

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ВОЙЦЕХОВСЬКА КАТЕРИНА ВІТАЛІЇВНА

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

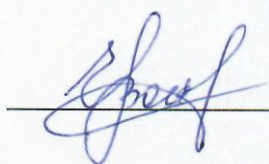
ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



К.В.Войцеховська

Наукові керівники:

доктор медичних наук, професор

Воронков Леонід Георгійович,

доктор медичних наук

Федьків Світлана Володимирівна

Київ – 2020

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». - Виконана на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2020.

Дисертаційна робота мала на меті з'ясувати патогенетичні механізми та клініко-прогностичне значення втрати маси тіла (МТ) у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та вдосконалити підходи щодо амбулаторного ведення таких пацієнтів.

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 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.

Оцінка виживання хворих протягом періоду спостереження проводилась за допомогою телефонного опитування.

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, 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 [8]. Відомості щодо динаміки МТ за зазначений період отримували з анамнестичних даних та даних медичної документації пацієнтів.

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць “Excel” та пакету програми “IBM SPSS Statistics 23.0”.

В ході нашого дослідження було проаналізовано 117 показників загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. Отримані дані свідчать, що серед обстежених пацієнтів із втратою МТ $\geq 6\%$ та без такої не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за статевим розподілом, етіологічним чинником СН, частотою випадків ФП, АГ, перенесеного ІМ, ЦД, ниркової дисфункції та хронічного обструктивного захворювання легень, частотою серцевих скорочень, величиною ФВ ЛШ, індексом кінцево-діастолічного об’єму, а також структурою попереднього лікування.

Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців були достовірно старшими, мали більшу частку осіб з III - IV ФК за NYHA, більші розмір правого передсердя та шлуночка та рівень систолічного тиску в легеневій артерії, та менший показник TAPSE. Відповідна втрата МТ була сполучена з більш високим рівнем СРП, інтерлейкіну-6, нижчими рівнями гемоглобіну, холестерину та тригліцеридів крові, лептину, а також з гіршим станом потік-залежної вазодилататорної відповіді. Пацієнти з втратою МТ більше 6 % за останні 6 місяців мали гіршу якість життя, нижчі фізичну активність, вищу суму балів за шкалою депресії Бека та більшу втомлюваність від фізичних навантажень порівняно з пацієнтами без такої ознаки.

За даними антропометричних вимірів пацієнти з втратою $MT \geq 6\%$ за останні 6 місяців мали достовірно менші масу тіла, індекс маси тіла, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, окружності талії та стегна, товщину шкірно-жирової складки над біцепсом, трицепсом та під лопаткою. При аналізі даних денситометрії виявлено, що пацієнти з втратою $MT \geq 6\%$ за останні 6 місяців мали достовірно менші відсоток жирової тканини, масу жирової та нежирової м'якої тканини, індекси жирової та м'язової тканини кінцівок. Пацієнти обох груп не відрізнялись за показниками мінеральної кісткової маси.

Методом бінарної логістичної регресії у досліджуваних були виявлені наступні предиктори втрати $MT \geq 6\%$: вік, NYHA клас, ІХС, анемія, кількість балів за Міннесотським опитувальником, шкалою депресії Бека та шкалою втомлюваності після фізичних навантажень, дистанція 6-хвилинної ходи, індекс DASI, ПЗВД, значення окружностей плеча напруженої і ненапруженої руки, талії і стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, під лопаткою і в паховій ділянці, показники СРП, ІЛ-6, сечової кислоти, аспартатамінотрансферази, гемоглобіну, гематокриту, холестерину, тригліцеридів і альбуміну, розміри правого передсердя, правого шлуночка, систолічного тиску в легеневій артерії, показник E/E' , TAPSE і співвідношення TAPSE до систолічного тиску в легеневій артерії. За даними багатовимірної аналізу незалежними предикторами втрати $MT \geq 6\%$ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є вік, рівень СРП, III-IV ФК за NYHA, нижчі рівні холестерину, а також нижчі показники потік-залежної вазодилаторної відповіді і окружності стегна.

