

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

**ВОЙЦЕХОВСЬКА КАТЕРИНА ВІТАЛІЇВНА**

УДК 616.12-008.46-036.12-037+616.441-00.64

**ВТРАТА МАСИ ТІЛА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ  
НЕДОСТАТНОСТІ: МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

14.01.11 - Кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ

**Наукові керівники:**

доктор медичних наук, професор **Воронков Леонід Георгійович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу серцевої недостатності

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Федьків Світлана Володимирівна**, Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, завідувач відділу променевої діагностики

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Березін Олександр Євгенович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, професор кафедри внутрішніх хвороб № 2

доктор медичних наук, професор **Жарінов Олег Йосифович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри функціональної діагностики

Захист дисертації відбудеться « 20 » жовтня 2020 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «      » \_\_\_\_\_ 2020 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) є найбільш поширеним ускладненням уражень міокарда різної етіології, яке характеризується тяжкістю клінічних проявів та незадовільним прогнозом виживання. Очікується, що до 2030 року поширеність ХСН може збільшитися на 46 % [Benjamin EJ, Vlahu MJ, 2017]. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно 45-60 % таких пацієнтів помирають протягом 5 років спостереження [Butycki I, et al., 2015], а у хворих із тяжкою ХСН смертність протягом 18 місяців сягає 50 % [Carlson H, 2014]. Також важливим клінічним аспектом виступає суттєве погіршення якості життя таких пацієнтів, зумовлене, насамперед, зниженням їх фізичної спроможності [Moradi M, et al., 2019; Воронков ЛГ, та ін., 2009].

Зараз ХСН розглядається як системна патологія, патофізіологічні зміни при якій стосуються не лише серцево-судинної системи, а й нутритивного статусу. Кахексія є поширеним патологічним станом при ХСН, який є предиктором гіршої виживаності незалежно від віку, функціонального класу серцевої недостатності, фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та фізичних спроможностей [Griva M, 2016]. Поширеність ненавмисної втрати маси тіла (МТ) у пацієнтів з ХСН коливається від 8 до 42 % залежно від критеріїв її визначення. [Christensen NM, et al., 2013]. Однак, клінічні предиктори втрати МТ при ХСН вивчені недостатньо. Також механізми, що залучені у процес втрати МТ при ХСН, залишаються недостатньо з'ясованими. Враховуючи негативний вплив втрати МТ на клінічний прогноз пацієнтів з ХСН, практичного значення набуває визначення інформативності втрати окремих тканинних складових тіла.

Усі вказані аспекти обґрунтовують актуальність оцінки нутритивного статусу в пацієнтів з ХСН, аналізу клініко-інструментальної характеристики даних пацієнтів з втратою МТ, вивчення зв'язку втрати МТ з показниками імунного запалення, ендотеліальною дисфункцією, пошуку предикторів втрати МТ, визначенні прогностичного значення втрати окремих тканинних складових та кількісних предикторів негативного прогнозу. Оцінка нутритивного статусу даної категорії хворих може мати суттєве клінічне значення, оскільки може забезпечити додаткову інформацію щодо перебігу захворювання та клінічного прогнозу.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дана робота виконувалася в межах наукових тем відділу серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України: «Вивчити механізми, клініко-прогностичне значення та можливості корекції інсулінорезистентності у хворих з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0113U000153 (шифр ОК.17.0000.177.13); «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Автор є співвиконавцем зазначених тем.

**Мета і завдання дослідження:** Вдосконалити підхід до амбулаторного ведення хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ шляхом з'ясування клінічного значення оцінки показників нутритивного статусу й тканинних складових тіла та розробки відповідних критеріїв прогнозування клінічного перебігу хвороби при тривалому спостереженні.

При виконанні роботи вирішувались такі **завдання:**

1. Оцінити частоту випадків втрати МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців серед пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ , порівняти основні клініко-демографічні, гемодинамічні, лабораторні, інструментальні показники пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати МТ.
2. Порівняти антропометричні параметри нутритивного статусу та показники тканинних складових тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати МТ за останні 6 місяців.
3. Вивчити взаємозв'язок втрати МТ при ХСН зі станом якості життя, фізичною активністю та рівнем депресії у таких пацієнтів.
4. Встановити предиктори втрати МТ у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ .
5. Визначити прогностичне значення втрати МТ та його тканинних складових, а також антропометричних показників нутритивного статусу у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ .
6. Встановити предиктори несприятливих серцево-судинних подій (смерть або госпіталізація) впродовж наступних 12 та 48 місяців.
7. Визначити критерії стратифікації ризику у пацієнтів із ХСН при тривалому спостереженні.

*Об'єкт дослідження:* Маса тіла та нутритивний статус у пацієнтів з ХСН із зниженою ФВ ЛШ.

*Предмет дослідження:* Динаміка маси тіла, клініко-демографічні, функціональні, антропометричні, гемодинамічні, лабораторні, інструментальні показники, якість життя та показники клінічного прогнозу у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

*Методи дослідження:* загальноклінічне фізикальне обстеження, антропометричні вимірювання, розрахунок відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) з використанням формули Durnin – Womersley. Електрокардіографія, трансторакальна В-модальна ехокардіографія та імпульсно-хвильова доплерографія та TDI, рутинні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI, визначення лептину та інтерлейкіну-6, оцінка якості життя (опитувальник The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), рівня побутової фізичної активності (анкета Університету Дюка), психологічного статусу (шкала депресії Бека), втомлюваності після фізичних навантажень (Dutch Exertion Fatigue Scale). Проба з реактивною гіперемією. Оцінка функціональних можливостей пацієнтів (стандартний тест з 6-хвилинною ходою і стандартизований тест з розгинанням нижньої кінцівки). Оцінка компонентного складу тіла за допомогою подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії. Статистичні методи обробки інформації.

