

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ДЛЯ ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

О.М. Радченко, М.О. Кондратюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. - проф. О.М. Радченко)

Реферат

В останні роки у клінічній кардіології велику увагу приділяють діагностиці маркерів ризику розвитку і наростання серцево-судинних захворювань, зокрема хронічної серцевої недостатності. Завчасне виявлення у пацієнта предикторів негативного прогнозу має велике практичне значення, оскільки дозволяє здійснювати адекватне лікування та вдосконалювати схеми індивідуального прогнозування розвитку захворювання.

Матеріал і методи. Проведено повне клінічне обстеження 110 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Окрім стандартних лабораторно-інструментальних обстежень, передбачених протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія", пацієнтам визначали рівень молекул середньої маси, швидкість клубочкової фільтрації, неспецифічні адаптаційні реакції, показники ліпідограми та розраховували інтегральні гематологічні індекси. Для дослідження кумулятивного виживання використовували метод Каплана-Мейера, а для порівняння виживання в групах - F-критерій Кокса та узагальнений критерій Вілкоксона-Гехана.

Результати й обговорення. До основних несприятливих прогностичних чинників щодо виживання пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю продовж 24 місяців відносяться IV функціональний клас хронічної серцевої недостатності, рівень гемоглобіну менше 110 г/л для жінок та менше 130 г/л для чоловіків, адаптаційна реакція стресу, підвищення або зниження нижче норми індексу зсуву лейкоцитів, збільшення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка більше 5,7 см та зменшення фракції викиду лівого шлуночка менше 45%, а також зменшення рівнів загального холестерину менше 180 мг/дл, та зниження рівня клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв./1,73 м². У чоловіків гірший прогноз асоціювався з анемією, адаптаційною реакцією дистресу, низьким та високим рівнем індексу зсуву лейкоцитів, збільшенням кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка, зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, зниженими рівнями холестерину крові (<180 мг/дл), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (<40 мг/дл) і тригліцеридів (<88 мг/дл). У жінок гірший прогноз перебігу хронічної серцевої недостатності спостерігали за умов важкої хронічної серцевої недостатності, підвищення ШОЕ, високих рівнях фібриногену (>4 г/л), збільшенні молекул середньої маси 0,6-1,0 ум.од, адаптаційної реакції дистресу.

Висновок. Отож, виявлені нами предиктори негативного прогнозу можуть слугувати для розробки індивідуальних алгоритмів прогнозування перебігу серцевої недостатності, з врахуванням також гендерних особливостей.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, прогноз, виживання

Abstract

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME CLINICAL, LABORATORY, AND INSTRUMENTAL PARAMETERS FOR THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

O.M. RADCHENKO, M.O. KONDRATIUK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. In recent years, there has been great interest in developing risk markers for the development and progression of cardiovascular diseases, especially chronic heart failure (CHF). Early identification of the predictors of a negative prognosis has great practical significance, as it facilitates the provision of appropriate treatment and improves patient prognosis.

Methods. 110 patients with CHF underwent comprehensive clinical examinations. In addition to standard examinations, middle molecular weight molecule levels, glomerular filtration rate, non-specific adaptive responses, and lipidogram indicators were determined, and haematological indices were calculated. The Kaplan-Meier method was used to investigate cumulative survival, and Cox's F-test and the generalized Wilcoxon-Gehan test were used to compare survival.

Results. The main unfavourable prognostic factors for survival of patients with chronic heart failure over 24 months were: functional class IV chronic heart failure, hemoglobin level <110 g/l for women and <130 g/l for men, adaptive stress reaction, an abnormal (increased or decreased) leukocyte shift, increased left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) (>5.7 cm), decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) (<45%), decreased total cholesterol levels (<180 mg/dl), and decreased glomerular filtration rate (<60 ml/min/1.73 m²). For men, a worse prognosis was associated with anemia, adaptive stress reaction, abnormal leukocyte shift, increased LVEDD, decreased LVEF, decreased blood cholesterol levels (<180 mg/dl), decreased high-density lipoprotein cholesterol (<40 mg/dl), and decreased triglycerides (<88 mg/dl). For women, a worse prognosis was seen with severe CHF, increased ESR, high fibrinogen levels (>4 g/l), increased middle molecular weight molecules (0.6-1.0 conditional units), and adaptive stress reaction.

Conclusions. The predictors of negative prognosis identified

in this study may help develop individual algorithms for the prediction of the prognosis of heart failure patients, taking into account the sex differences.

Keywords: *chronic heart failure, prognosis, survival*

Вступ

Прогноз хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) залишається одним з найгірших серед усіх серцево-судинних уражень [7]. Показник смертності впродовж 6 місяців коливається за даними різних досліджень від 5% до 60% в залежності від вираженості серцевої недостатності [14]. Виділення факторів негативного прогнозу залишається актуальним питанням на сьогодні, оскільки може слугувати базою для подальшого вдосконалення алгоритму індивідуального прогнозування виживання при ХСН [15].

