

# Вживаність упродовж 36 місяців та її предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі



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

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

**Мета роботи** — порівняти показники виживаності та предиктори смерті впродовж 36 місяців у чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

**Матеріали і методи.** У дослідженні брали участь 356 пацієнтів з ХСН (II–IV функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, та ФВ ЛШ менше 40 %, яких обстежували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування СН Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України. Незалежні чинники, що впливають на час виживання хворих, визначали за допомогою регресії Кокса, побудови кривих виживаності за методом Каплана – Мейера, кластерного аналізу, описової статистики та інтервального оцінювання.

**Результати та обговорення.** Аналіз виживаності хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ показав, що кумулятивне виживання на кінець третього року спостереження статистично значуще не відрізнялося ( $p = 0,137$ ) і становило 49 % для чоловіків та 51 % для жінок. Чинники, пов'язані з несприятливим прогнозом, істотно відрізнялися залежно від статі. Так, предикторами настання летального кінця впродовж 36 місяців у чоловіків виявилися: високий рівень сечової кислоти в крові, великий (більше 340 мл) кінцеводіастолічний об'єм, ФВ ЛШ менше 20 %, низький (менше 85 г/л) рівень гемоглобіну; також вагомими показниками в таких пацієнтів — товщина стінки лівого та правого шлуночків, рівень калію в сироватці крові, об'ємі та лінійні (зокрема й індексовані) параметри порожнин ЛШ. У жінок показниками, пов'язаними з настанням летального кінця за період спостереження, виявилися: підвищений рівень глюкози крові, рівні креатиніну та сечової кислоти, товщина вільної стінки правого шлуночка, ударний об'єм ЛШ, індекс маси тіла, ФВ ЛШ менше 28 %, кліренс креатиніну.

**Висновки.** Виживання чоловіків і жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ протягом 36 місяців спостереження статистично значуще не відрізняється, тимчасом як щодо предикторів настання летального кінця виявлено деякі відмінності.

**Ключові слова:** серцева недостатність, виживаність, предиктори, стать.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найважливіших проблем у сучасній кардіології. ХСН притаманна значна поширеність, високий рівень інвалідизації та смертності [3, 12, 14, 16]. Виконання основного завдання в лікуван-

ні цієї категорії пацієнтів, а саме продовження їхнього життя, неможливе без встановлення показників, котрі найтісніше асоціюються з виживаністю хворих, тобто предикторів тривалого клінічного прогнозу, а модифікування частини з них дає потенційний шанс на збільшення тривалості життя [1, 2, 13]. Автори жодної з доступних нам робіт, присвячених прогнозуванню перебігу ХСН у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), не здійснювали зіставного аналізу предикторів виживання залежно від гендерного статусу.

**Мета роботи** — порівняти показники виживаності та предиктори смерті впродовж 36 місяців

Стаття надійшла до редакції 23 липня 2017 р.

Філатова Олена Леонідівна, мол. наук. співр.  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: kingfisher@ukr.net

© Л. Г. Воронков, О. Л. Філатова, А. В. Ляшенко, Н. А. Ткач,  
П. Н. Бабич, 2017

у чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

### Матеріали і методи

У дослідження залучили 356 пацієнтів із ХСН II–IV функціонального класу за NYHA, зумовленою ішемічною хворобою серця, і ФВ ЛШ менше 40 % віком від 18 до 75 років. Серед них 259 (72,8 %) чоловіків і 97 (27,2 %) жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України» у 2010–2013 рр. з подальшим амбулаторним спостереженням упродовж 36 місяців. За початкову точку спостереження брали дату першого загальноклінічного обстеження. На супутню артеріальну гіпертензію страждали 88 % хворих, на цукровий діабет (ЦД) 2 типу – 111 (31 %), хронічне обструктивне захворювання легень було у 82 (23 %) пацієнтів. У 241 (68 %) хворого діагностували постійну або персистентну форму фібриляції передсердь, у 111 (31 %) – інфаркт міокарда в анамнезі, у 48 (13 %) – мозковий інсульт, у 72 (20 %) – анемію I ступеня.

