

УДК 616.12-008.46 + 616.124.2/-036.8
http://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.5-6.5868

Результати прогнозування ризику летального наслідку впродовж 3 років у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета роботи – прогнозування ризику настання летального наслідку впродовж 3 років у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) за допомогою побудови відповідних регресійних логістичних моделей.

Матеріали і методи. Проведений ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності в період 2011–2018 рр. із ХСН II–IV функціонального класу за NYHA (ФК) і ФВ ЛШ $\leq 40\%$ на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС). Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок. Медіана віку пацієнтів – 64 роки [56,00; 69,00]. Пацієнтів із клінічними ознаками ХСН на рівні II ФК було 455 (92,8 %), на рівні III–IV ФК – 35 (7,2 %). Аналіз проводили для 490 пацієнтів: у 228 (46,5 %) пацієнтів настав летальний випадок протягом 3 років, 262 (53,5 %) пацієнти прожили більш як 3 роки після перебування в стаціонарі. Проведений однофакторний аналіз ризику смерті за 42 факторами ризику в моделях логістичної регресії. Для оптимізації порогу прийняття/відкидання рішення був використаний метод аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve – ROC). Для аналізу зв'язку ризику летального випадку з факторними ознаками використано модель логістичної регресії.

Результати та обговорення. Аналіз дав змогу виявити статистично значущо негативний зв'язок ризику летального наслідку з такими показниками, як насичення трансферину залізом (НТЗ), систолічний артеріальний тиск (САТ), ФВ ЛШ, швидкість клуб очкової фільтрації (ШКФ). Зі зростанням цих показників ризик летального випадку знижується ($p < 0,05$). Крім того, був виявлений позитивний зв'язок ризику летального наслідку з тривалістю серцевої недостатності (СН), віком, розмірами правого шлуночка (ПШ), лівого передсердя (ЛП), а також індексами кінцеводіастолічного (ІКДО) та кінцевосистолічного (ІКСО) об'ємів ЛШ, розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА), індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), зі зростанням цих показників ризик летального наслідку зростає ($p < 0,05$). Водночас не продемонстрували статистично значущої прогностичної інформативності такі показники, як рівні феритину, гемоглобіну, калію, натрію, білірубину, АЛТ, АСТ, холестерину, глюкози крові, а також індекс маси тіла (ІМТ), стать, наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), гіпертонічної хвороби (ГХ), цукрового діабету. Варто відзначити близьку до статистичної значущості тенденцію до зв'язку між прийомом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та бета-адреноблокаторів з кращим прогнозом. Для виявлення значущих факторів ризику та побудови моделі прогнозування ризику летального випадку протягом 3 років з кращими прогностичними характеристиками було використано багатофакторну модель логістичної регресії. Врешті було виділено 9 факторних ознак: прийом АМР (антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів), ІХС, ІМТ, САТ, ІКДО, ІКСО ЛШ, СТЛА, ІММ ЛШ, ШКФ. Модель, побудована на цих факторних ознаках, адекватна ($\chi^2=80,4$ при 9 ступенях свободи, $p < 0,001$).

Ляшенко Аліна Вікторівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу серцевої недостатності, поєднаної з патологією внутрішніх органів
E-mail: Lyashenko2007@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 29 листопада 2023 року

Висновки. У пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, за даними однофакторної логістичної регресійної моделі, предикторами настання летального наслідку впродовж 3 років є вік, наявність ІХС, наявність ниркової дисфункції, наявність ФП, попередня тривалість симптомів СН, а також величини ФВ, ЛП, ІКДО ЛШ, ІКСО ЛШ, ПШ, ІММ ЛШ, СТЛА, ШКФ, НТЗ. Ризик летального наслідку починає зростати за таких умов: САТ ≤ 118 мм рт. ст., ФВ ЛШ < 30 %, НТЗ ≤ 20 %, ШКФ ≤ 64 мл/(хв·1,73 м²), вік пацієнта > 64 роки, розмір ПШ $> 3,66$ см, ЛП $> 4,94$ см, ІКДО $> 116,9$ мл, ІКСО $> 87,88$ мл, СТЛА > 57 мм рт. ст., ІММ ЛШ $> 172,27$ г/м². За даними побудови мультифакторної логістичної регресійної моделі предикторами настання летального наслідку впродовж 3 років є ІМТ (відношення шансів (ВШ) 1,04, $p < 0,05$), САТ (ВШ 0,97, $p < 0,004$), ІКДО (ВШ 0,97, $p < 0,022$), ІКСО (ВШ 1,05, $p < 0,004$), СТЛА (ВШ 1,02, $p < 0,024$), ІММ ЛШ (ВШ 1,01, $p < 0,005$), ШКФ (ВШ 0,98, $p < 0,009$), прийом АМР у схемі підтримувального лікування (ВШ 0,45, $p < 0,016$). При виборі порогу прийняття рішення за Youden Index ($Y_{\text{crit}} = 0,5044$) чутливість 9-факторної моделі становить 65,4 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 57,6–72,7 %), специфічність моделі – 79,2 % (95 % ДІ 72,8–84,6 %), прогностична значущість +PV – 72,1 % (95 % ДІ 65,8–77,6 %), прогностична значущість –PV – 73,6 % (95 % ДІ 69,0–77,7 %).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, однофакторна модель логістичної регресії, багатофакторна модель логістичної регресії.

Попри сучасні досягнення в лікуванні хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається синдромом із незадовільним клінічним прогнозом [6]. У цьому сенсі актуальною вбачається об'єктивна оцінка клінічної перспективи пацієнта та оптимізація тактики його спостереження [13]. Передумовою для такої оцінки є, зокрема, кількісне визначення ризиків виживання/невиживання пацієнтів, для чого запропоновані й продовжують пропонуватися математичні моделі, що базуються на широкому спектрі клініко-інструментальних даних [7].