Завданням цієї частини роботи було визначення прогностичної цінності вивчених клінічно-лабораторних та інструментальних параметрів у наростанні ХСН.

Матеріал і методи

Проведено повне клінічне обстеження 110 пацієнтів з ХСН, яка викликана хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічною хворобою. Основний діагноз та функціональний клас ХСН встановлювали за наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006.

Серед досліджуваних було 74,5% чоловіків та 25,5% жінок. Основною причиною розвитку ХСН була ішемічна хвороба серця (ІХС), яку діагностували у 99 (90,0%) хворих. Серед інших причин розвитку ХСН можна виділити дилатативну кардіоміопатію у 8 (7,8%) випадках, хронічну ревматичну хворобу серця з формуванням вад серця 3 (2,7%). Найчастіше серед форм ІХС виявляли стенокардію, яку діагностували у 76 (69,1%) хворих. Серед них у 58 (52,7%) хворого діагностували стабільну стенокардію переважно II-IV функціонального класу (ФК). Нестабільну стенокардію відповідно діагностували у 18 (16,3%) пацієнтів. Майже половина обстежених хворих мала дані про перенесений інфаркт міокарду (43,4%). У 20,9% хворих діагностувався цукровий діабет (ЦД). Постійна форма фібриляції передсердь спостерігалася у 29,1% хворих

Діагноз ХСН підтверджений визначенням N-термінальної мозкової фракції натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) якісним ме-

тодом (СІТО TEST NT-proBNP, Фармаско). Ендогенну інтоксикацію оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) [4, 6], які визначали спектрофотометричним способом в ультрафіолетовій частині спектру на довжині хвилі 254 нм за Н.І. Габриелян та співавт. (1985) [2].

Тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції (АР) визначали за вмістом лімфоцитів периферійної крові та індексом адаптації (співвідношення між рівнями лімфоцитів та сегментоядерних гранулоцитів): стрес (до 20%, до 0,3); орієнтування (20 - 28%, 0,31 - 0,50); спокійна та підвищена активація (29 - 45%, 0,51 - 0,90); переактивація (більше 45%, більше 0,91), неповноцінна адаптація (лейкопенія менше $4 \times 10^9/\text{л}$) [3]. Індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) розраховували за Яблчанським Н.І. (1983) [17]. Рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛВЩ) і тригліцеридів (ТГ) визначали спектрофотометрично ферментативним методом з використанням реактивів фірми "Human", а холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛНЩ) - за допомогою розрахункового методу W.T. Friedewald et al. (1972). Швидкість клубочкової фільтрації (КФ) розраховували за формулою Cockcroft і Gault (1976 р.) [13].

Усім хворим для вивчення структурно-функціональних параметрів проводили ехокардіографічне обстеження на апараті Aloka SSD-500 (Японія) за стандартним методом. Статистичний аналіз проводили із використання програми STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Контрольною точкою спостереження вважали випадок повторної госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН або випадок смерті пацієнта впродовж 24 місяців. Для дослідження кумулятивного виживання використовували метод Каплана-Мейера, а для порівняння виживання у групах - F-критерій Кокса, узагальнений критерій Вілкоксона-Гехана [1].

Результати й обговорення

Хворих обстежували впродовж 24 місяців. Кінцевою точкою спостереження вважали випадок повторної госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН або смерть пацієнта.

Проведене проспективне спостереження встановило, що серед 110 обстежених пацієнтів із ХСН, яких спостерігали впродовж 24 місяців, 24,5% хворих були повторно госпіталізовано,

7,3% пацієнти померли від наростаючої ХСН та 68,2% хворих мали безподійне виживання.

Проаналізувавши залежність прогнозу від віку, ми виявили, що найгірший прогноз мали пацієнти віком від 59 до 74 років. Деяко несподівано виживання пацієнтів старших за 74 роки було кращим, ніж у пацієнтів цієї групи. Кумулятивна частка виживання в групі хворих віком до 59 років становила 86,9%, у віці від 59 до 74 років - найменше - 61,7%, та старше 74 років - 81,8% (F-критерій Кокса між групою <59 років та 59-74 роки: $p=0,01$, критерій Гехана-Вілкоксона: $p=0,04$; та між групами 59-74 та більше 74 років Кокса $p=0,04$, Гехана-Вілкоксона $p=0,1$). Наявні дані збігаються з наведеними у літературі [15], що прогноз при наявній клінічно маніфестній ХСН не залежить від віку пацієнтів. Проте, існують інші дані, де гірший прогноз був у хворих старше 65 років [12].