**Наукова новизна отриманих результатів.** З'ясовані клініко-інструментальні чинники, асоційовані з ненавмисною втратою МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, продемонстрований зв'язок втрати МТ зі станом якості життя, толерантністю до фізичного навантаження, окремими маркерами системного запалення (інтерлейкін-6, СРП), станом потік-залежної вазодилататорної відповіді, дисфункцією правого шлуночка.

Встановлені предиктори клінічно значущої втрати МТ у зазначеної категорії пацієнтів.

Встановлена залежність клінічного перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ від окремих антропометричних показників нутритивного статусу, а також денситометричних параметрів, що відбивають статус окремих тканинних складових тіла.

Встановлено, що результати вимірювання антропометричних параметрів, що відображають нутритивний статус пацієнтів з ХСН, не поступаються результатам денситометричного визначення тканинних складових тіла у стратифікації їх довготермінового клінічного ризику.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Доведена клінічна доцільність визначення динаміки втрати маси тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ для оцінки їх наступного довгострокового прогнозу.

Встановлені кількісні критерії стратифікації ризику смертельного наслідку та госпіталізації пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ впродовж наступного довготермінового спостереження, базовані на оцінці окремих антропометричних параметрів їх нутритивного статусу.

Продемонстрована доцільність проведення у зазначеної категорії пацієнтів подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії з використанням окремих показників м'язового компартменту тіла, а саме – індексу м'язової маси кінцівок, з метою оцінки довготермінового прогнозу у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати впроваджені в практику роботи консультативної поліклініки Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска», кардіологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №4, Державної установи «Інститут геронтології ім.Д.Ф.Чеботарьова», кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика, консультативно-лікувального відділення поліклініки КНП КОР «Київська обласна лікарня», кардіологічного відділення Центру інноваційних медичних технологій НАМН України, кардіо-диспансерного відділення КНП «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант самостійно провела патентно-інформаційний пошук, разом із науковим керівником сформулювала мету, завдання дослідження та визначила методичні підходи до їхньої реалізації, а також розробила дизайн і програму дослідження, брала участь у проведенні комплексного обстеження пацієнтів, особисто визначала антропометричні

параметри нутритивного статусу пацієнтів та проводила пробу з реактивною гіперемією, збрала дані у динаміці спостереження. Автором самостійно створена база даних, проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно із керівником. Здобувачем самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Автор приймала участь у підготовці статей та тез по темі дисертації до друку, підготовці доповідей на конференціях та конгресах. Дисертантом не були запозичені ідеї та розробки науковців, які є співавторами публікацій. Дисертаційна робота є особистою працею автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження були заслухані на засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України 2020 р. та представлені на наступних наукових форумах: ІХ Науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ 2019р.); ХХ Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2019р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, зокрема 7 статей (1 – у закордонному науковому виданні, яке включене до міжнародних наукометричних баз, 6 - у фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз) та 2 тези доповідей на наукових конференціях і конгресах.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і додатків. Робота викладена на 231 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 44 таблицями і 47 рисунками. Список використаних джерел містить 242 найменування, з них 42 кирилицею і 200 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було обстежено 120 пацієнтів з ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA з ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  (Me=27,5 (22,5; 32,9)) у віці від 18 до 75 років (Me=62,5 (55,3;68,0)). Серед досліджуваних переважали чоловіки – 80,8% (97 осіб). Основним етіологічним чинником розвитку ХСН слугувала ішемічна хвороба серця (ІХС) (104 особи) та артеріальна гіпертензія (АГ), поєднання яких спостерігалось у 83,3 % пацієнтів; у 15 осіб - була дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Частка пацієнтів, що раніше перенесли інфаркт міокарда (ІМ), становила 40,8%. Супутню фібриляцію передсердь (ФП) мали 57,5 % пацієнтів, 28,3 % мали цукровий діабет (ЦД) II типу, у 19,2 % виявлена анемія. Втрата маси тіла (МТ)  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців була виявлена у 49,2 % пацієнтів. Медіана давності ХСН становила 24 місяця. Період спостереження тривав до 48 місяців.

Критеріями включення в дослідження були: вік 18 - 75 років; пацієнти з клінічними ознаками ХСН в еуволемічному стані II – IV ФК (за класифікацією NYHA); генез ХСН – ІХС, в тому числі у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) або ДКМП; ФВ ЛШ  $\leq 35$  % за даними ехокардіографії (ЕхоКГ); СН II А та II Б стадії. Критеріями невключення у дослідження були: ФВ ЛШ  $>35$  %; вік менший 18 років та понад 75 років; наявність набутих та вроджених вад серця; хронічне легеневе серце; навмисна втрата маси тіла; хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, сполучені із обмеженням можливості прийому їжі або такі, що характеризуються синдромом мальабсорбції (хвороба оперованого шлунку, неспецифічний виразковий коліт, стан після резекції тонкого кишківника, хронічні інфекції кишківника та ін.); гіпо-або гіпертиреоз; інфаркт міокарда, мозковий інсульт або тромбоемболія гілок легеневої артерії давністю до 3 місяців; наявність штучних водіїв ритму, кардіоресинхронізуючої терапії; запальні ураження серця; рестриктивна КМП; інсулінозалежний цукровий діабет; виражена ниркова (ХХН Vст.) та печінкова недостатність (за шкалою Чайлд-П'ю); бронхіальна астма або ХОЗЛ в стадії загострення; онкологічні захворювання; інфекційні захворювання.

Пацієнти були включені в дослідження в еуволемічному стані і отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017 р.), що включало в себе інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокатори, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики та інші препарати.

Критерієм розподілу пацієнтів за групами була ненавмисна втрата МТ  $\geq 6\%$  від загальної маси тіла за останні 6 місяців згідно визначення кахексії за Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ХСН. Відомості щодо динаміки МТ за зазначений період отримували з анамнестичних даних та даних медичної документації пацієнтів.