Мета роботи – прогнозування ризику настання летального наслідку впродовж 3 років у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за допомогою побудови відповідних регресійних логістичних моделей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведений ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності в період 2011–2018 рр. із ХСН II–IV функціонального класу за NYHA (ФК) з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ≤ 40 % на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) (зокрема в поєднанні з гіпертонічною хворобою – ГХ) та ГХ у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска" НАМН України».

Клінічний діагноз пацієнтів встановлювали на підставі результатів ретельно зібраних скарг, анамнезу хвороби та життя пацієнтів, клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних

клінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини.

Діагноз серцевої недостатності (СН) встановлювали відповідно до чинних рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН на підставі даних суб'єктивних скарг та об'єктивних симптомів; за наявності патологічних змін ЕКГ, об'єктивних доказах наявності зниженої ФВ ЛШ у стані спокою, отриманих за допомогою ехокардіографії [14].

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 80 років; з ФВ > 40 %; з інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 6 міс; набутими органічними та вродженими вадами серця; запальними та рестриктивними ураженнями міокарда; вираженою нирковою та печінковою недостатністю; бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) 3–4-ї стадії; з клінічними ознаками або підтвердженим діагнозом онкологічних та інфекційних захворювань; цукровим діабетом 1-го типу.

Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок. Медіана віку пацієнтів – 64 роки [56,00; 69,00]. Пацієнтів із клінічними ознаками ХСН на рівні II ФК (за класифікацією NYHA) було 455 (92,8 %); з клінічними ознаками ХСН на рівні III–IV ФК – 35 (7,2 %) хворих, усі мали ФВ ЛШ < 40 %.

На першому етапі роботи були проаналізовані потенційні фактори, які можуть впливати на тривалість життя пацієнтів, шляхом встановлення граничних значень цих показників.

Аналіз проводили для 490 пацієнтів: у 228 (46,5 %) пацієнтів настав летальний випадок протягом 3 років, 262 (53,5 %) пацієнти пережили 3 роки. Проведено однофакторний аналіз ризику

смерті за 42 факторами ризику в моделях логістичної регресії.

Для визначення референтних значень показників – предикторів смертності/виживання хворих – виконано низку відомих статистичних процедур у такій послідовності:

- сформувавши з дотриманням правил статистичної підготовки та обробки базу даних, стовпчиками якої є: ідентифікатор випадку – ПІБ; термін спостереження хворого (місяці); значення стану виживання на кінець періоду спостереження (0 – померлі; 1 – живі); назви показників – відповідно до кількості взятих для обліку показників;

- відсортували таблиці для кожного з кількісних показників;

- встановили пороги порівняння між усіма значеннями окремого показника та заповнили таблиці формату «2×2» абсолютними значеннями частот відповідно до значення порогу;

- для кожної таблиці формату «2×2» обчислили критерій χ^2 та відповідне значення ймовірності. Додатково обчислили низку статистичних оцінок: значення відношення шансів (ВШ, odds ratio) для цієї вибірки, величину стандартної похибки ВШ, межі довірчого інтервалу (ДІ), в якому із заданою надійною ймовірністю перебуває істинне значення ВШ генеральної сукупності, ДІ для ВШ з ймовірністю помилки першого роду $p=0,05$, а також для ВШ для логіт-перетворення;

- визначальним для твердження про наявність статистичного зв'язку в таблицях формату «2×2» є перевищення розрахованим значенням критерію χ^2 числової величини 3,84 (відповідне табличне значення помилки першого роду $p<0,05$ та ступеня свободи 1), а кількісно оцінка міри статистичного зв'язку в таблицях формату «2×2» може даватися за величинами ВШ;

- сформувавши та наведено підсумкову таблицю показників-предикторів смертності/виживання хворих [3].

Встановлено значення для кожного з вище оцінених показників, за яких вони б набували статистичної значущості.

Для оптимізації порогу прийняття/відкидання рішення був використаний метод аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve – ROC) [1]. Для оцінки якості моделі прогнозування використовували стандартні критерії: чутливість моделі та її специфічність, розраховували 95 % ДІ параметрів, а також оцінювали площу під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною за умови статистично значущого перевищення величини AUC значення 0,5.

Для аналізу зв'язку ризику летального випадку з факторними ознаками використано модель логістичної регресії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У *табл. 1* наведено результати однофакторного аналізу.

Виявлено статистично значущо негативний зв'язок ризику летального наслідку з показниками НТЗ, САТ, ФВ ЛШ, ШКФ. Зі зростанням цих показників ризик летального випадку знижується ($p<0,05$). Крім того, був виявлений позитивний зв'язок ризику летального наслідку з тривалістю СН, віком, розмірами ПШ, ЛП, а також ІКДО, ІКСО ЛШ, СТЛА, ІММ ЛШ, зі зростанням цих показників ризик летального наслідку зростає ($p<0,05$, *див. табл. 1*). Водночас не продемонстрували статистично значущої прогностичної інформативності такі показники, як рівні феритину, гемоглобіну, калію, натрію, білірубину, АЛТ, АСТ, холестерину, глюкози крові, а також ІМТ, стать, наявність ХОЗЛ, ГХ, цукрового діабету. Варто відзначити близьку до статистичної значущості тенденцію до зв'язку між прийомом ІАПФ та бета-адреноблокаторів із кращим прогнозом.

Привертає увагу зв'язок ризику летального випадку (площа під кривою операційних характеристик AUC=0,685, 95 % ДІ 0,89–0,98) з показниками НТЗ. В результаті ROC-аналізу (*рис. 1*) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника НТЗ становить 20 %. При величині НТЗ ≤ 20 % прогнозують вищий ризик настання летального випадку (ВШ 0,93; 5 % ДІ 0,89–0,98), ніж при НТЗ > 20 %.