Виживання пацієнтів з ХСН залежало від ФК ХСН. Кумулятивна частка виживання пацієнтів з I-II ФК ХСН за 24 місяці становила 69,5% проти 46,6% в осіб з IV ФК ХСН (F-критерій Кокса $p=0,04$).

На прогноз не впливали стать пацієнтів, наявність порушень ритму та провідності та характеру супровідної патології. Виявлено чітку залежність виживання обстежених пацієнтів від перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі та наявності гіпертонічної хвороби. Кумулятивна частка виживання пацієнтів з перенесеним ІМ становила 52,2% проти 79,1% хворих, що не мали ІМ (F-критерій Кокса $p=0,0006$ та Гехана-Вілкоксона $p=0,0007$). Кумулятивна частка вижи-

вання пацієнтів із гіпертонічною хворобою становила 63,7% проти 78,8% без гіпертонічної хвороби (F-критерій Кокса $p=0,03$ та Гехана-Вілкоксона $p=0,08$).

Аналіз виживання обстежених пацієнтів, поділених за значенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) на дві підгрупи (більше та менше медіани - 80 уд/хв) показав, що істотно гірший прогноз мали хворі з величиною ЧСС більшою за 80 уд. за 1 хвилину, кумулятивна частка виживання яких становила 61,6% проти 77,5% при меншій ЧСС (F-критерій Кокса $p=0,02$ та Гехана-Вілкоксона $p=0,05$).

Аналізуючи виживання пацієнтів та випадки повторної госпіталізації залежно від рівня гемоглобіну, ми виявили, що значно гіршим був прогноз у пацієнтів з анемією, так, кумулятивна частка виживання яких становила 45,1%, а для хворих без анемії 75% (F-критерій Кокса $p=0,008$, критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,01$) (рис. 1).

Важливо, що тип адаптаційної реакції впливав на виживання хворих з ХСН. Найгірший прогноз ми спостерігали в пацієнтів з АР стресу, тоді як найкращий за умов реакції орієнтування. У хворих з реакцією стресу кумулятивна частка безподійного виживання становила 45,4%, орієнтування - 78,0%, спокійної та підвищеної активації - 60,4%. Розбіжність істотна між хворими із реакцією стресу та орієнтування (F-критерій Кокса $p=0,001$, критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,002$), АР стресу та спокійною та підвищеною активацією (F-критерій Кокса $p=0,04$, критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,06$) (рис. 2).