Всім пацієнтам здійснювали загальноклінічне фізикальне обстеження, вимірювання товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) в чотирьох точках за допомогою каліметра, розрахунок відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) з використанням формули Durnin - Womersley, вимірювання окружностей плеча ненапруженої та напруженої руки, талії і стегна. Протокол обов'язкового обстеження включав електрокардіографію, ехокардіографію, рутинні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI, імунологічні методи визначення лептину та інтерлейкіну-6, оцінку якості життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оцінку рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка, оцінку психологічного статусу за шкалою депресії Бека і оцінку втомлюваності після фізичних навантажень за шкалою DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale). Оцінка вазодилатуючої функції ендотелію (потікзалежної вазодилатації - ПЗВД) проводилася ультразвукографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою

стандартного тесту з 6-хвилинною ходою і стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки, за результатами якого оцінювали витримку чотириголового м'яза стегна. Оцінка компонентного складу тіла проводилася за допомогою подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії та була виконана 77 пацієнтам. Для об'єктивної оцінки кількості жирової і нежирової м'якої тканини вимірювання були скориговані відносно зросту пацієнта, підраховані індекси жирової маси і м'язової маси кінцівок.

Статистична обробка інформації здійснювалася за допомогою програм Microsoft Excel та IBM SPSS Statistics (версія 23.0). Нормальність розподілу оцінювалася за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Для опису кількісних показників використовували медіану та інтерквартильний розмах (Me (LQ; UQ)). Для опису якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). З метою порівняння груп за категоріальними змінними використовували точний критерій Фішера. Для порівняння груп за кількісними параметрами використовували критерій Стюдента для незалежних змінних або критерій Манна – Уїтні в залежності від нормальності розподілу даних, що порівнюються. Для визначення міри статистичного зв'язку між двома змінними використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена для показників, що не підкорюються закону Гаусса, та коефіцієнт Пірсона при рівності дисперсій. Різниця вважалася статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Для виявлення клінічних предикторів втрати МТ потенційні чинники тестувалися за допомогою бінарної логістичної регресії (уніваріантний аналіз) з розрахунком нескоригованих відношень шансів (ВШ) і 95% довірчих інтервалів (ДІ). Статистично значущі фактори втрати МТ ( $p < 0,05$ ) послідовно включалися в модель мультиваріантної логістичної регресії, якість якої визначалася на підставі тесту порівняння правдоподібності (Likelihood Ratio Test). Для оцінки і порівняння двох кривих виживання та настання комбінованої події використовували логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана-Мейера. З метою пошуку предикторів виживання був використаний уніваріантний аналіз з використанням регресії Кокса з оцінкою відношення ризиків, 95% довірчого інтервалу, критерію Вальда і статистичної значущості. Статистично значущі предиктори виживання ( $p < 0,05$ ) послідовно включалися в модель мультиваріантної регресії Кокса, якість якої визначалася на підставі методу часткової правдоподібності (partial likelihood).

Пошук граничних значень предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними. Першою змінною було взято статус пацієнта (досягнення комбінованої критичної точки). У якості другої змінної аналізувалися усі можливі кількісні змінні, які були кандидатами у предиктори. Метрикою, яку було використано для оцінки відстані між кластерами, було взято статистику хі-квадрат, скориговану за допомогою поправки Йетса. Обчислювалося р-значення істотності відмінностей між кластерами та відношення шансів з 95% ДІ. Кількісні змінні перетворювали в категоріальні з урахуванням знайденого на першому етапі граничного значення і будувалися криві виживаності Каплана-Мейера, застосовувався логранговий критерій.



### Результати дослідження та їх обговорення.

Першим етапом дослідження стало виявлення клінічних та інших чинників, асоційованих з феноменом втрати МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. В групу пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців увійшло 59 осіб (49,2 %), решту (50,8%) склали пацієнти без зазначеної ознаки.

Обидві групи не мали статистично значущих відмінностей за статевим розподілом, часткою етіологічних чинників серцевої недостатності, наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), фібриляції передсердь (ФП), цукрового діабету (ЦД), ниркової дисфункції, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), частотою перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. Водночас, серед пацієнтів із втратою МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців, на відміну від пацієнтів без зазначеної ознаки, домінували такі з тяжчим (III-IV) функціональним класом за NYHA та частіше зустрічалася анемія. Пацієнти не відрізнялися за структурою призначеного лікування, а саме за частотою прийому бета-адреноблокаторів (БАБ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), а також діуретиків (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика та структура фармакотерапії пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ (n=59)		Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ (n=61)		P
	n	%	n	%	
Чоловіки	50	84,7	47	77,0	0,356
Ішемічна хвороба серця	55	93,2	49	80,3	0,058
Артеріальна гіпертензія	54	91,5	48	78,7	0,072
Дилатаційна кардіоміопатія	4	6,8	11	18,0	0,096
Перенесений ІМ	28	47,5	21	34,4	0,194
Фібриляція передсердь	34	57,6	35	57,4	1,000
NYHA II ФК	4	6,8	42	68,9	<b>0,000</b>
NYHA III-IV ФК	55	93,2	19	31,1	<b>0,000</b>
ХОЗЛ	14	23,7	11	18,0	0,504
Анемія	16	27,1	7	11,5	<b>0,037</b>
Цукровий діабет	20	33,9	14	23,0	0,226
Ниркова дисфункція (ШКФ $< 60$ мл/хв/м <sup>2</sup> )	30	48,4	32	51,6	1,000
іАПФ або БРА II	40	67,8	43	70,5	0,844
БАБ	56	94,9	59	96,7	0,677
АМР	57	96,6	55	90,2	0,273
Діуретик (и)	58	98,3	59	96,7	1,000

Пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  були достовірно старшими ( $p=0,029$ ), мали гіршу якість життя за Міннесотською анкетною ( $p=0,000$ ), нижчий індекс фізичної активності ( $p=0,000$ ), більшу кількість балів за шкалою депресії Бека ( $p=0,001$ ), та за шкалою втомлюваності пацієнтів від фізичних навантажень DEFS ( $p=0,000$ ), меншу дистанцію 6-хвилинної ходьби ( $p=0,006$ ).