Згідно із сучасними уявленнями про обмін заліза феритин – це білок, який забезпечує депонування заліза у 3-валентному стані в клітинах ретикуло-ендотеліальної системи і печінки та віддає його через так званий феропортиновий механізм у кровоплин, де залізо у зв'язаному з трансферином стані у 2-валентному вигляді транспортується в тканини, що його утилізують, насамперед кістковий мозок та м'язову систему [2]. Важливо врахувати, що в умовах системного запалення малої інтенсивності, характерного для ХСН, згаданий механізм може пригнічуватися, внаслідок чого навіть при достатніх запасах заліза, що перебуває у зв'язаному з феритином стані, його вивільнення з депо в кров порушується – так званий ретикуло-ендотеліальний блок [4]. У таких умовах головним показником, що відповідає за істинне забезпечення тканин залізом, є не рівень феритину, а НТЗ [8]. Недостатній уміст заліза в тканинах скелетних м'язів може значною мірою визначати зниження

Таблиця 1

Предиктори настання летального наслідку впродовж 3 років за даними однофакторної моделі логістичної регресії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95 % ДІ)
Діуретик	-0,15±0,33	0,646	-
ІАПФ	0,33±0,19	0,081	-
Бета-адреноблокатор	-0,48±0,25	0,057	-
АМР	-0,03±0,24	0,902	-
Феритин	0,001±0,001	0,559	-
НТЗ	-0,069±0,023	0,003	0,93 (0,89–0,98)
ХОЗЛ	0,11±0,22	0,628	-
ФП	0,44±0,19	0,021	1,55 (1,07–2,25)
ІХС	1,83±0,49	<0,001	6,2 (2,38–16,2)
ГХ	0,08±0,26	0,773	-
Тривалість СН	0,0077±0,0035	0,026	1,01 (1,00–1,01)
ІМТ	0,003±0,016	0,867	-
ІМ	0,26±0,16	0,092	-
Ниркова дисфункція	0,43±0,18	0,020	1,53 (1,07–2,19)
Цукровий діабет	0,21±0,21	0,311	-
Стать	-0,04±0,21	0,848	-
Вік	0,034±0,010	0,001	1,03 (1,01–1,06)
САТ	-0,032±0,008	<0,001	0,97 (0,95–0,98)
ПШ	0,54±0,15	<0,001	1,72 (1,29–2,30)
ЛП	0,52±0,15	0,001	1,69 (1,25–2,28)
ФВ	-0,074±0,013	<0,001	0,93 (0,91–0,95)
ІКДО ЛШ	0,013±0,003	<0,001	1,01 (1,00–1,02)
ІКСО ЛШ	0,018±0,003	<0,001	1,02 (1,01–1,03)
СТЛА	0,034±0,008	<0,001	1,03 (1,02–1,05)
ІММ ЛШ	0,012±0,003	<0,001	1,01 (1,01–1,02)
Калій	-0,14±0,34	0,688	-
Натрій	-0,050±0,037	0,184	-
ШКФ	-0,017±0,006	0,002	0,98 (0,97–0,99)
Білірубін	-0,009±0,013	0,468	-
АЛТ	0,004±0,006	0,901	-
АСТ	0,003±0,006	0,497	-
Глюкоза крові	0,014±0,055	0,795	-

Таблиця 1. Продовження

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95 % ДІ)
Холестерин	0,042±0,070	0,542	–
Лімфоцити	0,0008±0,0067	0,906	–
Гемоглобін	-0,005±0,006	0,345	–

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; НТЗ – насичення трансферину залізом; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ФП – фібриляція передсердь; ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; СН – серцева недостатність; ІМТ – індекс маси тіла; ІМ – інфаркт міокарда; САТ – систолічний артеріальний тиск; ПШ – правий шлуночок; ЛП – ліве передсердя; ФВ – фракція викиду; ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; ІКСО – індекс кінцевосистолічного об'єму; СТЛА – розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії; ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

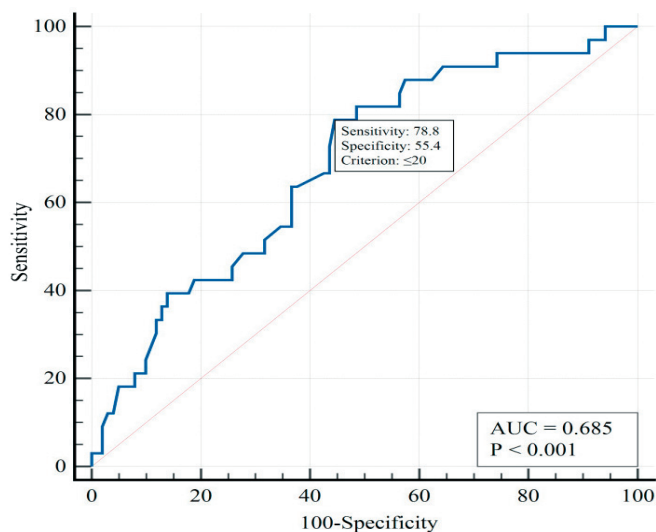


Рис. 1. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником НТЗ.

функціональних можливостей пацієнтів із ХСН [10]. Відомо також, що наявність залізодефіциту сприяє процесам ремодельовання серця [11], зокрема, міокардіального матриксу [12], сприяє погіршенню функції мітохондрій, стимулює процеси запалення й апоптозу [16], що своєю чергою може впливати на клінічний прогноз пацієнтів.

Виявлений статистично значущий зв'язок ризику летального випадку (площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,609$, 95 % ДІ 0,95–0,98) з величиною САТ. У результаті ROC-аналізу (рис. 2) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника САТ становить 118 мм рт. ст. При показниках САТ ≤ 118 мм рт. ст. прогнозується вищий ризик летального випадку (ВШ 0,97; 95 % ДІ 0,95–0,98) порівняно з показниками САТ > 118 мм рт. ст.