У дослідження не залучали хворих з вадами клапанів серця, запальними ураженнями серця, гострою формою ішемічної хвороби серця, інсультом або транзиторною ішемічною атакою впродовж останніх 6 місяців, онкологічними, ендокринними (зокрема інсулінозалежним ЦД), хронічними інфекційними хворобами, а також нефрологічними захворюваннями (хронічним пієлонефритом, хронічним гломерулонефритом, амліодозом нирок).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування СН Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [9].

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів охоплювали: ехокардіографію за стандартною методикою [8], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [9], які проводили на базі біохімічної лабораторії ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України». Усіх хворих лікували згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів [9], зокрема призначали діуретики, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту тощо.

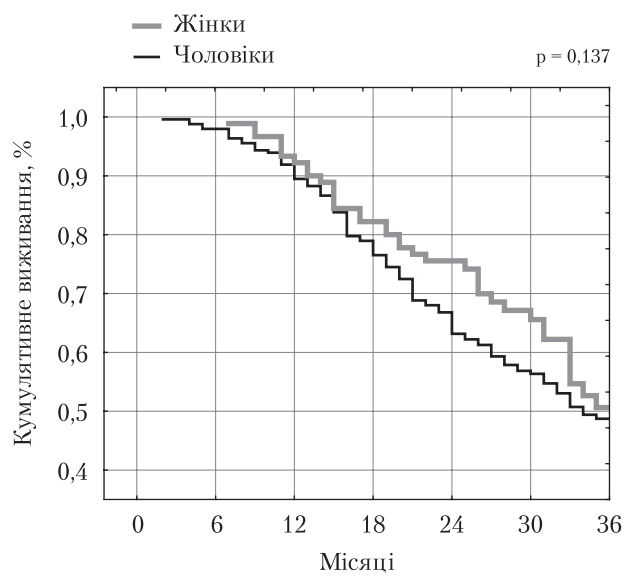
Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.1 та Excel [6, 7]. Незалежні чинники, що впливали на час виживання хворих, визначали за допо-

могою регресії Кокса, побудови кривих виживаності за методом Каплана–Мейера, кластерного аналізу, методів описової статистики та інтервального оцінювання [6, 7]. За допомогою кластерного аналізу визначали конкретні чисельні значення показників, які з найбільшою мірою інформативності cut-off давали змогу виокремити групи пацієнтів з настанням або ненастанням летального кінця за обумовлений період спостереження. При цьому обчислення здійснювали за групами чинників, сформованими відповідно до методів клініко-інструментального дослідження хворих. Незалежні предиктори виживання визначали в кожній окремо сформованій моделі. Рівень значущості для статистичних критеріїв узято рівним 0,05.

### Результати

Аналіз виживаності хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ показав, що кумулятивне виживання наприкінці третього року (36 місяців) спостереження становило 49 і 51 % для чоловіків і жінок відповідно (p = 0,137). Графік кумулятивного виживання наведено на рисунку.

До найінформативніших предикторів настання летального кінця впродовж 36 місяців у чоловіків належали: високий рівень сечової кислоти в крові, великий (більше 340 мл) кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та ФВ ЛШ менше 20 %. Інформативною щодо трирічного виживання чоловіків була також низка інших показників ремоделювання серця, а саме: товщина стінок лівого та правого шлуночків, об'ємні та лінійні (зокрема й індексовані) параметри порожнин ЛШ. Серед найінформативніших предикторів несприятливого прогнозу



**Рисунок.** Криві виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ упродовж 36 місяців залежно від статі

виживання впродовж трьох років у чоловіків, окрім показників ремоделювання серця, були лише рівень сечової кислоти та низький (менше 85 г/л) рівень гемоглобіну (табл. 1).

Водночас у жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ серед показників, пов'язаних із настанням летального кінця, у період спостереження на чільному місці був підвищений рівень глюкози крові, а також рівні креатиніну та сечової кислоти. Наступними за значущістю були товщина вільної стінки правого шлуночка, індекс маси тіла, ФВ ЛШ менше 28 % (табл. 2).