Порівнювані групи не мали статистично значущих відмінностей за такими гемодинамічними показниками, як частота серцевих скорочень (ЧСС) та систолічний артеріальний тиск (САТ). Також не було виявлено статистично достовірних відмінностей за більшістю показників структурно-функціонального стану серця, однак в групі пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  виявилися більшими розміри правого передсердя ( $p=0,006$ ) та шлуночка ( $p=0,003$ ), рівень тиску в легеневій артерії ( $p=0,000$ ), показник  $E/E'$  ( $p=0,000$ ); показник TAPSE, який опосередковано вказує на порушення систолічної функції правого шлуночка, в цій групі був достовірно нижчим ( $p=0,000$ ). Натомість, пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  мали достовірно гіршу потік-залежну вазодилататорну відповідь ( $p=0,000$ ). Обидві групи не відрізнялись за основними показниками загального аналізу крові, окрім рівнів гемоглобіну та гематокриту, які виявилися статистично достовірно меншими в першій групі пацієнтів ( $p=0,020$  та  $p=0,007$  відповідно). Натомість, пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  мали достовірно вищі рівні С-реактивного протеїну ( $p=0,000$ ), інтерлейкіну-6 ( $p=0,005$ ), сечової кислоти ( $p=0,004$ ), білірубіну ( $p=0,009$ ), аспартатамінотрансферази ( $p=0,002$ ). Рівні холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, лептину, альбуміну, натрію були статистично достовірно нижчими в групі пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$ . При корекції груп за кількістю жирової маси тіла рівень лептину залишався достовірно нижчим в групі пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$ .

Пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців мали менші масу тіла ( $p=0,000$ ), індекс маси тіла ( $p=0,000$ ), площу поверхні тіла ( $p=0,000$ ), окружності плеча напруженої ( $p=0,000$ ) та ненапруженої руки ( $p=0,000$ ), талії ( $p=0,000$ ) та стегна ( $p=0,000$ ). Крім того, товщина шкірно-жирової складки виявилась статистично достовірно меншою в ділянці над біцепсом ( $p=0,000$ ), трицепсом ( $p=0,000$ ), під лопаткою ( $p=0,000$ ) та в паховій ділянці ( $p=0,001$ ) у цій групі пацієнтів. Розрахований відсоток жирової маси тіла (ЖМТ) був достовірно менший у групі пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  ( $p=0,000$ ). За результатами денситометрії виявлено, що група пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  мала статистично достовірно менші масу жирової тканини ( $p=0,000$ ) та нежирової м'яких тканин ( $p=0,004$ ), що підтверджувалось при порівнянні нормалізованих показників цих тканинних масивів відносно зросту. До того ж м'язова маса кінцівок та індекс м'язової маси кінцівок виявилися статистично достовірно меншими в цій групі пацієнтів ( $p=0,000$ ). Пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  мали достовірно менший відсоток жирової тканини ( $p=0,002$ ). Натомість, мінеральна маса кісткової тканини, її нормалізований показник відносно зросту та мінеральна щільність кісток достовірно не відрізнялись в обох групах. Після корекції порівнюваних груп за віком виявлені відмінності зберігались.

Наступним етапом роботи було встановлення предикторів втрати МТ у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ. В мультиваріантній регресійній моделі незалежними предикторами втрати МТ  $\geq 6\%$  у наших пацієнтів були вік (ВШ=1,11;  $p=0,045$ ), рівень СРП (ВШ=1,85;  $p=0,001$ ) і III-IV ФК за NYHA (ВШ=77,15;  $p=0,001$ ). Разом з тим, більш високі показники холестерину (ВШ=0,42;  $p=0,028$ ), потік-залежної вазодилататорної відповіді (ВШ=0,64;  $p=0,023$ ) і окружності стегна (ВШ=0,77;  $p=0,004$ ) були пов'язані з меншим ризиком втрати МТ.

Наступним етапом нашої роботи стало визначення прогностичного значення втрати МТ та його тканинних складових, а також антропометричних показників у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Встановлено, що втрата МТ  $\geq 6\%$  пов'язана з гіршою довготривалою виживаністю ( $p=0,001$ ) і більшою частотою настання комбінованої критичної події (смерть/госпіталізація) ( $p=0,001$ ) за період спостереження (рис.1); середній час виживання для пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  склав 20,6 місяців, тоді як для обстежених із втратою МТ  $< 6\%$  - 35,1 місяці. Середній час до настання комбінованої критичної події для пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  склав 10,9 місяців проти 24,8 місяців для пацієнтів з втратою МТ  $< 6\%$ .

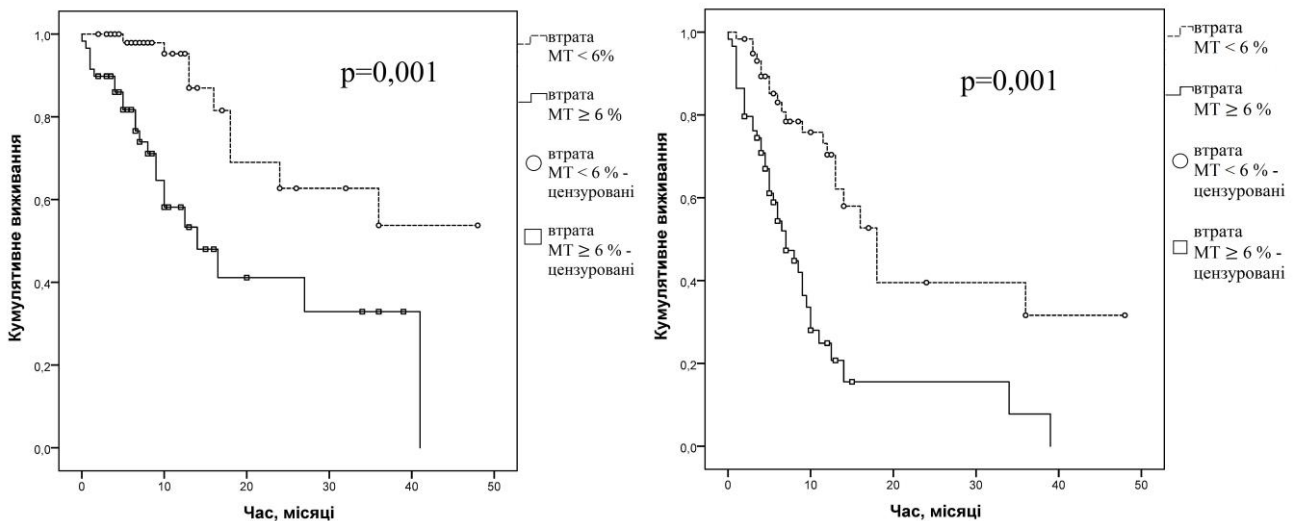


Рис. 1. Криві виживання та настання комбінованої критичної події пацієнтів з ХСН залежно від втрати МТ