Статистичний аналіз також виявив наявність зв'язку між ризиком летального випадку (площа

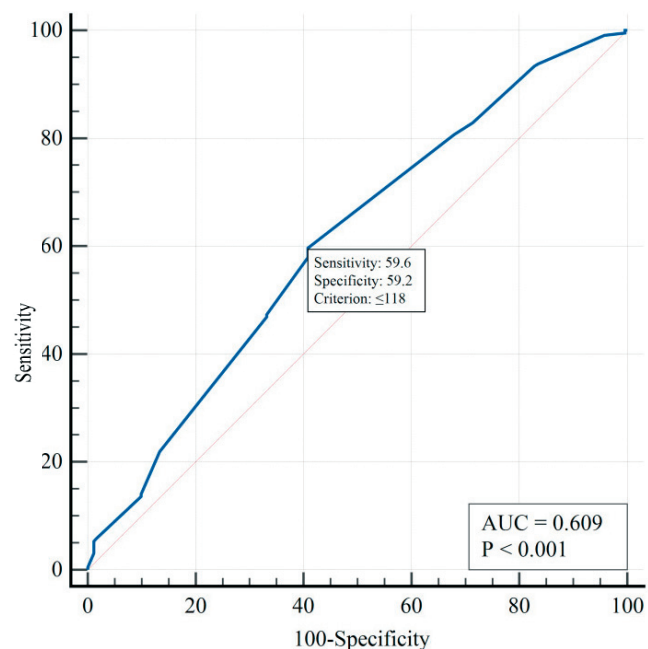


Рис. 2. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником САТ.

під кривою операційних характеристик $AUC=0,653$, 95 % ДІ 0,91–0,95) і ФВ ЛШ. При проведенні ROC-аналізу (рис. 3) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника ФВ ЛШ становить 30 %. При показниках ФВ ЛШ ≤ 30 % прогнозується вищий ризик летального випадку (ВШ 0,95; 95 % ДІ 0,91–0,95) ніж при показниках ФВ ЛШ > 30 %.

Отримано статистично значущий зв'язок ризику летального випадку (площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,579$, 95 % ДІ 0,97–0,99) з показниками ШКФ. При проведенні ROC-аналізу (рис. 4) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника ШКФ становить 64 мл/(хв·1,73 м²). У пацієнтів зі ШКФ

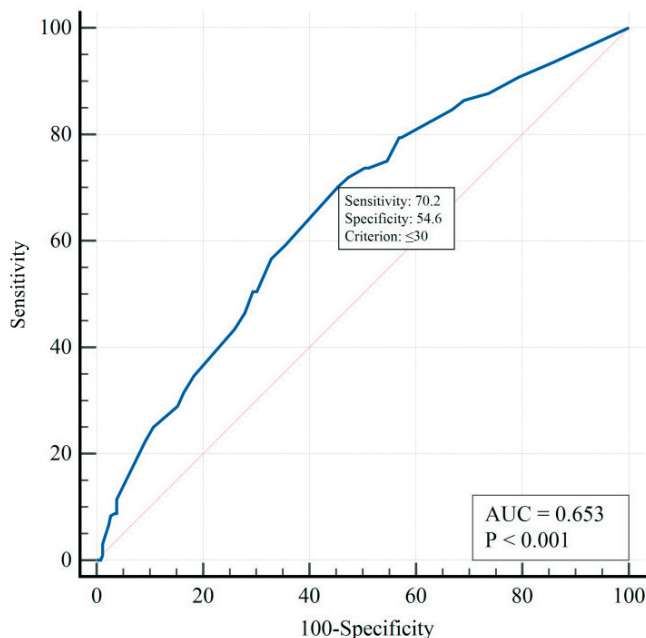


Рис. 3. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником ФВ ЛШ.

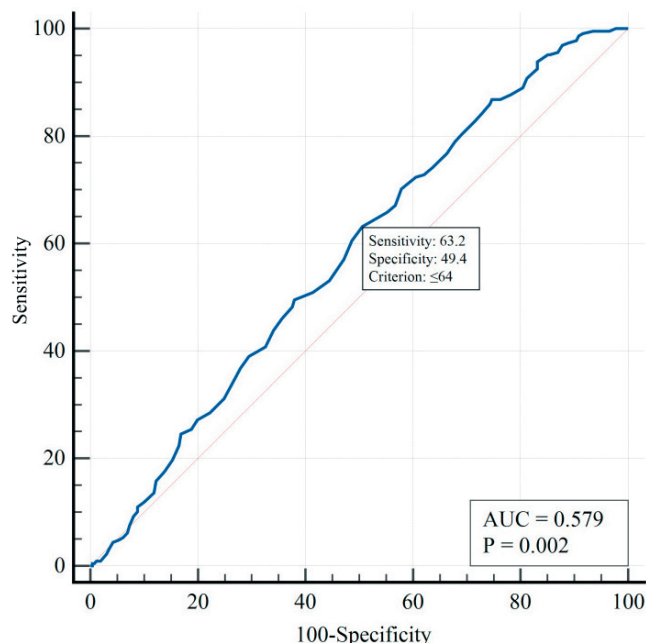


Рис. 4. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником ШКФ.

≤ 64 мл/(хв \cdot 1,73 м²) прогноують вищий ризик летального випадку (ВШ 0,98; 95 % ДІ 0,97–0,99) порівняно з пацієнтами з рівнем ШКФ > 64 мл/(хв \cdot 1,73 м²).

