при долгосрочном наблюдении.

Материалы и методы. Обследовано 120 гемодинамически стабильных пациентов с ХСН, в возрасте 18–75 лет, II–IV функциональных классов по NYHA, с ФВЛЖ ≤ 35 %. С помощью множественной логистической регрессии по методу Кокса анализировали независимые факторы, влияющие на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения из 120 обследуемых 61 пациент достиг комбинированной критической точки (ККТ). В унивариантной регрессионной модели предикторами достижения ККТ оказались функциональный класс по NYHA, потеря ≥ 6 % массы тела за последние 6 месяцев, систолическое и диастолическое артериальное давление, наличие у пациента инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии, анемия, количество госпитализаций за последний год и параметры, отражающие функциональное состояние пациента (дистанция 6-минутной ходьбы, количество разгибаний нижней конечности). Риск развития ККТ статистически значимо выше при более низких значениях индекса массы тела, окружности плеча напряженной и ненапряженной руки, бедра, толщины кожно-жировой складки над бицепсом и трицепсом, расчетной доли жировой массы тела. Предикторами достижения ККТ являются более высокие уровни мочевого кислоты и С-реактивного белка. Эхокардиографическими предикторами наступления ККТ оказались ФВЛЖ, размер левого предсердия, показатель TAPSE, а также его соотношение к систолическому давлению в легочной артерии, индекс конечнодиастолического давления в левом желудочке. Также риск достижения ККТ является большим при более низких значениях потокозависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД ПА). Независимыми предикторами наступления ККТ оказались окружность плеча ненапряженной руки, уровень С-реактивного белка в крови и показатель ПЗВД ПА. При анализе показателей у 77 пациентов, которым была проведена денситометрия, выявлено, что на достижение ККТ влияют показатель E/E' , индекс мышечной ткани конечностей, индекс жировой массы и соотношение жировой массы к росту. При мультивариантном анализе с учетом показателей денситометрии независимыми предикторами наступления ККТ оказались размер левого предсердия, индекс мышечной массы конечностей, показатель ПЗВД ПА и наличие инфаркта миокарда в анамнезе.

Выводы. Независимыми предикторами достижения ККТ пациентов с ХСН и ФВЛЖ ≤ 35 % являются наличие инфаркта миокарда в анамнезе, меньшие показатели окружности плеча ненапряженной руки, индекса мышечной массы конечностей, потокозависимого вазодилататорного ответа, более высокие уровни С-реактивного белка, размеры левого предсердия.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, потеря массы тела, хахектический процесс.

Long-term clinical prognosis predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction**L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska, S.V. Fedkiv, T.I. Gavrilenko, V.I. Koval**

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

The aim – to identify prognostic factors for the development of adverse cardiovascular events (death and hospitalization) in patients with chronic heart failure (CHF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ after long-term observation.

Materials and methods. 120 stable patients with CHF, aged 18–75, II–IV functional classes according to NYHA, with LVEF $\leq 35\%$ were examined. Using multiple logistic regression according to the Cox method, we analyzed independent factors that affect the long-term prognosis of patients with heart failure.

Results and discussion. During the observation period, out of 120 patients, 61 patients reached combined critical point (CCP). In the univariate regression model, predictors of CCP reaching were NYHA functional class, weight loss of $\geq 6\%$ over the past 6 months, systolic and diastolic blood pressure, patient's history of myocardial infarction, angina pectoris, anemia, number of hospitalizations over the past year and parameters reflecting the functional state of the patient (6-minute walk distance, number of extensions of the lower limb). The risk of CCP developing is significantly higher in patients with lower body mass index, shoulder circumference of a tense and unstressed arm, hip, thickness of the skin-fat fold over biceps and triceps, estimated percentage of body fat. Predictors CCP reaching are higher levels of uric acid and C-reactive protein. Echocardiographic predictors of CCP onset were LVEF, size of the left atrium, TAPSE score, as well as its ratio to systolic pressure in the pulmonary artery, index of final diastolic pressure in the left ventricle. Also, the risk of CCP reaching is greater at lower values of the flow-dependent vasodilator response. Independent predictors of CCP onset were the circumference of the shoulder of an unstressed arm, the level of C-reactive protein in the blood, and the rate of flow-dependent vasodilator response. When analyzing the indices in 77 patients, who underwent densitometry, it was revealed that the E/E' index, the index of muscle tissue of the extremities, the index of fat mass, and the ratio of fat mass to growth affect CCP reaching. In a multivariate analysis, taking into account densitometry indices, independent predictors of CCP onset were the size of the left atrium, the index of muscle mass of the extremities, the rate of flow-dependent vasodilator response and the presence of myocardial infarction in anamnesis.

Conclusions. Independent predictors of CCP reaching in patients with CHF and LVEF $\leq 35\%$ are myocardial infarction in anamnesis, lower arm circumference of the arm, limb muscle mass index, flow-dependent vasodilator response, higher levels of C-reactive protein, sizes of the left atrium.

Key words: chronic heart failure, weight loss, cachectic process.