Середній час виживання для пацієнтів з втратою $MT \geq 6\%$ склав 20,6 місяців, у той час як для досліджуваних без такої ознаки – 35,1 місяців. Середній час до настання комбінованої критичної події (ККП) для пацієнтів з втратою $MT \geq 6\%$ за останні 6 місяців склав 10,9 місяців проти 24,8 місяців для пацієнтів з втратою $MT < 6\%$. Після корекції груп за віком різниця у виживанні та настанні ККП зберігалась. При визначенні прогностичної

інформативності антропометричних показників, виявлено, що значення окружності плеча < 30 см, стегна < 50 см, товщини ШЖС над біцепсом < 4 мм та під лопаткою < 21 см були асоційовані зі значуще нижчою виживаністю та більш частим досягненням ККП впродовж 48 місяців спостереження. Показники ІМТ, окружності талії показали низьку прогностичну значимість щодо настання комбінованої критичної події; однак продемонстрували достатню інформативність щодо виживання. Показники товщини ШЖС над трицепсом та в паховій ділянці, % ЖМТ не показали достатньої інформативності щодо прогнозу довгострокового виживання вищевказаної категорії пацієнтів. З гіршим прогнозом виживання в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ ≤ 35 % асоціюються нижчі показники індексу м'язової маси кінцівок, співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту, а також у чоловіків – показники індексу жирової тканини та % жирової тканини. Показники кісткового компоненту тіла не мали інформативності щодо прогнозу довгострокового виживання та настання комбінованої критичної події в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ ≤ 35 %.

За даними уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса клінічними предикторами настання ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ виявилися втрата маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, ФК за NYHA, наявність анемії, стенокардії, інфаркт міокарда в анамнезі, число госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску. Ризик настання ККП пов'язаний з більш низьким ІМТ і розрахованим відсотком жирової маси тіла, меншими окружностями плеча, стегна, показниками товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, меншими показниками індексів м'язової маси кінцівок і жирової маси, а також співвідношенням жирової маси до зросту. Ризик настання ККП асоційований з нижчими показниками гемоглобіну, еритроцитів, відносної кількості лімфоцитів, холестерину, натрію, і вищими рівнями СРП і сечової кислоти. Ризик настання ККТ також є вищим при більших розмірах лівого передсердя, показниках іКДО ЛШ і СТЛА, менших показниках ФВ ЛШ, TAPSE і

співвідношенні TAPSE до СТЛА. Предикторами настання ККП є показник ПЗВД, дистанція 6-хвилинної ходи і результати тесту з розгинанням нижньої кінцівки, суми балів за анкетами MLHFQ, університету Дюка і DEFS. За даними мультиваріантного регресійного аналізу за методом Кокса предикторами досягнення ККТ пацієнтами з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, ПЗВД, більш високі рівні СРП, розміри лівого передсердя.

За результатами кластерного аналізу інформативними 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 ≤ 35 см, стегна ≤ 50 см, товщини ШЖС над трицепсом ≤ 24 мм та в паховій ділянці $\leq 8,5$ мм, $\% \text{ ЖМТ} \leq 16,7\%$, індекс м'язової маси кінцівок $\leq 8,96$ кг/м², ІМТ $\leq 31,2$ кг/м², рівень СРП $>4,52$ мг/л, холестерину крові $\leq 4,5$ ммоль/л, ПЗВД $\leq 9,09 \%$, показники TAPSE ≤ 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 ходою ≤ 255 м та з розгинанням нижньої кінцівки ≤ 22 . Результати вимірювання антропометричних показників, що відображають стан нутритивного статусу пацієнтів з ХСН, мають перевагу перед результатами денситометричного визначення тканинних складових тіла у стратифікації їх довготермінового клінічного ризику. Отримані дані можуть бути використані з метою формування груп активного диспансерного спостереження пацієнтів з ХСН та ФВЛШ $\leq 35 \%$.

Ключові слова: серцева недостатність, втрата маси тіла, предиктори, 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».

Dissertation was made on the basis of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, 2020.

The aim of the dissertation was to find out the pathogenetic mechanisms and clinical and prognostic value of weight loss in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and to improve the approaches to dispensary management of such patients.

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. The history of CHF median was 24 months. The observation period lasted up to 48 months.

The survival assessment during the observation period was carried out using telephone communication.

Patients were enrolled in the study in euolemic state and received standard CHF pharmacotherapy following the recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, which included angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor blockers, diuretics and others. The criterion for the

patients' distribution into groups was unintentional $WL \geq 6\%$ of the total body weight in the last 6 months according to the definition of cachexia according to the European guidelines for the diagnosis and treatment of CHF [8]. Weight dynamics during this period were obtained from anamnestic and patient medical records.