Ниркова дисфункція (НД) суттєво збільшувала ризик летального наслідку (ВШ 1,53; 95 % ДІ 1,07–2,19) порівняно з пацієнтами з ХСН без НД ($p < 0,05$). НД – один із частих супутніх розладів при ХСН. Її поширеність у пацієнтів із ХСН сягає 50 %, а серед обстеженої нами когорти пацієнтів вона становила 42 % [5]. Отримані нами дані збігаються з даними літератури, які свідчать про істотне зростання ризику летального наслідку в пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/(хв \cdot 1,73 м²) [9].

Встановлена наявність статистично значущого зв'язку ризику летального випадку (площа під кривою операційних характеристик AUC=0,566, 95 % ДІ 1,00–1,01) з тривалістю СН. При проведенні ROC-аналізу (рис. 5) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника тривалості СН становить 24 міс. У пацієнтів з тривалістю СН ≤ 24 міс очікують нижчий ризик летального випадку (ВШ 1,01; 95 % ДІ 1,00–1,01) порівняно з пацієнтами з тривалістю СН > 24 міс. Отримані нами дані свідчать на користь важливості врахування цього показника вже на початковому етапі обстеження пацієнта, тобто під час збирання анамнезу.

Серед показників ультразвукового дослідження серця виявлена наявність достовірного пози-

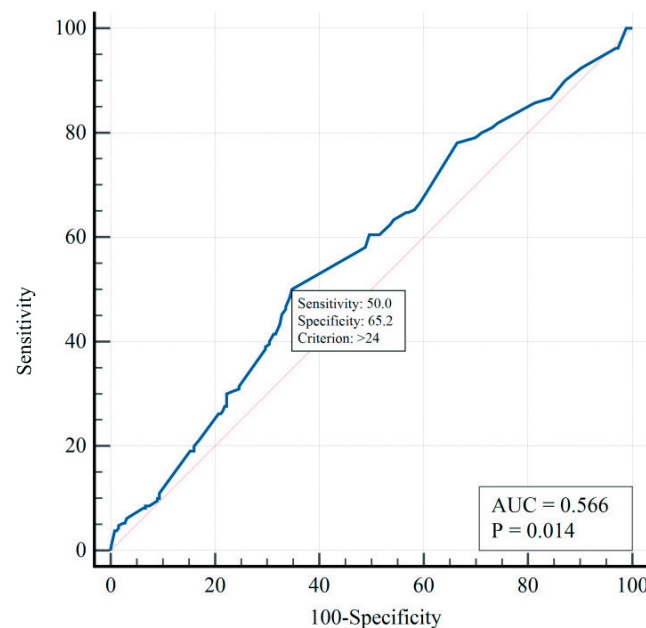


Рис. 5. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником тривалості СН, міс.

тивного зв'язку між розмірами ПШ, ЛП, ІКДО ЛШ, ІКСО ЛШ, СТЛА, ІММ ЛШ та перебігом СН (див. табл. 1).

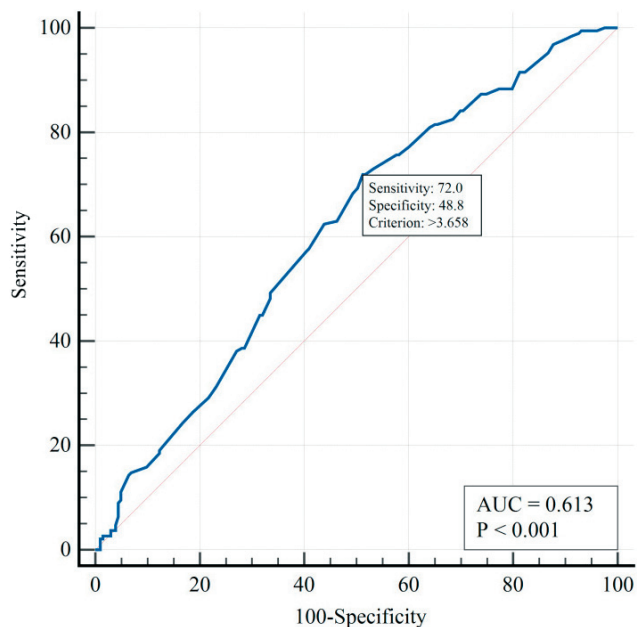


Рис. 6. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником діаметра ПШ.

Привертає увагу наявність зв'язку ризику летального наслідку з розміром ПШ (площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,613$, 95 % ДІ 1,29–2,3). При проведенні ROC-аналізу (рис. 6) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника розміру ПШ становить 3,66 см. У пацієнтів з розміром ПШ $\leq 3,66$ см прогноують нижчий ризик летального випадку (ВШ 1,72; 95 % ДІ 1,29–2,3) порівняно з пацієнтами з розміром ПШ $> 3,66$ см.

Збільшення ІКДО та ІКСО також асоціюється з погіршенням прогнозу виживання пацієнтів із СН, що підтверджує наявність задовільного зв'язку ризику летального випадку (площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,616$, 95 % ДІ 1,00–1,02 для ІКДО та $AUC=0,642$, 95 % ДІ 1,00–1,03 для ІКСО) з показниками ІКДО та ІКСО. Так, при проведенні ROC-аналізу (рис. 7) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника ІКДО становить 116,9 мл. При ІКДО $> 116,9$ мл прогноують вищий ризик летального випадку (ВШ 1,01; 95 % ДІ 1,00–1,02), ніж при ІКДО $\leq 116,9$ мл.