Після корекції груп за віком, різниця у виживанні та настанні комбінованої критичної події зберігалась. При аналізі виживання та настання комбінованої критичної події пацієнтів залежно від втрати МТ за 12 місяців спостереження в групі пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  померло 19 пацієнтів та 36 – досягли комбінованої критичної події, в той час як в групі з втратою МТ  $< 6\%$  - 2 пацієнти померли та 14 досягли комбінованої критичної події, різниця була статистично достовірною ( $p=0,001$ ). Середній час до настання комбінованої критичної події у пацієнтів з втратою МТ  $\geq 6\%$  склав 7 місяців, а в групі пацієнтів з втратою МТ  $< 6\%$  - 10,3 місяця за 12 місяців спостереження.

При розподілі груп за медіаною показників, частота смертельних наслідків була значною вище в групі пацієнтів з меншими показниками ІМТ (Me=27,8 кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,002$ ) та нижчими значеннями окружності талії (Me=107 см;  $p=0,015$ ).

Пацієнти з нижчими значеннями окружності плеча ( $Me=30$  см) та стегна ( $Me=51$  см) мали достовірно гірший прогноз виживання ( $p=0,029$  та  $p=0,004$  відповідно) та настання комбінованої критичної події ( $p=0,010$  та  $p=0,001$  відповідно). Нижчі показники товщини ШЖС над біцепсом ( $Me=4$  мм) були достовірно асоційовані з гіршим прогнозом як виживання, так і настання комбінованої критичної події ( $p=0,043$  та  $p=0,026$ ). Також при розподілі груп за медіаною товщини ШЖС під лопаткою ( $Me=21,0$  мм) спостерігався більш високий ризик смерті ( $p=0,020$ ) та настання комбінованої критичної події ( $p=0,037$ ). При розподілі пацієнтів за медіаною відсотка ЖМТ ( $Me=28,8\%$ ) та товщини ШЖС над трицепсом ( $Me=11,5$  см) виявилось, що нижчі їх значення впливають на ризик настання комбінованої критичної події ( $p=0,020$  та  $p=0,005$  відповідно), однак прогноз виживання достовірно не відрізнявся. Водночас, показник товщини ШЖС в паховій ділянці ( $Me=20$  мм) не впливав на прогноз відносно виживання та настання комбінованої критичної події.

Було встановлено, що достовірно гіршим виживанням впродовж наступних 48 місяців характеризуються пацієнти зі значеннями індексу м'язової маси кінцівок менше  $7,71$   $кг/м^2$  ( $p=0,001$ ) та співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту нижче  $309,86$   $г/см$  ( $p=0,017$ ). У чоловіків ( $n=63$ ) було встановлено достовірно більш високий ризик летального наслідку в групі осіб з більш низьким значенням індексу жирової тканини ( $Me=8,15$   $кг/м^2$ ;  $p=0,029$ ) і відсотка жирової маси тіла ( $Me=28,8\%$ ;  $p=0,043$ ). При розподіленні пацієнтів відповідно до медіани мінеральної маси кісткової тканини ( $Me=3085$  г), відсотка кісткової тканини ( $Me=3,68\%$ ), показника співвідношення кісткової маси до зросту ( $Me=17,47$   $г/см$ ) не виявлено їх інформативності щодо прогнозування виживання та настання комбінованої критичної події.

Наступним етапом нашої роботи стало виявлення прогностичних факторів розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті і госпіталізації) у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  при довгостроковому спостереженні. За даними покрокового мультіваріантного аналізу предикторами настання комбінованої критичної події виявилися окружність плеча ненапруженої руки ( $BP=0,882$ ;  $p=0,000$ ), рівень СРП ( $BP=1,081$ ;  $p=0,003$ ) в крові і показник потік-залежної вазодилататорної відповіді плечової артерії ( $BP=0,868$ ;  $p=0,001$ ) (табл.2).

Таблиця 2

Предиктори досягнення комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  за результатами мультіваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	BP	95 % довірчий інтервал		P
					НМ	ВМ	
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,126	0,034	13,518	0,882	0,825	0,943	0,000
СРП	0,078	0,026	8,702	1,081	1,026	1,138	0,003
ПЗВД	-0,141	0,041	11,667	0,868	0,800	0,941	0,001

При мультиваріантному аналізі з урахуванням показників денситометрії незалежними предикторами настання комбінованої критичної події виявилися розмір лівого передсердя (BP=2,078; p=0,002), індекс м'язової маси кінцівок (BP=0,697; p=0,011), показник потік-залежної вазодилаторної відповіді (BP=0,874; p=0,016) і наявність інфаркту міокарда в анамнезі (BP=1,947; p=0,032) (табл.3).

Таблиця 3

Предиктори досягнення комбінованої критичної події у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  за результатами мультиваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

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

Наступним етапом нашого дослідження стало встановлення та визначення граничних значень клініко-інструментальних параметрів, найбільшою мірою сполучених з розвитком несприятливих серцево-судинних подій (смерть або госпіталізація) у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  при 12-місячному спостереженні.