The study data were processed using Excel tables and the IBM SPSS Statistics 23.0 software package.

In our study 117 indices of general clinical examination and special instrumental and laboratory methods indicators were analyzed. The data obtained indicate that among the surveyed patients with $WL \text{ loss} \geq 6\%$ and without such no statistically significant differences were found between the groups by sexual distribution, etiologic factor of CHF, incidence of AF, arterial hypertension, transferred MI, diabetes mellitus, renal dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease, heart rate, LVEF value, end-diastolic volume index, and structure of pre-treatment.

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 $WL < 6\%$.

According to anthropometric measurements, 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.

The following predictors of $WL \geq 6\%$ were identified by binary logistic regression: age, NYHA class, CAD, anemia, Minnesota Questionnaire score, Beck depression scale, and exercise fatigue scale, 6-minute walking test distance, FDVR, values of shoulder, waist and hip, skin-fat thickness over biceps, triceps, under shoulder blade and inguinal area, CRP, IL-6, uric acid, aspartate aminotransferase, hemoglobin, hematocrit, cholesterol, triglycerides and albumin, size of the right atrium, right ventricle, systolic pressure in the pulmonary artery, indicator E/E', TAPSE and the ratio of TAPSE to systolic pressure in the pulmonary artery. According to the multivariate analysis, independent predictors of $WL \geq 6\%$ in patients with CHF and $LVEF \leq 35\%$ are age, CRP, NYHA III-IV, lower cholesterol levels, and lower FDVR and hip circumference.

The median survival time for patients with $WL \geq 6\%$ was 20.6 months, whereas for those without such a sign it was 35.1 months. The median time to occurrence of combined critical event (CCE) for patients with $WL \geq 6\%$ over the last 6 months was 10.9 months versus 24.8 months for patients with $WL < 6\%$. After age adjustment, the difference in survival and onset of the CCE persisted. In determining the prognostic information of anthropometric parameters, it was 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 significantly lower survival and more frequent CCE achievement within 48 months. BMI, waist circumference showed low prognostic significance for the occurrence of a combined critical event; however, they showed sufficient information about survival. Indicators of skin-fat thickness over triceps and in the inguinal area, % fat tissue did not show sufficient information on the prognosis of long-term survival of the above category of patients. The worse prognosis of survival in patients with CHF and $LVEF \leq 35\%$ is associated with lower indexes of muscle mass index of limbs, the ratio of lean tissue to height, as well as in men - indexes of fat tissue and % fat tissue. Indicators of the bone component of the body had no information about the prognosis of long-term survival and the occurrence of a combined critical event in patients with CHF and $LVEF \leq 35\%$.

According to the Cox univariate regression analysis, clinical predictors of CCE onset in patients with CHF and $LVEF \leq 35\%$ revealed $WL \geq 6\%$ over the last 6 months, NYHA class, anemia, angina, myocardial infarction, number of hospitalizations in the last year, lower levels of systolic and diastolic blood pressure. The risk of CCE is associated with lower BMI and calculated percentage of body fat, lower circumferences of shoulder, hip, skin-fat thickness over biceps, triceps, lower indexes of muscle mass of limbs and fat, and the ratio of fat mass to height. The risk of CCE onset is associated with lower rates of hemoglobin, erythrocytes, lymphocyte, cholesterol, sodium, and higher levels of CRP and uric acid. The risk of onset of CCE is also higher with larger left atrium, index of end-diastolic volume of left ventricle and systolic pressure in the pulmonary artery, lower LVEF, TAPSE, and TAPSE to pulmonary artery systolic pressure (PASP). Predictors of the onset of CCE are FDVR, 6-minute walking distance, and lower extremity flexion test scores, MLHFQ scores, Duke University, and DEFS. According to the Cox multivariate regression analysis, predictors of achieving CCE in patients with CHF and $LVEF \leq 35\%$ have a history of myocardial infarction, lower arm circumference, limb muscle mass index, FDVR, higher levels of CRP, higher left atrium.