Також виявлено підвищення СТЛА, що асоціюється зі зростанням ризику летального наслідку. Зі збільшенням СТЛА на 1 мм рт. ст. шанси ризику летального випадку протягом 3 років збільшуються (ВШ 1,03; 95 % ДІ 1,02–1,05). При проведенні ROC-аналізу встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника СТЛА становить 57 мм рт. ст. При СТЛА ≤ 57 мм рт. ст. про-

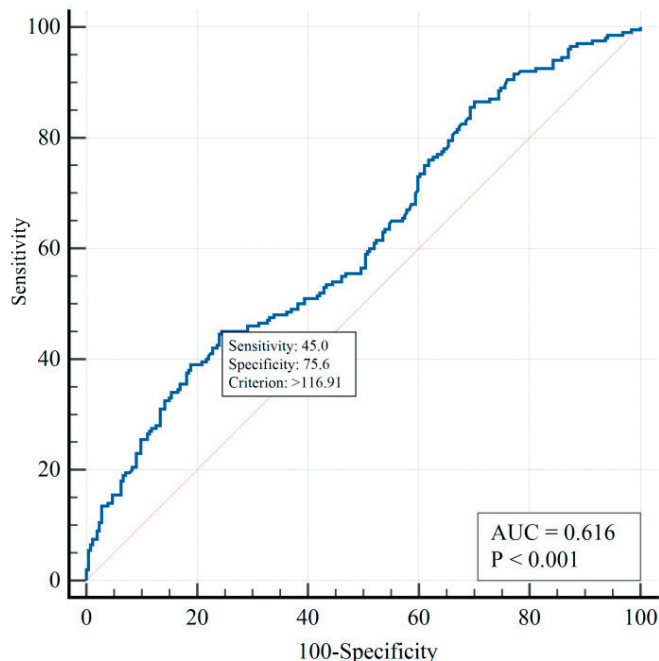


Рис. 7. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником ІКДО ЛШ, мл.

гноують нижчий ризик летального випадку (ВШ 1,03; 95 % ДІ 1,02–1,05), ніж при СТЛА > 57 мм рт. ст.

Збільшення ІММ ЛШ також негативно впливало на перебіг СН. Виявлено задовільний зв'язок ризику летального випадку (площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,635$, 95 % ДІ 1,01–1,02) з показниками ІММ ЛШ. При проведенні ROC-аналізу (рис. 8) встановлено, що оптимальний (за Youden Index) поріг для показника ІММ ЛШ становить 172,27 г/м². При ІММ ЛШ $> 172,27$ г/м² прогноують вищий ризик летального випадку (ВШ 1,01; 95 % ДІ 1,01–1,02), ніж при ІММ ЛШ $\leq 172,27$ г/м².

Для виявлення значущих факторів ризику та побудови моделі прогнозування ризику летального випадку протягом 3 років з кращими прогностичними характеристиками було використано багатфакторну модель логістичної регресії. Для відбору незалежних факторів ризику багатфакторної моделі використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise), при $p < 0,1$ для включення ознаки та $p > 0,2$ для виключення ознаки. Врешті було виділено 9 факторних ознак: прийом АМР, ІХС, ІМТ, САТ, ІКДО, ІКСО, СТЛА, ІММ ЛШ, ШКФ. Модель, побудована на цих факторних ознаках, була адекватна ($\chi^2=80,4$ при 9 ступенях свободи, $p < 0,001$).

У табл. 2 наведено коефіцієнти дев'ятифакторної моделі.

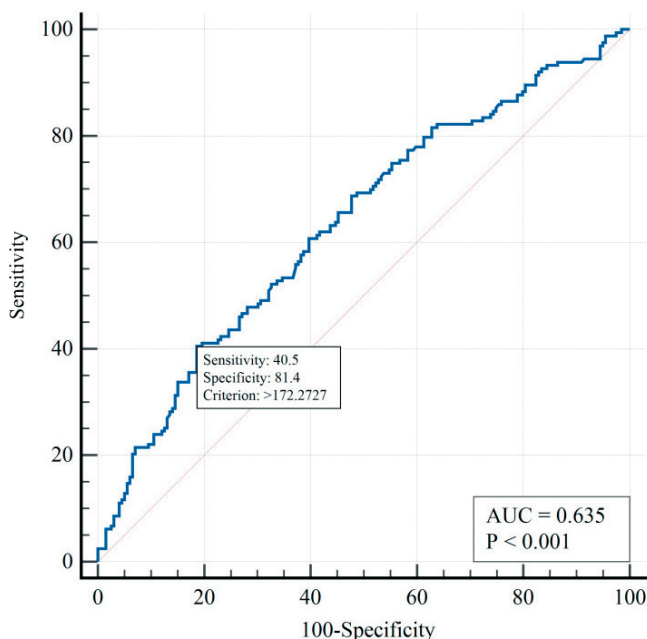


Рис. 8. Крива операційних характеристик моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального випадку за показником ІММ ЛШ.

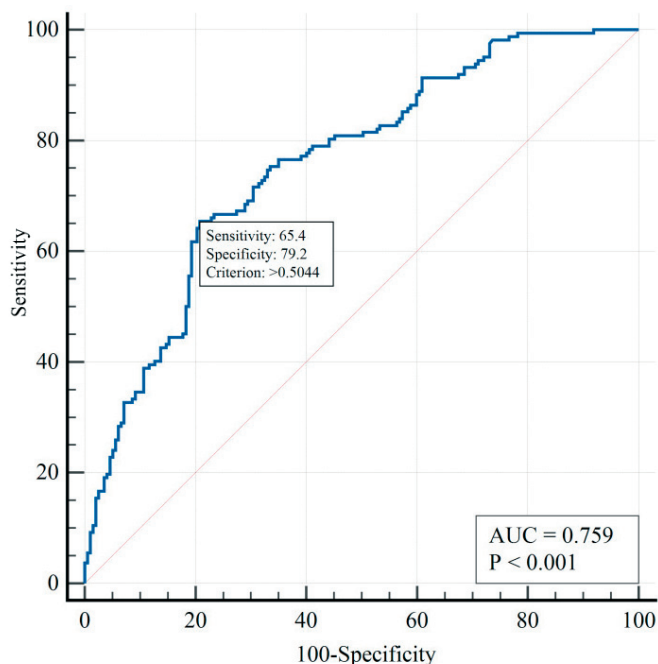


Рис. 9. Крива операційних характеристик багатofакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику летального наслідку.