### Обговорення

Попередні дані, отримані в загальній популяції пацієнтів із симптомною ХСН, тобто без урахування СН зі зниженою або зі збереженою ФВ ЛШ, зумовили панування думки про кращу довготермінову виживаність серед жінок, що страждають на ХСН, порівняно з чоловіками [2, 4, 11, 15]. Утім наше дослідження засвідчує, що в популяції хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (менше 40 %) прогноз трирічного виживання чоловіків і жінок істотно не відрізняється. Водночас ми встановили, що предиктори летального кінця в чоловіків і жінок мають деякі відмінності, котрі, можливо, варто враховувати у процесі амбулаторного диспансерного спостереження. Зокрема, у чоловіків такі предиктори переважно відображають ступінь ремоделювання серця, тимчасом як у жінок найвагоміші предиктори летального кінця — це зміни показників метаболізму (рівні глюкози крові, сечової кислоти та креатиніну крові). Хоча причини таких відмінностей потребують окремого аналізу, можна припустити, що передумови для їх існування — з одного боку, більша схильність осіб чоловічої статі до дилатації та фіброзу міокарда [5, 10], із другого — вища частота випадків ЦД та ниркової дисфункції серед обстежених нами жінок порівняно із чоловіками (41,6 % порівняно з 27,4 %;  $p = 0,012$ , та 60,8 % порівняно з 37,7 %;  $p < 0,001$ , відповідно). Встановлення показників, найтісніше асоційованих із ризиком настання летального кінця впродовж наступних трьох років спостереження, з урахуванням статевий приналежності може бути корисним у роботі лікаря, який здійснює диспансерне ведення таких пацієнтів.

### Висновки

Виживання чоловіків та жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 36 місяців було зрівняним і становило 49 та 51 % відповідно.

За результатами кластерного аналізу клініко-інструментальних показників у чоловіків із хронічною серцевою недостатністю та зниженою

Т а б л и ц я 1

#### Предиктори летального кінця впродовж 36 місяців для чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Змінна (коваріата)	p	ВШ (95,0 % ДІ)
Сечова кислота > 597,5 мкмоль/л	0,012	6,255 (1,434–27,273)
КДО > 340 мл	0,018	5,610 (1,522–20,678)
ФВ ЛШ < 20 %	0,030	5,093 (1,178–22,009)
Товщина стінки ЛШ > 0,8	0,004	4,303 (1,654–11,192)
Кінцевостолічний розмір > 5,62 см	0,000	3,750 (1,824–7,709)
Гемоглобін < 85 г/л	0,943	3,348 (0,066–170,594)
Ударний об'єм < 64 мл	0,033	2,967 (1,177–7,476)
Рівень калію в крові > 4,4 ммоль/л	0,003	2,560 (1,401–4,679)
Товщина стінки правого шлуночка > 0,6 см	0,029	2,483 (1,145–5,385)
Індекс кінцевостолічного об'єму ЛШ > 87,25 мл/м <sup>2</sup>	0,046	2,190 (1,064–4,510)
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ > 6,4 см	0,023	2,157 (1,149–4,051)
Індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ > 118,05 мл/м <sup>2</sup>	0,050	2,076 (1,048–4,114)
КСО > 168,5 мл	0,037	2,074 (1,089–3,952)

КСО — кінцевостолічний об'єм.

Т а б л и ц я 2

#### Предиктори летального кінця впродовж 36 місяців для жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Предиктор	p	ВШ (95,0 % ДІ)
Глюкоза > 6,7 ммоль/л	0,001	27,98 (1,63–48,07)
Креатинін > 70,5 мкмоль/л	0,008	15,71 (1,74–142,17)
Сечова кислота > 234 мкмоль/л	0,037	13,91 (1,32–146,59)
Товщина стінки правого шлуночка > 0,7 см	0,026	7,73 (1,40–4,28)
Ударний об'єм < 37,07 мл	0,041	5,14 (1,28–20,68)
Індекс маси тіла > 29,98 г/м <sup>2</sup>	0,001	5,14 (1,95–13,59)
Товщина міжшлуночкової перегородки < 0,9 см	0,003	3,59 (1,59–4,07)
ФВ ЛШ < 28 %	0,041	3,41 (1,15–10,11)
Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 46 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	0,045	3,05 (1,14–8,16)