According to the results of cluster analysis, informative predictors of achieving combined endpoint in patients with CHF within 12 months were the number of kilograms lost in the last 6 months >4.5 kg, $WL > 6.03\%$ in the last 6 months, indices of the arm circumference ≤ 32.5 cm, tense arm ≤ 35 cm, hip ≤ 50 cm, skin-fat thickness above triceps ≤ 24 mm and in the inguinal area ≤ 8.5 mm, % fat mass $\leq 16.7\%$, index of muscle mass of extremities ≤ 8.96 kg / m², BMI ≤ 31.2 kg / m², CRP >4.52 mg/l, cholesterol ≤ 4.5 mmol/ l, FDVR $\leq 9.09\%$, TAPSE ≤ 11 mm and TAPSE to PASP ratio ≤ 0.27 , Minnesota score >61 points, DEFS score >22 points, Duke University questionnaire ≤ 8.575 , test result with 6-minute walk ≤ 255 m and lower limb extension ≤ 22 . The results of measuring anthropometric indicators reflecting the nutritional status of patients with CHF have an advantage over the results of densitometric determination of tissue components of the body in

stratification of their long-term clinical risk. The data obtained can be used to form groups of active dispensary monitoring of patients with CHF and $LVEF \leq 35\%$.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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.
2. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в 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.
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. DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00999
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. DOI 10.32471/umj.1680-3051.133.162828
5. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Прогностичне значення втрати маси тіла та його тканинних складових у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Серце і судини*. 2019; 3: 34-42. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2019-3-34>

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. <https://doi.org/10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.3342>
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. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.6.5364>
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.
9. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в пацієнтів із 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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1 Хронічна серцева недостатність – епідеміологія, етіологія, патогенез та прогностичне значення.....	25
1.2 Феномен втрати маси тіла – загальномедична проблема.....	29
1.3 Патофізіологічні механізми втрати маси тіла.....	32
1.4 Методичні підходи до оцінки нутритивного статусу та складових частин тіла у клініці.....	34
1.5 Феномен втрати маси тіла та кахексія при ХСН.....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів.....	49
2.2 Методи обстеження пацієнтів.....	56
2.2.1 Антропометричні вимірювання.....	57
2.2.2 Загальні лабораторні методи дослідження.....	57
2.2.3 Імунологічні методи дослідження	58
2.2.4 Електрокардіографія.....	59
2.2.5 Ехокардіографія.....	59
2.2.6 Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії.....	61
2.2.7 Подвійно-енергетична рентгенівська денситометрія всього тіла.....	62
2.2.8 Оцінка функціональних можливостей пацієнтів.....	62
2.2.9 Стандартизоване анкетування.....	63
2.3 Перелік і об'єм медикаментозної терапії.....	70

2.4	Методи обчислення і аналізу даних.....	70
-----	--	----

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ФЕНОМЕНУ ВТРАТИ МАСИ ТІЛА

3.1.	Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців.....	74
------	---	----

3.2.	Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШІ залежно від величини втрати МТ за останні 6 місяців після корекції порівнюваних груп за віком	87
------	---	----

РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ВТРАТИ МАСИ ТІЛА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....

РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВТРАТИ МАСИ ТІЛА, ЙОГО ТКАНИННИХ СКЛАДОВИХ ТА ПОКАЗНИКІВ АНТРОПОМЕТРІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

5.1.	Прогностичне значення втрати маси тіла та показників антропометрії у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШІ.....	106
------	---	-----

5.2.	Прогностичне значення втрати маси окремих тканинних складових тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШІ.....	122
------	--	-----

РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ ДОВГОСТРОКОВОГО КЛІНІЧНОГО ПРОГНОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

6.1 Предиктори довгострокового клінічного прогнозу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.....130

6.2 Клінічний прогноз упродовж 12 місяців та його предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.....151

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....167

ВИСНОВКИ.....192

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....195

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....196

ДОДАТКИ.....222

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АМР - антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АТ-II – ангіотензин II

БАБ – бета-адреноблокатор

БРА II - блокатори рецепторів ангіотензину II

ВР – відношення ризиків

ДКМП – дилатацій на кардіоміопатія

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

ІЛ 6 – інтерлейкін 6

ІМ – інфаркт міокарда

ІММ – індекс маси міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

ККП – комбінована критична подія

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МТ – маса тіла

ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії

РААС – ренін-ангіотензін-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

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

ЦД – цукровий діабет

AF – atrial fibrillation

BMI – body mass index

DASI – індекс побутової фізичної активності університету Дюка

FDVR – flow-dependent vasodilator response

MLHFQ – Міннесотський опитувальник якості життя при серцевій недостатності

NYHA – класифікація ФК за New York Heart Association

PASP – pulmonary artery systolic pressure

TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion (систолічна екскурсія кільця трикуспідального клапану)