Таблиця 2

Предиктори настання летального наслідку впродовж 3 років за даними 9-факторної моделі логістичної регресії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95 % ДІ)
АМР	-0,81±0,34	0,016	0,45 (0,23–0,86)
ІХС	1,84±0,59	0,002	6,27 (1,98–1,98)
ІМТ	0,040±0,021	0,051	1,04 (1,00–1,08)
АТс	-0,029±0,010	0,004	0,97 (0,95–0,99)
ІҚДО ЛШ	-0,032±0,014	0,022	0,97 (0,94–0,99)
ІКСО ЛШ	0,045±0,016	0,004	1,05 (1,01–1,08)
СТЛА	0,023±0,010	0,024	1,02 (1,00–1,04)
ІММ ЛШ	0,010±0,004	0,005	1,01 (1,00–1,02)
ШКФ	-0,020±0,008	0,009	0,98 (0,97–0,99)
Constant	-1,24±1,73	0,472	–

Треба відзначити, що в багатofакторній моделі (при врахуванні інших факторів ризику) було виявлено зв'язок нижчого ризику летального випадку з прийомом АМР ($p=0,016$; 95 % ДІ 0,23–0,86) та ІМТ ($p=0,05$; 95 % ДІ 1,00–1,08), чого не було виявлено при однофакторному аналізі. Отримані дані підтверджують, потрібно жорстко

дотримуватися сучасних стандартів лікування ХСН зі зниженою ФВ, які, зокрема, передбачають застосування цієї групи препаратів серед нейрогуморальних антагоністів [14].

Виявлення впливу зниження ІМТ як предиктора перебігу СН у нашій мультифакторній моделі також вбачається очікуваним. Прогресування СН

супроводжується зміною компартментного складу тіла, передусім зниженням маси скелетних м'язів і їхніми структурно-функціональними порушеннями, а також зменшенням загальної жирової маси [15]. Проведені раніше дослідження демонстрували зв'язок між втратою маси тіла і виживанням пацієнтів із ХСН [17].

На рис. 9 наведено криву операційних характеристик моделі.

Площа під кривою $AUC=0,76$ (95 % ДІ 0,71–0,80), що свідчить про середній ступінь зв'язку ризику летального випадку протягом 3 років з прийомом АМР, ІХС, ІМТ, АТс, ІКДО, ІКСО ЛШ, СТЛА, ІММ ЛШ, ШКФ. При виборі порогу прийняття рішення за Youden Index ($Y_{crit}=0,5044$) чутливість 9-факторної моделі становила 65,4 % (95 % ДІ 57,6–72,7 %), специфічність моделі – 79,2 % (95 % ДІ 72,8–84,6 %), прогностична значущість +PV – 72,1 % (95 % ДІ 65,8–77,6 %), прогностична значущість –PV – 73,6 % (95 % ДІ 69,0–77,7 %).

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, за даними однофакторної логістичної регресійної моделі, предикторами настання летального наслідку впродовж 3 років є вік, наявність ішемічної хвороби серця, ниркової дисфункції, фібриля-

ції передсердь, попередня тривалість симптомів серцевої недостатності, а також величини фракції викиду лівого шлуночка, розміру лівого передсердя, індексу кінцеводіастолічного і кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка, діаметра правого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка, розрахункового систолічного тиску в легеневій артерії, швидкості клубочкової фільтрації, насичення трансферину залізом.

2. Ризик летального наслідку починає зростати за таких умов: САТ ≤ 118 мм рт. ст., ФВ ЛШ < 30 %, НТЗ ≤ 20 %, ШКФ ≤ 64 мл/(хв $\cdot 1,73$ м²), вік пацієнта > 64 років, розмір ПШ $> 3,66$ см, ЛП $> 4,94$ см, ІКДО $> 116,9$ мл, ІКСО $> 87,88$ мл, СТЛА > 57 мм рт. ст., рівні ІММ ЛШ $> 172,27$ г/м².

3. За даними побудови мультифакторної логістичної регресійної моделі предикторами настання летального наслідку впродовж 3 років є ІМТ (ВШ 1,04, $p < 0,05$), САТ (ВШ 0,97, $p < 0,004$), ІКДО (ВШ 0,97, $p < 0,022$), ІКСО (ВШ 1,05, $p < 0,004$), СТЛА (ВШ 1,02, $p < 0,024$), ІММ ЛШ (ВШ 1,01, $p < 0,005$), ШКФ (ВШ 0,98, $p < 0,009$), наявність АМР у схемі підтримувального лікування (ВШ 0,45, $p < 0,016$).

4. При виборі порогу прийняття рішення за Youden Index ($Y_{crit}=0,5044$) чутливість 9-факторної моделі становить 65,4 % (95 % ДІ 57,6–72,7 %), специфічність моделі – 79,2 % (95 % ДІ 72,8–84,6 %), прогностична значущість +PV – 72,1 % (95 % ДІ 65,8–77,6 %), прогностична значущість –PV – 73,6 % (95 % ДІ 69,0–77,7 %).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування тексту – Л.В., А.Л.; збір матеріалу, оформлення статті – А.Л., Н.Т.; статистичне опрацювання даних, написання статті – А.Л.