Несприятливим прогностичним критері-

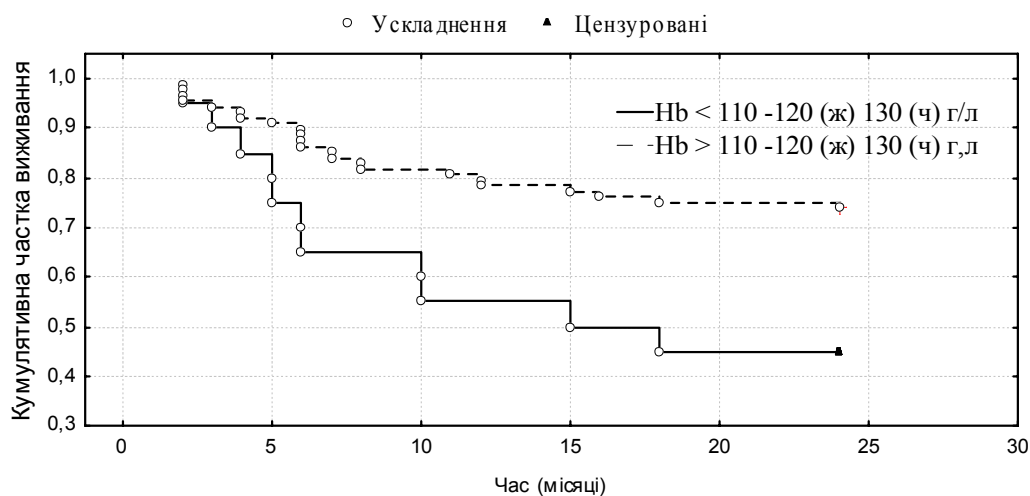


Рис. 1

Криві виживання хворих з ХСН продовж 24 місяців залежно від рівня гемоглобіну

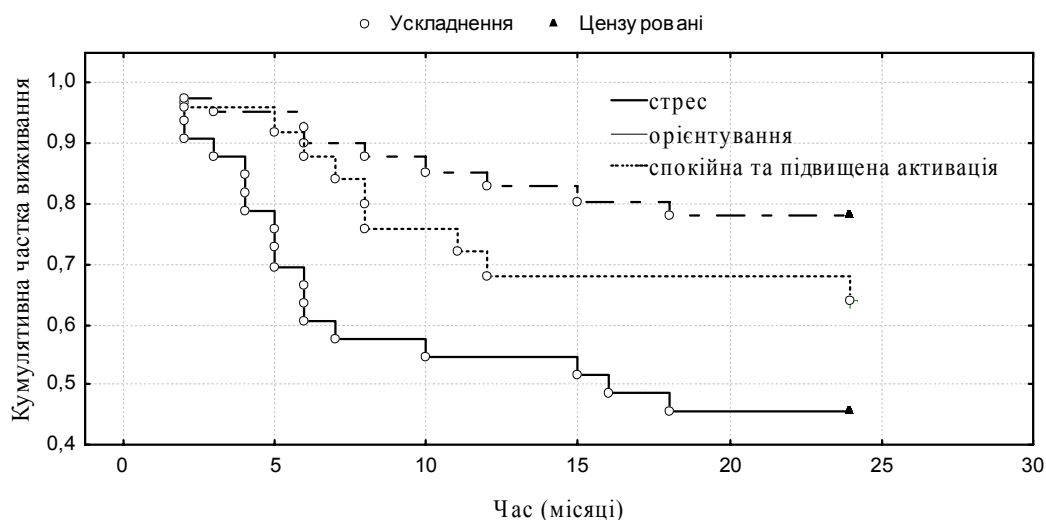


Рис. 2

Криві виживання хворих з ХСН впродовж 24 місяців залежно від типу адаптаційної реакції

ем у пацієнтів з ХСН виявився ІЗЛ, збільшення якого вище 2,1 та зниження його нижче 1,7. За джерелами літератури його підвищення є ознакою активного запального процесу і порушення імунологічної реактивності [17]. Так кумулятивна частка виживання серед хворих із рівнем ІЗЛ нижче 1,7 та вище 2,1 була практично однаковою і становила 58,6% та 57,8%, що було нижче ніж у хворих із нормальним рівнем ІЗЛ - 86,7% (F-критерій Кокса для групи з нормальним рівнем ІЗЛ становив $p=0,04$ порівняно із низьким рівнем, та $p=0,006$ порівняно із високим) (рис. 3).

Суперечливими у літературі є дані відносно прогностично несприятливого рівня холесте-

рину ХС. Перші повідомлення про те, що низький рівень загального холестерину є тісно пов'язаний зі зростанням смертності у пацієнтів із наростаючою ХСН появилися наприкінці 20 ст. [16]. Це було підтвержене у інших дослідженнях, коли високий рівень холестерину супроводжувався зменшенням смертності [5, 8, 9, 10, 11]. За нашими даними виживання пацієнтів на ХСН залежало також від рівня ХС крові. Найвищою була кумулятивна частка виживання пацієнтів із рівнем ХС >220 мг/дл, яка становила 94,4%, різниця істотна порівняно із ХС <160 мг/дл, ХС 160-180 мг/дл, та ХС 180-220 мг/дл (F-критерій Кокса для групи з рівнем ХС >220 мг/дл становив $p=0,001$