WL – weight loss

ВСТУП

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 % [1]. Це пов'язане зі збільшенням тривалості життя у розвинутих країнах та зростанням кількості хворих з серцево-судинною патологією, які, завдяки ефективності сучасних лікувальних підходів, доживають до тих стадій хвороби, при яких збільшується вірогідність виникнення і прогресування ХСН [2]. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно 45-60 % таких пацієнтів помирають протягом 5 років спостереження [3], а у хворих із тяжкою ХСН смертність протягом 18 місяців сягає 50 % [4]. Також важливим клінічним аспектом виступає суттєве погіршення якості життя таких пацієнтів, зумовлене, насамперед, зниженням їх фізичної спроможності [5,6].

Зараз ХСН розглядається як системна патологія, патофізіологічні зміни при якій стосуються не лише серцево-судинної системи, а й нутритивного статусу, який визначається як комплекс клінічних, антропометричних та лабораторних показників, що характеризують співвідношення м'язової та жирової маси тіла пацієнтів. Кахексія є поширеним патологічним станом при ХСН, який є предиктором гіршої виживаності незалежно від віку, функціонального класу серцевої недостатності, фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та фізичних спроможностей [7]. Поширеність ненавмисної втрати маси тіла (МТ) у пацієнтів з ХСН коливається від 8 до 42 % залежно від критеріїв її визначення. [8]. 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 відповідної 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 з втрати МТ з показниками імунного запалення, ендотеліальною дисфункцією, пошуку предикторів втрати МТ, визначенні прогностичного значення втрати окремих тканинних складових та кількісних предикторів негативного прогнозу. Дані питання вивченні до теперішнього часу у світі недосконало, а окремі - не вивчалися зовсім. Що стосується України - таких досліджень не проводилося. 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 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 наступні **завдання**:

1. Оцінити частоту випадків втрати МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців серед пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ ≤ 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 ≤ 35 %.
5. Визначити прогностичне значення втрати МТ та його тканинних складових, а також антропометричних показників нутритивного статусу у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ ≤ 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, вимірювання товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) в чотирьох точках за допомогою каліпометра, розрахунок відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) з використанням формули Durnin - Womersley, вимірювання окружностей плеча ненапруженої та напруженої руки, талії і стегна. 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), оцінка 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 ходьбою і стандартизований тест з розгинанням нижньої кінцівки). Оцінка компонентного складу тіла проводилася 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 зазначеній 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 зібрала дані у динаміці спостереження. Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно із керівником. Здобувачем самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Дисертантом не були запозичені ідеї та розробки науковців, які є співавторами публікацій.

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.

Розділ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Хронічна серцева недостатність – епідеміологія, етіологія, патогенез та прогностичне значення

Серцева недостатність (СН) - це клінічний синдром, який виникає внаслідок структурного і/або функціонального порушення серця, що спричиняє зменшення серцевого викиду і/або підвищення інтракардіального тиску у спокої чи на тлі навантаження та характеризується наявністю типових симптомів (задишка, підвищена втомлюваність, набряки гомілок та стоп) та ознак (підвищення тиску в яремних венах, хрипи в легенях, периферійні набряки) [9].

Хронічна серцева недостатність (ХСН) визнана глобальною пандемією, оскільки на неї страждає близько 26 мільйонів людей у всьому світі [10]. Поширеність ХСН продовжує зростати, щорічно діагностується понад 650000 нових випадків, особливо серед осіб старше 65 років. Європейське дослідження EPidemiologia da Insuficiencia Cardiaca e Aprendizagem (EPICA) повідомило, що поширеність СН у групі 25–49 років становить 1,36%, у 50–59-річній групі - 2,93%, у 60–69 - річній групі - 7,63%, у групі 70–79 років - 12,67% та 16,14% у пацієнтів старше 80 років [11]. Збільшення поширеності СН в світі пояснюється старінням населення та кращим виживанням пацієнтів з СН за рахунок прогресу у діагностиці та лікуванні [12].