Література

- Hurianov VH, Liakh YuYe, Parii V D, Korotkyi OV, Chalyyi OV, Chalyyi KO, Tsekhmister YaV. Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics). Kyiv: Vistka; 2018. 208 s. Ukrainian.
- Anker SD, von Hoehling S. Anemia in chronic heart failure UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2009, 79 p. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9283-x>.
- Bytzi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anatol J Cardiol.* 2015 Jan;15(1):63-8. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5731>.
- Chua ACG, Graham RM, Trinder D, Olynyk JK. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(5-6):413-59. <https://doi.org/10.1080/10408360701428257>.
- Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36:1437-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>.
- de Leon CF, Grady KL, Eaton C, Rucker-Whitaker C, Janssen I, Calvin J, Powell LH. Quality of life in a diverse population of patients with heart failure: baseline findings from the Heart Failure Adherence and Retention trial (HART). *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29:171-8. <https://doi.org/10.1097/hcr.0b013e31819a0266>.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001 Aug;22(15):1318-27. <https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2533>.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107:223-5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052622.51963.fc>.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Chi-yuan Hsu.

- Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041031>.
10. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 5;39(11):1780-6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01854-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01854-5).
 11. Jankowska EA, von Hoehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur J Heart Fail.* 2013;34:816-26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs224>.
 12. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody AM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114:112-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01498-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01498-5).
 13. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001 Aug;22(15):1318-27. <https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2533>.
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola Veli-Pekka, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM C, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>.
 15. Radzewitz A, Miche E, Herrmann G, Nowak M, Montanus U, Adam U, Stockmann Y, Barth M. Exercise and muscle strength training and their effect on quality of life in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:627-34. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(02\)00090-9](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00090-9).
 16. Tong EM, Nissenson AR. Erythropoietin and anemia. *Semin Nephrol.* 2001;21:190-203. <https://doi.org/10.1053/snep.2001.20939>.
 17. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *Am Med Dir Assoc.* 2014;15:866-72. <https://doi.org/10.1002/ejhf.101>.

Results of 3-year mortality risk prediction in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

L.G. Voronkov, A.V. Liashenko, N.A. Tkach

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

The aim – predicting the risk of fatal outcome within 3 years in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) using appropriate regression logistic models.

Materials and methods. The retrospective analysis of 490 medical histories of patients who were hospitalized in the heart failure department between 2011 and 2018 years with CHF II–IV functional class according to NYHA with LVEF ≤ 40 % on the background of coronary heart disease was conducted. There were 373 (76.1 %) men and 117 (23.9 %) women among the subjects. The median age of the patients was 64 years [56.00; 69.00]. Patients with clinical signs of heart failure and II NYHA functional class – 455 (92.8 %) patients and with clinical signs of CHF and III NYHA functional class – 35 (7.2 %) patients. The analysis was conducted for 490 patients: 228 (46.5 %) patients had a fatal event within three years, 262 (53.5 %) patients survived three years. The univariate analysis of the risk of death was performed for 42 risk factors in logistic regression models. To optimize the acceptance/rejection threshold, the receiver operating characteristic curve (ROC) analysis method was used. The logistic regression model was used to analyze the relationship between the risk of fatality and factor characteristics.

Results and discussion. The analysis revealed the reliable negative relationship between the risk of a fatal outcome and the parameters of TSAT, blood pressure, LVEF, and GFR, the risk of a fatal event decreases ($p < 0.05$) when these indicators increase. Positive relationship was found between the risk of the fatal outcome and the duration of HF, age, the size of right ventricle and left atrium, LV diastolic volume index, LV systolic volume index, PASP, LV myocardial mass index. The risk of fatal outcome increases when these indicators increase ($p < 0.05$). Such indicators as levels of ferritin, hemoglobin, potassium, sodium, bilirubin, ALT, AST, cholesterol, blood glucose and BMI, gender, presence of COPD, arterial hypertension, diabetes did not demonstrate reliable prognostic information. The use of ACE inhibitors and beta-blockers show the tendency to the better prognosis. Multivariate logistic regression model was used to build a three-year fatality risk prediction model with better prognostic characteristics. Nine factor signs were identified: mineralocorticoid receptor antagonists, ischemic heart disease, body mass index, blood pressure, LV diastolic volume index, LV systolic volume index, PASP, LV myocardial mass index, GFR. This model is adequate ($\chi^2 = 80.4$, $p < 0.001$).

Conclusions. In patients with CHF with reduced LVEF, according to the data of a univariate logistic regression model, the predictors of a fatal outcome within 3 years are age, ischemic artery disease, renal dysfunction, atrium fibrillation, duration of HF symptoms, PASP, LV ejection fraction, left atrium size, LV diastolic volume index, LV systolic volume index, right ventricle size, LV myocardial mass index, GFR, TSAT. The risk of a fatal outcome begins to increase with blood

pressure ≤ 118 mm Hg, LVEF < 30 %, TSAT ≤ 20 %, GFR ≤ 64 ml/min/1,73 m², patient's age > 64 years old, right ventricle's size > 3.66 cm, left ventricle's size > 4.94 cm, LV diastolic volume index > 116.9 ml, LV systolic volume index > 87.88 ml, pulmonary artery systolic pressure > 57 mm Hg, LV myocardial mass index > 172.27 g/m². According to the multifactorial logistic regression model, the predictors of the occurrence of a fatal outcome within 3 years are BMI (OR 1.04, $p < 0.05$), BP (OR 0.97, $p < 0.004$), LV diastolic volume index (OR 0.97, $p < 0.022$), LV systolic volume index (OR 1.05, $p < 0.004$), pulmonary artery systolic pressure (OR 1.02, $p < 0.024$), LV myocardial mass index (OR 1.01, $p < 0.005$), GFR (OR 0.98, $p < 0.009$), MRA in the treatment (OR 0.45, $p < 0.016$). Youden Index ($Y_{crit} = 0.5044$), the sensitivity of the 9-factor model is 65.4 % (95 % CI 57.6–72.7 %), the specificity of the model is 79.2 % (95 % CI 72.8–84.6 %), predictive significance +PV – 72.1 % (95 % CI 65.8–77.6 %), predictive significance –PV – 73.6 % (95 % CI 69.0–77.7 %).

Key words: chronic heart failure, univariate logistic regression model, multivariate logistic regression model.