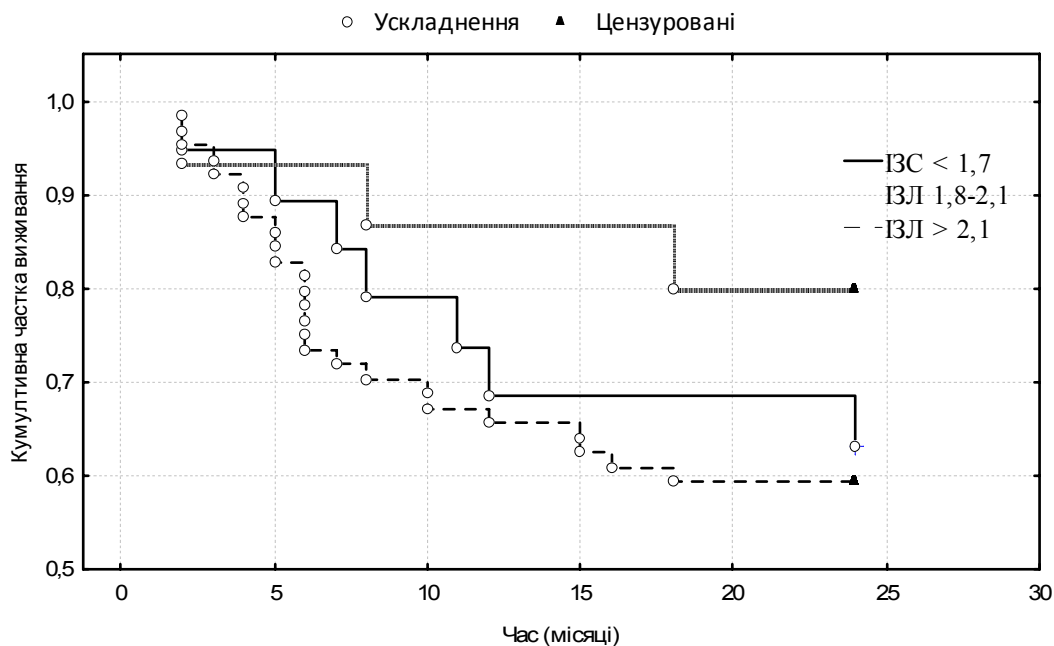


Рис. 3

Криві виживання хворих з ХСН впродовж 24 місяців залежно від рівня ІЗЛ

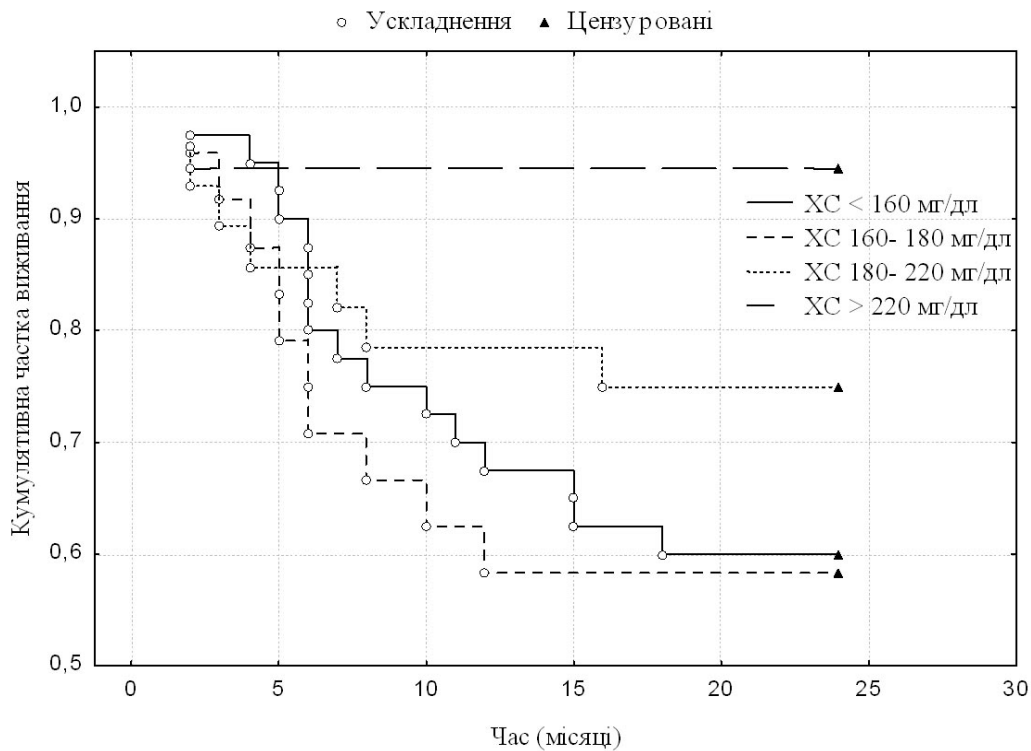


Рис. 4

Криві виживання хворих з ХСН впродовж 24 місяців залежно від рівня ХС крові

порівняно з ХС <160 мг/дл, $p=0,001$ порівняно з групою ХС 160-180 мг/дл, та $p=0,02$ порівняно з групою ХС 180-220 мг/дл). Майже однаковою виявилась кумулятивна частка виживання пацієнтів з рівнем ХС <160 мг/дл - 60% та ХС 160-180 мг/дл - 58%, більшою вона була у хворих з рівнем ХС 180-220 мг/дл - 75% (рис. 4).

Прогноз перебігу ХСН у хворих залежав також від структурно-функціональних характеристик серця. Порівнявши виживання пацієнтів

залежно від розмірів камер серця, ми виявили зв'язок між збільшеним розміром лівого шлуночка та гіршим прогнозом: у пацієнтів зі збільшеним кінцево-діастолічним розміром лівого шлуночка (КДРЛШ) >5,7 см кумулятивна частка виживання становила 59,5%, тоді як за умов КДРЛШ <5,7 см - 88,6% (F-критерій Кокса $p=0,001$, критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,004$) (рис. 5).