Згідно з чинними рекомендаціями Асоціації кардіологів України серцева недостатність класифікується за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) на серцеву недостатність зі зниженою ФВ ЛШ (40% або менше) та серцеву недостатність із збереженою ФВ ЛШ (більше 40%) [9]. За даними рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2016 р.) виділяють проміжну категорію хворих з СН та помірним зниженням ФВ ЛШ (40-49%), однак епідеміологія, патофізіологія, лікування та прогноз для даної категорії пацієнтів залишаються недостатньо вивченими [13]. Найбільш поширеними

етіологічними чинниками СН зі зниженою ФВ ЛШ виступають ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, дилатаційна кардіоміопатія та захворювання клапанів серця. Хворі з ХСН та збереженою ФВ ЛШ є старшими, серед них більше жінок, осіб з ожирінням, серцево-судинними захворюваннями (такими як гіпертонія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, клапанна хвороба) та супутніми захворюваннями (такими як анемія, хронічні захворювання нирок, хронічні захворювання легень, гіпотиреоз, рак, виразкова хвороба та психіатричні розлади) [12,14]. Для оцінки поширеності СН зі зниженою ФВ ЛШ та СН зі збереженою ФВ ЛШ були проведені нечисленні дослідження. Вважається, що приблизно половина пацієнтів із СН мають знижену ФВ ЛШ, однак світова тенденція свідчить про зростання частки пацієнтів з СН зі збереженою ФВ ЛШ та очікується, що в 2020 році 65% пацієнтів, госпіталізованих з СН, матимуть останню [15].

Хоча виживаність пацієнтів із СН покращилася, рівень абсолютної смертності залишається приблизно 50% протягом п'яти років після встановлення діагнозу. Дослідження OPTIMIZE-HF за участю 20118 пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та 21149 з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ не продемонструвало відмінностей між ними у 60–90-денній смертності (9,8 % проти 9,5%) та повторній госпіталізації (29,9% проти 29,2%), однак вищу госпітальну смертність мали пацієнти з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (3,9% проти 2,9%) [16].

Патогенез ХСН представляє собою поєднання проявів впливу на серцево-судинну систему етіологічних чинників та мобілізації ряду компенсаторних механізмів. Результати багатьох проведених протягом останніх десятиліть експериментальних і клінічних наукових досліджень із застосуванням сучасних діагностичних методик призвели до еволюції поглядів щодо патофізіології ХСН. Згідно з першими концептуальним моделям патогенезу (кардіальна (1950-ті роки) та кардіоренальна (1960-ті роки)) вважалось, що основна роль в формуванні ХСН належала зниженню

скорочувальної здатності серця, а також ретенції електролітів і води в організмі [17]. В середині 70-х років минулого століття найбільш широко обговорюваною була кардіоциркуляторна модель, згідно якої компенсаторні зсуви гемодинаміки, а саме - збільшення переднавантаження, гіпертрофія міокарда, підвищення частоти серцевих скорочень, збільшення загального периферичного опору, які першочергово спрямовані на підвищення ударного об'єму та підтримки артеріального тиску при зменшенні серцевого викиду, поступово набувають негативного значення та обумовлюють прогресування СН [18]. 1980-ті - початок 1990-х рр. охарактеризувалися створенням нейрогуморальної теорії патогенезу ХСН. Відомо, що системні компенсаторні реакції опосередковуються дією симпато-адреналової (САС), ренін-ангіотензинової (РАС) систем, альдостерона, аргінін-вазопресина та системи ендотеліну [19]. Підвищена активність САС ініціюється через сенсорні барорецептори, що знаходяться в судинному руслі та реагують на зниження серцевого викиду та артеріального тиску. Норадреналін та адреналін стимулюють β_1 - та β_2 -адренорецептори міокарда, що зумовлює позитивний інотропний ефект та сприяє розвитку тахікардії, а вплив норадреналіну на судинні α_1 -адренорецептори обумовлює звуження периферичних судин. Крім того, норадреналін, впливаючи на α_1 -адренорецептори міокарда, сприяє його гіпертрофії, а активація ниркових β_1 -адренорецепторів стимулює секрецію нирками реніну, який перетворює ангіотензиноген в ангіотензин I. Ангіотензинперетворюючий фермент, що синтезується головним чином в легенях, сприяє перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II [20], який, в свою чергу, взаємодіючи з тканинними рецепторами першого типу, викликає системну вазоконстрикцію, активує процеси гіпертрофії міокарда та стимулює синтез альдостерону наднирковими залозами. Ангіотензин II також через рецептори 1 типу викликає руйнування м'язового білку та інгібує проліферацію та регенерацію клітин-сателітів, що вірогідно сприяє втраті м'язової маси при ХСН [21]. Останній також стимулює синтез норадреналіну і утворення ендотеліну-1 і