фракцією викиду лівого шлуночка до предикторів летального кінця впродовж 36 місяців спостереження належать: рівень сечової кислоти більше 597 мкмоль/л, кінцеводіастолічний об'єм більше 340 мл, фракція викиду лівого шлуночка менше 20 %, товщина стінки лівого шлуночка більше 0,8 см, кінцевостолічний розмір більше 5,6 см, рівень гемоглобіну крові менше 85 г/л, ударний об'єм лівого шлуночка менше 64 мл, рівень калію

сироватки крові більше 4,4 ммоль/л, товщина стінки правого шлуночка більше 0,6 см, індекс кінцево-систоличного об'єму більше 87 мл/м<sup>2</sup>, кінцеводіастолічний розмір більше 6,4 см, індекс кінцеводіастолічного об'єму більше 118 мл/м<sup>2</sup>, кінцевосистоличний об'єм більше 168 мл.

За результатами кластерного аналізу клініко-інструментальних показників у жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка до предикторів летально-

го кінця впродовж 36 місяців спостереження належать: рівень глюкози крові більше 6,7 ммоль/л, рівень креатиніну у плазмі крові більше 70 мкмоль/л, рівень сечової кислоти більше 234 ммоль/л, товщина стінки правого шлуночка більше 0,7 см, ударний об'єм лівого шлуночка менше 37 мл, індекс маси тіла більше 29,98 г/м<sup>2</sup>, товщина міжшлуночкової перегородки менше 0,9 см, фракція викиду лівого шлуночка менше 28 %, кліренс креатиніну менше 46 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>).

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Л. В.; формування бази даних, написання статті — О. Ф.;*

*ехокардіографічне дослідження — А. Л., Н. Т.; статистичне опрацювання даних — О. Ф., П. Б.; редагування тексту — Л. В., А. Л.*

## Література

1. Александер К., Клабник К., Мурич Я. Хронічна серцева недостатність у жінок // Ліки України. — 2013. — № 7. — С. 80–83.
2. Бахшалиев А. Б., Дадашова Г. М., Бахшалиева Г. И. Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. — 2015. — № 4. — С. 13–18.
3. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium medicum. — 2002. — № 3. — С. 112–114.
4. Дадашова Г. М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности // Клини. мед. — 2015. — № 1. — С. 71–75.
5. Меерсон Ф. З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. — М.: Медицина, 1978. — 344 с.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. — М.: Геотар-Мед, 2003. — 143 с.
7. Реброва О. Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм Statistica. — М.: Медіф Сфера, 2002. — 305 с.
8. Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко, М. И. Лутай, Л. Г. Воронков и др. — К.: Морион, 2008. — 1424 с. — С. 330–363.
9. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. — К.: Морион, 2016. — 192 с.
10. Figueredo V. M. Basic mechanisms of myocardial dysfunction: cellular pathophysiology of heart failure // Cur. Opin. Cardiol. — 1994. — Vol. 9. — P. 272–279.
11. Fruhwald F. M., Ulmer H., Pacher R. Heart rate and functional impairment are predictors of outcome in heart failure patients in the real world. Data from the Austrian Heart Failure registry // Wiener Klinische Wochenschrift. — 2011. — Vol. 123 (11–12). — P. 378–383.
12. Gastelurrutia P., Gastelurrutia M. A., Faus M. J., Bayes-Genis A. Common health problems management uncertainties in heart failure: a qualitative study // Farmacia Hospitalaria. — 2012. — Vol. 36 (6). — P. 498–505.
13. Khalid A., Bhatti S. K., Al-Amoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging // Missouri Medicine. — 2012. — Vol. 109 (6). — P. 489–492.
14. Mosterd A., Cost B., Hoes A. W. The prognosis of heart failure in the general population The Rotterdam Study // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1318–1327.
15. Tarride J. E., Lim M., Des Meules M. A review of the cost of cardiovascular disease // Can. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 25 (6). — P. 195–202.
16. Yeung D. F., Boom N. K., Guo H. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 // Can. Med. Assoc. J. — 2012. — Vol. 184 (14). — P. 765–773.