За даними проведеного аналізу найбільш інформативними предикторами настання критичної комбінованої події виявилися відсоток втрати МТ за останні 6 місяців  $> 6,03\%$  ( $\chi^2=17,635$ ; p=0,000), сума балів за Міннесотським опитувальником  $>61$  ( $\chi^2=13,166$ ; p=0,000), кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців  $>4,5$  кг ( $\chi^2=12,829$ ; p=0,000), сума балів за шкалою DEFS  $>22$  ( $\chi^2=11,404$ ; p=0,001), окружність плеча напруженої  $\leq 35$  см ( $\chi^2=10,759$ ; p=0,001) та ненапруженої руки  $\leq 32,5$  см ( $\chi^2=10,758$ ; p=0,001), результати тесту на витривалість 4-голового м'язу стегна  $\leq 12$  ( $\chi^2=9,954$ ; p=0,002), сума балів за анкетною університету Дюка  $\leq 8,575$  ( $\chi^2=9,387$ ; p=0,002), показник TAPSE  $\leq 11$  мм ( $\chi^2=8,390$ ; p=0,004), окружність стегна  $\leq 50$  см ( $\chi^2=7,383$ ; p=0,007). Менш інформативними, але статистично достовірними, виявилися такі показники, як рівень СРП  $>4,52$  мг/л ( $\chi^2=7,150$ ; p=0,007), результати тесту з 6-хвилинною ходою  $\leq 255$  м ( $\chi^2=6,493$ ; p=0,011), товщина ШЖС над трицепсом  $\leq 24$  мм ( $\chi^2=5,923$ ; p=0,015), рівень загального холестерину  $\leq 4,5$  ммоль/л ( $\chi^2=5,867$ ; p=0,015), ІМТ  $\leq 31,225$  кг/м<sup>2</sup> ( $\chi^2=5,425$ ; p=0,020), TAPSE/СТЛА  $\leq 0,27$  ( $\chi^2=5,351$ ; p=0,021), ПЗВД  $\leq 9,09\%$  ( $\chi^2=5,277$ ; p=0,022), індекс м'язової маси кінцівок  $\leq 8,96$  кг/м<sup>2</sup> ( $\chi^2=4,759$ ; p=0,029), відсоток ЖМТ за формулою Durnin-Womersley  $\leq 16,7\%$  ( $\chi^2=4,667$ ; p=0,031), товщина ШЖС в паховій ділянці  $\leq 8,5$  мм ( $\chi^2=4,286$ ; p=0,038).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі міститься нове вирішення актуального завдання кардіології – вдосконалено амбулаторне ведення пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ шляхом з'ясування предикторів втрати МТ, визначення механізмів й клініко-прогностичної ролі антропометричних параметрів нутритивного статусу та показників тканинного складу тіла.

1. Серед обстежених пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  втрата МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців спостерігалась у 49,2% випадків та не залежала від основних клінічних та гемодинамічних показників, показників функції та ремоделювання ЛШ, структури попереднього лікування. Пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців були достовірно старшими за віком, мали більшу частку осіб з III - IV ФК за NYHA, анемією, більші розмір правого передсердя та шлуночка, рівень СТЛА, та менше значення TAPSE.

2. Клінічно значуща втрата МТ асоціювалася з вищими рівнями СРП, інтерлейкіну-6, нижчими рівнями гемоглобіну, холестерину та тригліцеридів крові, лептину, а також з гіршим станом потік-залежної вазодилаторної відповіді. Пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців мали гіршу якість життя, нижчу фізичну активність, вищу суму балів за шкалою депресії Бека та більшу втомлюваність від фізичних навантажень порівняно з пацієнтами без такої ознаки.

3. Пацієнти з втратою МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців мали достовірно менші показники ІМТ, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, окружності талії та стегна, товщину ШЖС над біцепсом, трицепсом та під лопаткою, поряд із достовірно меншим відсотком жирової тканини, меншою масою жирової та нежирової м'якої тканини, індексів жирової та м'язової тканини кінцівок. Пацієнти обох груп не відрізнялись за показниками мінеральної кісткової маси

4. За даними мультिवаріантного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами втрати МТ  $\geq 6\%$  у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  є вік (ВШ=1,11;  $p=0,045$ ), рівень СРП (ВШ=1,85;  $p=0,001$ ), III-IV ФК за NYHA (ВШ=77,15;  $p=0,001$ ), нижчі рівні холестерину (ВШ=0,42;  $p=0,028$ ), а також нижчі показники потік-залежної вазодилаторної відповіді і окружності стегна.

5. Втрата МТ  $\geq 6\%$  за останні 6 місяців асоційована з гіршим виживанням та більш частою госпіталізацією пацієнтів впродовж наступних 48 місяців спостереження. З гіршим прогнозом як виживання, так і з настанням критичної комбінованої події асоціюються нижчі показники окружності плеча, стегна, товщини ШЖС над біцепсом та під лопаткою. З гіршим довгостроковим прогнозом виживання в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  асоціюються нижчі показники ІМТ, окружності талії, індексу м'язової маси кінцівок, співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту, а також у чоловіків – показники індексу жирової тканини та відсоток жирової тканини. Показники кісткового компоненту тіла не мають інформативності щодо прогнозу довгострокового виживання та настання комбінованої критичної події в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ .

6. Незалежними предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з ХСН і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  є наявність інфаркту міокарда в анамнезі (BP=1,95; p=0,032), менші показники окружності плеча ненапруженої руки (BP=0,88; p=0,000), індексу м'язової маси кінцівок (BP=0,70; p=0,011), потік-залежної вазодилататорної відповіді (BP=0,87; p=0,001), а також більш високі рівні СРП та розміри лівого передсердя.