Знижена скоротлива здатність міокарду лівого шлуночка, що визначалася за зменшенням

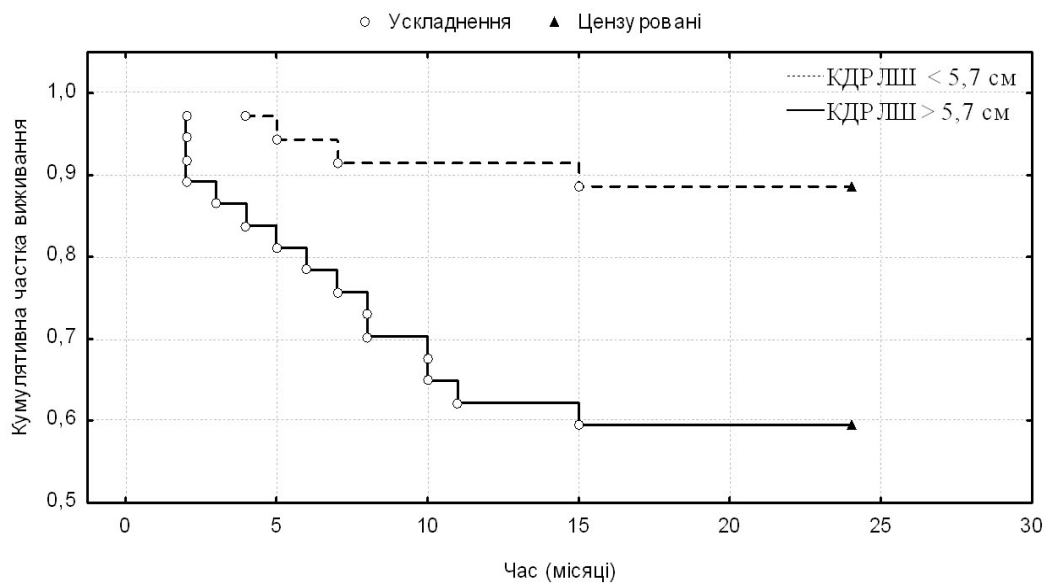


Рис. 5

Криві виживання хворих з ХСН впродовж 24 місяців залежно від КДРЛШ

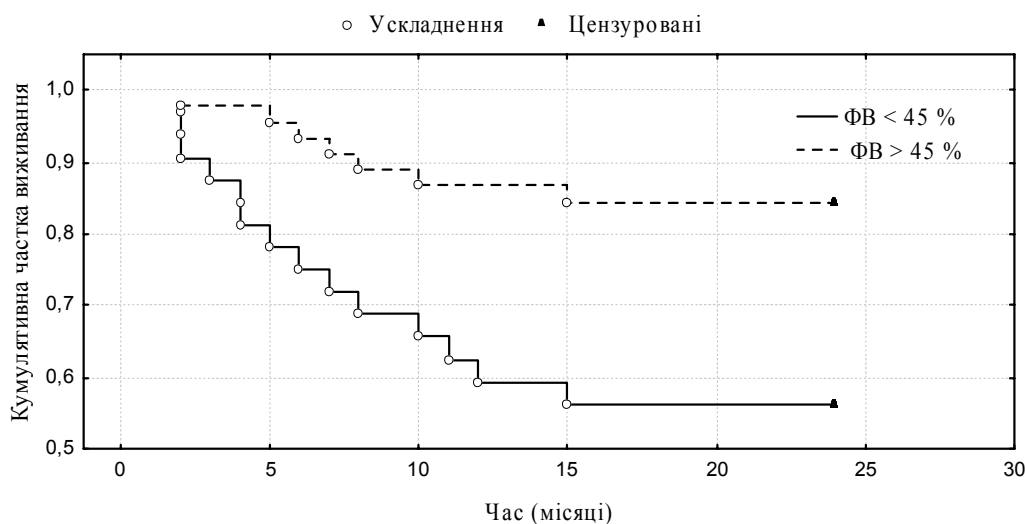


Рис. 6

Криві виживання хворих з ХСН впродовж 24 місяців залежно від ФВЛШ

ФВ, також виявилася предиктором гіршого виживання, що подібно до даних отриманих деякими дослідниками, де ФВ ЛШ нижче 30% асоціюється із гіршим прогнозом [15]. За нашими даними, кумулятивна частка хворих з ФВ <45% становила 56,2%, а з рівнем >45% - 84,4% (F-критерій Кокса $p=0,002$, критерій Гехана-Віллоксона $p=0,005$) (рис. 6).

Стан функції нирок у хворих з ХСН також мав вагоме значення для прогнозування перебігу: кумулятивна частка виживання у хворих із низькою швидкістю КФ становила 60,8% і була істотно нижчою, ніж за умов збереженої швидкості КФ - 88,2% (F-критерій Кокса $p=0,04$)

Отже, до основних несприятливих прогностичних чинників щодо виживання пацієнтів з ХСН впродовж 24 місяців відносяться також ХСН ІV ФК, рівень гемоглобіну менше 110 г/л для жінок та менше 130 г/л для чоловіків, адаптаційна реакція стресу, підвищення або зниження нижче норми ІЗЛ, збільшення кінцево-діастоліч-

ного розміру лівого шлуночка більше 5,7 см та зменшення фракції викиду ЛШ менше 45%, зменшення рівнів загального холестерину менше 180 мг/дл, та зниження рівня КФ менше 60 мл/хв./1,73 м² (табл. 1).