вазопресину. Посилення продукції альдостерону стимулює синтез колагену фібробластами, а також може сприяти апоптозу кардіоміоцитів через вплив на електролітний баланс [22]. Основними фізіологічними ефектами альдостерону, що мають значення при ХСН, є: затримка води та натрію (активізація ниркових рецепторів до альдостерону); активація альдостерон-залежної колагенази (розвиток фіброзу міокарда, периваскулярного та інтерстиціального фіброзу, прогресування морфологічного і функціонального ремоделювання серця і судин); посилення екскреції калію і магнію; уповільнене виведення норадреналіну [23]. Ендотелін-1 має потужну вазоконстрикторну дію, що сприяє гіпертрофії міокарда та гладком'язового шару периферичних судин, а також секреції катехоламінів, реніну, альдостерону, вазопресину[24].

Клінічне прогресування ХСН сприяє підтриманню постійно підвищених рівнів ангіотензину II, норадреналіну, ендотеліну-1, які, впливаючи на гладком'язові клітини стінки периферичних судин, обумовлюють гіпертрофію м'язового шару, звуження їх просвіту, що називається процесом «ремоделювання судин».

Ще одним важливим патофізіологічним механізмом прогресування ХСН виступає ендотеліальна дисфункція, яка сприяє порушенню коронарної та системної перфузії, а також зниженню фізичних спроможностей у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. Знижена біодоступність оксиду азоту та утворення реактивних видів кисню, які сприяють підвищенню його вільнорадикальної інактивації у стінці судин, є ключовими факторами ендотеліальної дисфункції. Дисбаланс між оксидом азоту і вільними радикалами кисню в основному є результатом нейрогуморальної активації, пов'язаної з серцевою недостатністю[25]. Враховуючи модулюючі функції оксиду азоту стосовно тромбоцитів, його вазорегулюючі можливості, вплив на клітинну ланку системного запалення, зниження концентрації останнього сприяє прогресуванню ХСН та розвитку ускладнень[26].

Гіпоперфузія периферичних м'язів сприяє розвитку їх хронічної гіпоксії, що призводить до порушення метаболізму міоцитів, змін ультраструктури м'язових волокон, зниження функціональних можливостей та в результаті зменшення м'язової маси.

Особливої уваги потребує відносно нова модель прогресування ХСН, в основі якої лежить уявлення про імунну активацію і системне запалення [27]. Відомо, що неспецифічна активація макрофагів і моноцитів сприяє надмірній експресії прозапальних цитокінів, а саме - фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1 α , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та їх розчинних рецепторів. Важливим фактором активації прозапальних цитокінів виступає гіперпродукція вільних радикалів при оксидантному стресі [28]. Гіперекспресія вазоконстрикційних та прозапальних членів сімейства цитокінів погіршує перебіг серцевої недостатності через механізми пригнічення біосинтезу білка, внутрішньоклітинного транспорту глюкози, активації матриксних металопротеїназ, пригнічення скорочувальної здатності міокарда та периферичних м'язів, утворення оксиду азоту ендотелієм, а також стимуляції апоптозу кардіоміоцитів, міоцитів скелетних м'язів і лімфоцитів [29].

Отже, патогенез ХСН являє собою складний комплекс гемодинамічних, нейрогуморальних та імунологічних реакцій, кожна з яких, потенціює одна одну, сприяє вичерпанню резервів компенсації, прогресуванню захворювання, розвитку кахексії та летальному наслідку.

1.2 Феномен втрати маси тіла – загальномедична проблема

Інтерес до феномену ненавмисної втрати маси тіла (МТ) обумовлений його зв'язком зі смертністю, зниженням функціональної спроможності та клінічною слабкістю.