7. Інформативними кількісними предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з ХСН протягом 12 місяців є кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців  $>4,5$  кг, втрата маси тіла  $> 6,03\%$  за останні 6 місяців, показники окружності плеча ненапруженої руки  $\leq 32,5$  см, напруженої руки  $\leq 35$  см, стегна  $\leq 50$  см, товщини ШЖС над трицепсом  $\leq 24$  мм та в паховій ділянці  $\leq 8,5$  мм, % ЖМТ  $\leq 16,7\%$ , індекс м'язової маси кінцівок  $\leq 8,96$  кг/м<sup>2</sup>, ІМТ  $\leq 31,2$  кг/м<sup>2</sup>, рівень СРП  $>4,52$  мг/л, холестерину крові  $\leq 4,5$  ммоль/л, ПЗВД  $\leq 9,09\%$ , показники TAPSE  $\leq 11$  мм та співвідношення TAPSE до СТЛА  $\leq 0,27$ , сума балів за Міннесотським опитувальником  $> 61$  бала, за шкалою DEFS  $> 22$  балів, за анкетною університету Дюка  $\leq 8,575$ , результат тесту з 6-хвилинною ходьбою  $\leq 255$  м та з розгинанням нижньої кінцівки  $\leq 22$  разів.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення динаміки втрати МТ за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  рекомендовано для оцінки їх наступного довгострокового клінічного прогнозу. Гірший прогноз виживання або госпіталізації з серцево-судинних причин слід очікувати у пацієнтів з величиною втрати за зазначений період МТ  $\geq 6\%$  або 4,5 кг.

2. Врахування таких антропометричних показників як окружність плеча напруженої  $\leq 35$  см та ненапруженої руки  $\leq 32,5$  см, окружність стегна  $\leq 50$  см, товщина ШЖС над трицепсом  $\leq 24$  мм та в паховій ділянці  $\leq 8,5$  мм, поряд із розрахованим за формулою Durnin-Womersley показником ЖМТ  $\leq 16,7\%$  рекомендується для ідентифікації пацієнтів з ХСН з підвищеним ризиком незадовільного клінічного прогнозу (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин) впродовж наступних 12 місяців.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Паращенко ЛП. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2019; 2: 48-56. (Здобувач здійснила літературний пошук, приймала участь в обстеженні пацієнтів, провела статистичну обробку даних, узагальнила результати і сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала матеріал до друку).

2. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. *Український*

кардіологічний журнал. 2019; 3: 53-61. (Здобувач здійснила пошук літературних джерел, брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, узагальнила отримані результати і сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).

3. Voitsekhovska K, Voronkov L. Predictors of weight loss in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Eureka: health sciences. 2019; 5: 3-11. (Здобувач здійснила пошук літературних джерел, відбір тематичних пацієнтів і збирала дані у процесі спостереження, статистично обробила, опрацювала і узагальнила отримані результати, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).

4. Войцеховська КВ, Воронков ЛГ. Прогностичне значення втрати маси тіла та показників антропометрії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Український медичний часопис. 2019;5(133): 31-34. (Автор відбирала тематичних хворих, здійснила статистичну обробку, узагальнення отриманих результатів і формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).

5. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Прогностичне значення втрати маси тіла та його тканинних складових у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Серце і судини. 2019;3: с.34-42. (Здобувач брала участь у відборі тематичних хворих, приймала участь в їх обстеженні, проводила їх спостереження, провела статистичну обробку даних, підготувала статтю до друку).

6. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Гавриленко ТІ, Коваль ВІ. Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Український кардіологічний журнал. 2019; 5: 33-43. (Здобувач здійснила аналіз літературних джерел, приймала участь в обстеженні пацієнтів, провела статистичну обробку даних, узагальнення результатів і формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовка матеріалів до друку).

7. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ, Бабіч ПМ. Клінічний прогноз упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Український кардіологічний журнал. 2019; 6: 53-64. (Здобувач відбирала тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, підготувала матеріал до друку).

8. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. Український кардіологічний журнал. 2019; (Додаток 1, Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес.25-27; Київ): 161. (Здобувач відбирала тематичних хворих, провела статистичну обробку матеріалу, написання тези та підготувала її до друку).

9. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла



пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців. *Український кардіологічний журнал*. 2019; (Додаток 1, Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес.25-27; Київ): 161-162. (Автор брала участь в обстеженні тематичних хворих, провела статистичну обробку даних, підготувала тези до друку).

### АНОТАЦІЯ

**Войцеховська К. В. Втрата маси тіла при хронічній серцевій недостатності: механізми та клінічне значення.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню тактики ведення пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на основі вивчення їх клініко-інструментальної характеристики залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців, з'ясування предикторів втрати маси тіла, визначення механізмів та клініко-прогностичної ролі антропометричних та окремих показників тканинного складу тіла. У роботі вперше встановлена залежність клінічного перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ від окремих антропометричних показників нутритивного статусу, а також денситометричних параметрів, що відбивають статус окремих тканинних складових тіла.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, втрата маси тіла, предиктори, прогноз.

### АННОТАЦИЯ

**Войцеховская Е. В. Потеря массы тела при хронической сердечной недостаточности: механизмы и клиническое значение.** - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2020.

Диссертационная работа посвящена усовершенствованию тактики ведения пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе изучения их клиничко-инструментальной характеристики в зависимости от величины потери массы тела за последние 6 месяцев, выяснения предикторов потери массы тела, определение механизмов и клиничко-прогностической роли антропометрических и отдельных показателей тканевого состава тела. В работе впервые установлена зависимость клиничческого течения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ от отдельных антропометрических показателей нутритивного статуса, а также

денситометрических параметров, отражающих статус отдельных тканевых составляющих тела.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, потеря массы тела, предикторы, прогноз.

## SUMMARY

**Voitsekhovska K.V. Weight loss in chronic heart failure: mechanisms and clinical significance.** - Qualification scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «Cardiology». - State Institution «National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to improving the management of patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) based on the study of their clinical and instrumental characteristics depending on the value of weight loss over the previous 6 months, elucidation of weight loss predictors, determination of the pathophysiological mechanisms and both clinical and prognostic roles of anthropometric and individual indicators of body tissue composition.