Виживання впродовж 24 місяців пацієнтів з ХСН виявлялася практично однаковою у чоловіків і жінок. Збігається із результатами досліджень [15]. Серед чоловіків з ХСН 26,8% хворих були повторно госпіталізовані протягом терміну спостереження, серед жінок - 21,4%. 8,5% чоловіків та 3,5% жінок померли від наростаючої ХСН, а 64,6% чоловіків і 75,0% жінок мали безпідійне виживання.

Проте, проаналізувавши гендерні особливості факторів негативного прогнозу окремо у чоловіків й жінок з ХСН, ми виявили у них різні прогностичні чинники. У чоловіків гірший прогноз асоціювався з анемією, АР дистресу, низьким та високим рівнем ІЗЛ, збільшенням КДРЛШ, зниженою ФВЛШ, зниженими рівнями ХС крові

Таблиця 1

Предиктори виживання хворих на ХСН

Предиктори	Частка виживання	Предиктори	Частка виживання	F-критерій Кокса	Критерій Гехана-Віллоксона
СН ІV ФК	46,6%	СН І-ІІ ФК	72,1%	$p=0,04$	$p=0,07$
НЬ<110-120 (ж), 130 (ч) г/л	45,1%	НЬ>110-120 (ж), 130 (ч) г/л	74,4%	$p=0,007$	$p=0,01$
АР стресу	45,4%	АР орієнтування	78,0%	$p=0,001$	$p=0,002$
		АР спокійної та підвищеної активності	60,4%	$p=0,04$	$p=0,06$
ІЗЛ<1,7	60,6%	ІЗЛ(1,7-2,1)	86,7%	$p=0,05$	$p=0,1$
ІЗЛ>2,1	58,5%			$p=0,006$	$p=0,02$
КДРЛШ>5,7 см	59,5%	КДРЛШ<5,7 см	88,6%	$p=0,001$	$p=0,004$
ФВ<45%	56,2%	ФВ>45%	84,4%	$p=0,002$	$p=0,005$
ХС<160 мг/дл	60,0%	ХС>220 мг/дл	94,4%	$p=0,001$	$p=0,01$
ХС<160-180 мг/дл	58,3%			$p=0,001$	$p=0,02$
КФ<60 мл/хв./1,73 м ²	60,8%	КФ>60 мл/хв./1,73 м ²	75,2%	$p=0,04$	$p=0,07$

Гендерні особливості предикторів виживання хворих на ХСН

Предиктори	Частка виживання	Предиктори	Частка виживання	F-критерій Кокса	Критерій Гехана-Вілкоксона
ЧОЛОВІКИ					
НЬ<130 г/л	35,7%	НЬ>130 г/л	71,6%	p=0,006	p=0,01
АР дистресу	44,0%	АР еустресу	68,7%	p=0,01	p=0,01
ІЗЛ<1,7	56,2%	ІЗЛ (1,7-2,1)	83,3%	p=0,04	-
ІЗЛ>2,1	55,5%			p=0,02	p=0,04
КДРЛШ>5,7 см	57,6%	КДРЛШ<5,7 см	94,7%	p=0,0004	p=0,003
ФВ<45%	57,1%	ФВ>45%	82,8%	p=0,01	p=0,03
ХС<160 мг/дл	56,6%	ХС>220 мг/дл	90,9%	p=0,009	p=0,08
ХС<160-180 мг/дл	61,1%			p=0,02	-
ХС-ЛВЦ<40 мг/дл	55,2%	ХС-ЛВЦ>40 мг/дл	76,3%	p=0,03	p=0,09
ТГ<88,5 мг/дл	56,0%	ТГ>220 мг/дл	100%	-	p=0,01
ЖІНКИ					
СН ІV ФК	33,3%	СН І-ІІ ФК	84,2%	p=0,05	p=0,06
АР дистресу	61,5%	АР еустресу	86,6%	p=0,04	-
ШОЕ>15 мм/год	44,4%	ШОЕ<15 мм/год	90,0%	p=0,004	p=0,009
Фібриноген>4 г/л	66,6%	Фібриноген<4 г/л	90,0%	p=0,05	-
МСМ 0,6-1,0 ум.од	55,5%	МСМ<0,6 ум.од	86,6%	p=0,05	-

(<180 мг/дл), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛВГ) (<40 мг/дл) і ТГ (<88 мг/дл) (табл. 2). У жінок гірший прогноз перебігу ХСН спостерігали за умов важкої ХСН, підвищення ШОЕ, високих рівнях фібриногену (>4 г/л), збільшенні МСМ 0,6-1,0 ум.од, АР дистресу (табл. 2).