## Выживаемость в течение 36 месяцев и ее предикторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

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

ГУ «Национальный научный центр „Институт кардиологии имени акад. М. Д. Стражеска“ НАМН Украины», Киев

**Цель работы** — сравнить показатели выживаемости и предикторы наступления смерти на протяжении 36 месяцев наблюдения у мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 356 пациентов с ХСН (II–IV функционального класса по NYHA) и ФВ ЛЖ меньше 40 %, которых обследовали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и соответствующим им рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины. Независимые факторы, влияющие на выживаемость больных, определяли при помощи регрессии Кокса, построения кривых выживаемости по методу Каплана–Мейера, кластерного анализа, описательной статистики и интервальной оценки.

**Результаты и обсуждение.** Анализ выживаемости больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ показал, что кумулятивная выживаемость на конец третьего года наблюдения статистически значимо не отличалась ( $p = 0,137$ ) и составила 49 % для мужчин и 51 % для женщин. При анализе факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, обнаружены различия в зависимости от пола. Так, у мужчин предикторами наступления летального исхода на протяжении 36 месяцев были: высокий уровень мочевины, большой (больше 340 мл) конечнодиастолический объем (ЛЖ), ФВ ЛЖ меньше 20 %, низкий (меньше 85 г/л) уровень гемоглобина; также важными показателями у таких пациентов являются толщина стенок левого и правого желудочков, уровень калия в плазме крови, объемные и линейные (включая индексированные) параметры полостей ЛЖ. У женщин таковыми явились: повышенный уровень глюкозы крови, уровни креатинина и мочевины крови, толщина стенки правого желудочка, ударный объем ЛЖ, индекс массы тела, ФВ ЛЖ меньше 28 %, клиренс креатинина.

**Выводы.** Выживаемость мужчин и женщин с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ на протяжении 36 месяцев наблюдения статистически значимо не различается, в то время как для предикторов наступления летального исхода обнаружены определенные различия.

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

## Predictors of 36-month survival in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on gender

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

SI «National Scientific Centre „M.D. Strazhesko Institute of Cardiology“ of NAMS of Ukraine», Kyiv

**The aim** — comparison of survival rates and predictors of the onset of lethal outcome in men and women with chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) during 36 month follow-up.

**Materials and methods.** 356 patients with ischemic CHF (NYHA II–IV) and LVEF < 40 % were examined according to European Cardiologists Association recommendations. Cumulative survival was calculated by Kaplan–Meier method. Comparison of survival in groups was performed by F Mantel–Cox test. Predictors survival were determined by multiple logistic regression, cluster analysis, descriptive statistics and interval estimation.

**Results and discussion.** Analysis of survival in patients with CHF and reduced LVEF showed that cumulative survival at the end of 3 years of follow-up was not significantly different ( $p = 0.137$ ), and comprised 49 % for men and 51 % for women. Factors associated with poor prognosis varied significantly depending on gender. For example, the predictors of a lethal outcome during 36 months in men were: high urea in blood, a large (> 340 ml) size of the left ventricular end diastolic volume, the size of the LVEF less than 20 %, left and right ventricle wall thickness, low (< 85 g/l) hemoglobin level, serum potassium level, volumetric and linear (including indexed) parameters of LV chambers. The rates associated with the onset of the lethal outcome in women during the observation period were: high glucose blood, creatinine and urea levels, right ventricular wall thickness, stroke volume, of the LV, body mass index, size of the LVEF < 28 %, creatinine clearance.

**Conclusions.** Survival of men and women with CHF and reduced LVEF during 3 years of follow-up is not significantly different, while the predictors of a lethal outcome are non similar.

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