To achieve this goal, 120 patients (pts) with stable CHF II-IV NYHA class and  $LVEF \leq 35\%$  (Me = 27.5 (22.5; 32.9)) aged 18 to 75 years were examined (Me = 62.5 (55.3; 68.0)). Among the population, 97 pts (80.8%) were men and 23 individuals (19.2%) were women. The etiologic factors of CHF were coronary heart disease (CHD) (104 people) or dilated cardiomyopathy (15 people). 40.8% patients had a history of myocardial infarction (MI), 57.5% of pts had atrial fibrillation (AF), 28.3% had type 2 diabetes mellitus, and 19.2% had anemia. Weight loss (WL)  $\geq 6\%$  in the previous 6 months was observed in 49.2% of entire pts population.

Pts with  $WL \geq 6\%$  over the previous 6 months were older, had a greater proportion of III - IV NYHA pts, larger right atrium and ventricle, higher pulmonary artery systolic pressure, and less TAPSE than those who had  $WL < 6\%$ . Appropriate WL was positively associated with serum levels of CRP, interleukin-6, and inversely with levels of hemoglobin, cholesterol and triglycerides, leptin, flow-dependent vasodilator response (FDVR). Pts with  $WL \geq 6\%$  over the previous 6 months had a worse quality of life, lower physical activity, a higher score on the Beck Depression Scale, and greater fatigue from physical activity compared to pts having  $WL < 6\%$ . Pts with  $WL \geq 6\%$  in the previous 6 months had significantly lower body mass index, shoulder, waist and hip circumferences, skin-fat folds over the biceps, triceps those who had  $WL < 6\%$ . The analysis of densitometry has revealed that pts with  $WL \geq 6\%$  had significantly lower percentage of adipose tissue, mass of fat and lean tissue, indices of fat and appendicular muscle mass in comparison with pts having  $WL < 6\%$ . Pts in both groups did not differ in mineral bone mass.

According to the multivariate analysis, independent predictors of  $WL \geq 6\%$  in patients with CHF and  $LVEF \leq 35\%$  were age, CRP, NYHA III-IV, cholesterol levels, and FDVR and hip circumference.

It has been found that shoulder circumference values <30 cm, hips <50 cm, skin-fat thickness over biceps <4 mm and under shoulder <21 cm were associated with poor survival and combined clinical events over 48 months. Both body mass index and waist circumference demonstrated low predictive importance for the combined clinical events; however, they showed a sufficient information about the survival; however, they showed a sufficient information about the survival. The worse survival among CHF patients with LVEF  $\leq 35\%$  was associated with lowered index of appendicular muscle mass, the ratio of lean tissue to height, as well as it related to the index of fat mass and percentage of fat tissue mass in men.

Cox multivariate regression analysis has revealed that predictors of combined events in patients with CHF and LVEF  $\leq 35\%$  were a history of myocardial infarction, lowered arm circumference, appendicular muscle mass index, FDVR, increased serum levels of CRP, and increased dimension of left atrium.

The informative predictors of combined endpoints in patients with CHF for 12 months were the number of weight loss >4.5 kg, WL > 6.03% in the previous 6 months, indices of the arm circumference  $\leq 32,5$  cm, tense arm  $\leq 35$  cm, hip  $\leq 50$  cm, skin-fat thickness above triceps  $\leq 24$  mm and in the inguinal area  $\leq 8.5$  mm, % fat mass  $\leq 16.7\%$ , appendicular muscle mass index  $\leq 8.96$  kg / m<sup>2</sup>, BMI  $\leq 31.2$  kg / m<sup>2</sup>, CRP >4.52 mg/l, cholesterol  $\leq 4.5$  mmol/ l, FDVR  $\leq 9.09\%$ , TAPSE  $\leq 11$ mm and TAPSE to PASP ratio  $\leq 0.27$ , Minnesota score >61 points, DEFS score >22 points, Duke University questionnaire  $\leq 8.575$ , test result with 6-minute walk  $\leq 255$ m and lower number of limb extension  $\leq 22$ . The results of measuring anthropometric indicators that reflect the nutritional status of patients with CHF was not inferior to densitometry-based determination of tissue components of the body in the stratification of their long-term clinical risk. The obtained data can be used to shape some groups of patients with CHF and LVEF <35% for active dispensary observation further.

**Key words:** chronic heart failure, weight loss, predictors, prognosis.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ:

АГ – артеріальна гіпертензія

ВШ – відношення шансів

ВР – відношення ризиків

ДІ – довірчий інтервал

ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЖМТ – жирова маса тіла

ІЛ 6 – інтерлейкін 6

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

МТ – маса тіла

ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії

САТ – систолічний артеріальний тиск

СРП – С-реактивний протеїн  
СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії  
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
ФК – функціональний клас  
ФП – фібриляція передсердь  
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
ШЖС – шкірно-жирова складка  
ЦД – цукровий діабет  
AF – atrial fibrillation (фібриляція передсердь)  
BMI – body mass index (індекс маси тіла)  
CHF – chronic heart failure (хронічна серцева недостатність)  
CRP – c-reactive protein (с-реактивний протеїн)  
DEFS – Dutch exertion fatigue scale (Голландська шкала втомлюваності після фізичних навантажень)  
FDVR - flow-dependent vasodilator response (потік-залежна вазодилататорна відповідь)  
MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire  
NYHA – класифікація ФК за New York Heart Association  
LVEF – left ventricular ejection fraction (фракція викиду лівого шлуночка)  
PASP – pulmonary artery systolic pressure (систолічний тиск в легеневій артерії)  
TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion (систолічна екскурсія кільця трикуспідального клапану)  
WL - weight loss (втрата маси тіла)





Підписано до друку 15.09.2020. Формат 60×90/16мм.  
Обл.-вид. арк. 0,9. Ум.-друк. арк. 0,9  
Папір офісний. Друк цифровий. Тираж 110 прим.  
Видавництво по пр. Повітрофлотський, 50/2, 03151, м. Київ.  
Свідоцтво про внесення до державного реєстру  
Серія В03 № 465168 від 11.09.2008 р.  
+38 063 624 97 84  
nadruk.com.ua