Висновки

До основних несприятливих прогностичних чинників щодо виживання пацієнтів з ХСН продовж 24 місяців відносяться також ХСН ІV ФК, рівень гемоглобіну менше 110 г/л для жінок та менше 130 г/л для чоловіків, адаптаційна реакція стресу, підвищення або зниження нижче норми ІЗЛ, збільшення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка більше 5,7 см та зменшення фракції викиду ЛШ менше 45%, зменшення рівнів загального холестерину менше 180 мг/дл, та зниження рівня КФ менше 60 мл/хв./1,73 м².

У чоловіків гірший прогноз асоціювався з анемією, АР дистресу, низьким та високим рівнем ІЗЛ, збільшенням КДРЛШ, зниженою ФВЛШ, зниженими рівнями ХС крові (<180 мг/дл), ХС-ЛВГ (<40 мг/дл) і ТГ (<88 мг/дл). У жінок гірший прогноз перебігу ХСН спостерігали за умов важкої ХСН, підвищення ШОЕ, високих рівнях фібриногену (>4 г/л), збільшенні МСМ 0,6-1,0 ум.од, АР дистресу.

Література

1. Cox D, Oakes D. Analysis of Survival Data. Chapman and Hall, 1984. - 201p.
2. Gabrielyan NY, Levitsky ER, Dmitriev AA et al. Screening method for the determination of middle molecules in

- biological fluids. Guidelines. M; 1985. 24 p. Russian (Габриэлян Н.Й., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации. М; 1985. 24 с.
3. Garkavy L.H., Kvakina E.B., Kuzmenko T.S. Antistress reaction and activation therapy; Moskva.: Imedis, 1998. - 654 p. Russian (Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: Имедис; 1998. - С. 654)
 4. Gersimov A.M., Posiseeva L.V., Grishakova M.A. Mean-weight molecules in patients with external genital endometriosis. Klin Lab Diagnostic 2003; (12): 16-19. Russian (Герасимов А.М., Посисеева Л.В., Гришанкова М.А. Молекулы средней массы у больных с наружным генитальным эндометриозом. Клиническая лабораторная диагностика 2003; (12): 16-19).
 5. Horwich T.B: Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002, 8, 216-224.
 6. Kovtunova ME, Pankov V., Perevalova NN. Ceruloplasmin and peptides of the middle mass as the criteria of acute myeloid leukemia. Clinical Laboratory Diagnostic 2003;(5): 52-54. Russian (Ковтунова М.Е., Паньков В.Н., Перевалова Н.Н.. Церулоплазмин и среднемолекулярные пептиды как критерии течения острого миелобластного лейкоза. Клиническая лабораторная диагностика 2003; (5): 52-54).
 7. Mosterd A, Hoes W A: Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007, 93,1137-1146.
 8. Mozaffarian D: Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. Am J Cardiol 2004, 93, 1124-1129.
 9. Pim van der Harst, Adriaan A. Voors, Wiek H. van Gilst, [et al]: Statins in the treatment of chronic heart failure. Biological and clinical considerations Cardiovascular Research 2006, 3, 21.
 10. Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W., [et al.]: The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. JAm Coll Cardiol 2003, 42, 1933-1940.
 11. Rosolova H., Cech J., Simon J., [et al.]: Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the

- Czech Republic--a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail* 2005, 7, 780-783.
12. Smirnova E.A. Predictors of poor prognosis in chronic heart failure. *Russ. Med-biol. Vestnik im. I.P.Pavlova* 2011, 4, 1-5. Russian (Смирнова Е.А. Предикторы неблагоприятного прогноза при ХСН. *Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П.Павлова* 2011, 4. - С.1-5).
 13. Snyder S. Pendergraph B: Detection and Evaluation of Chronic Kidney Disease. *Am. Fam. Physician* 2005, 9, 1723-1734.
 14. Ukrainian Heart Association Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of chronic heart failure in adults. *Київ.: Четверта хвиля, 2006. - 48 р.* Ukrainian (Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. - К.: Четверта хвиля, 2006. - 48 с.).
 15. Voronkov L.G., Tkach N.A. Survival of patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction in three-year prospective study depend. www.ukrcardio.org/journal.php/article/294. Ukrainian (Воронков Л.Г. Вживання пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка в залежності від даних неінвазивних клініко-інструментальних методів їх обстеження (за даними трьохрічного проспективного спостереження).
 16. Vredevoe D.L: Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998, 82, 323-328.
 17. Yabluchanskiy N.I. Offset index of leukocytes as a marker of reactivity during acute inflammation. *Lab. delo* 1983; 1: 60-61. Russian (Яблучанский Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении. *Лаб. дело* 1983; 1:60-61).