Основними етіологічними факторами ненавмисної втрати МТ визначено злоякісні утворення, незлоякісні органічні захворювання та психосоціальні розлади [30]. У майже 40% випадків причиною ненавмисної втрати МТ є незлоякісні органічні захворювання, серед яких розлади

травлення складають близько 45%, з них - порушення ротової порожнини становлять 31%. Ендокринні, інфекційні, захворювання нервової системи та системні аутоімунні захворювання також є відносно частими причинами ненавмисної втрати МТ. Злоякісні утворення виявляються у однієї третини хворих, переважають злоякісні захворювання шлунково-кишкового тракту (47%), при цьому рак підшлункової залози становить майже 20% усіх злоякісних новоутворень. Відомо, що онкологічні хворі є старшими, частіше чоловічої статі та мають більш виражену втрату МТ, ніж інші [31]. Близько 11–28% всіх випадків не мають ідентифікованої причини, незважаючи на значну кількість проведених досліджень [32].

Метааналіз за участю 24 995 осіб показав, що ненавмисна втрата МТ пов'язана зі значним ризиком смерті від будь-якої причини (відношення ризиків (ВР) = 1,38 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,23, 1,53)), і цей ризик є більшим серед старших досліджуваних (ВР = 1,81 (95% ДІ: 1,59, 2,03)). Також підкреслюється, що чим більший початковий індекс маси тіла (ІМТ), тим менший ризик смерті при ненавмисному зниженні МТ ($P = 0,018$) [33].

Відома роль віку у зниженні м'язової та кісткової тканини, при цьому жирова маса як правило збільшується, розвивається так зване остеосаркопенічне ожиріння [34, 35]. Це є «нормальним» патофізіологічним процесом при старінні.

Зміни кісткової тканини (розвиток остеопенії/остеопору) зі старінням, напевно, більш вивчені. Мінеральна щільність кісток знижується з віком починаючи приблизно з 50 років. Жінки можуть втрачати до 20% кісткової маси протягом 5–7 років після менопаузи. Після цього зниження продовжуються на 0,5–1% на рік. Чоловіки також втрачають кісткову масу з віком, але втрата починається пізніше і знижується також приблизно на 0,5–1% на рік [36].

За даними американського Центру контролю захворюваності (Center for Disease Control and Prevention, CDC), саркопенія визнана одним з п'яти основних чинників ризику захворюваності та смертності у осіб старше 65

років [37]. Вперше зміни м'язової тканини з віком були описані Гіппократом, але тільки в 1989 році Irwin Rozenberg для опису втрати маси скелетної мускулатури з віком запропонував використовувати термін «саркопенія» (грецький термін *sarx* -тіло, плоть; *penia* - зниження) [38]. В 2010 році Європейська робоча група з питань саркопенії серед людей похилого віку визначила термін «саркопенія» як синдром, що характеризується прогресивною та загальною втратою маси скелетних м'язів, їх сили та функції з ризиком розвитку несприятливих наслідків, таких як фізична непрацездатність, погана якість життя та смерть [37]. За даними національної статистики США (NHANES) частота саркопенії склала 15% серед чоловіків і 24% жінок. У осіб старше 80 років даний показник склав більше 50% [39, 40]. При оцінці маси скелетної мускулатури за допомогою двохфотонної рентгенівської денситометрії поширеність помірної саркопенії у жінок старше 60 років складає від 27 до 59% та 10% мають важку саркопенію. У чоловіків старше 60 років поширеність помірної саркопенії становить 45% і 7% важкої [41]. Інше ретроспективне дослідження, в якому брали участь понад 18 000 осіб у віці старше 65 років, показало, що поширеність саркопенії серед загальної популяції коливається від 12,6% (Польща) до 17,5% (Індія), а саркопенічного ожиріння - від 1,3% (Індія) до 11,0% (Іспанія) [42]. За результатами Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу частота саркопенії серед обстежених 8637 пацієнток у віці 65 років і старше склала 7%, при виключенні жінок з ожирінням - 10% [43].

Встановлено, що м'язова маса досягає піку приблизно у віці 30 років, а потім поступово втрачається, приблизно на 20–40% до 70 років [44]. М'язова маса в середньому знижується на 1-2 % на рік після 45-50 років, при цьому м'язова сила знижується в середньому на 1,5 % на рік з 45 до 50 років, та на 3 % на рік у віці від 60 років [45].

За тяжкістю стану саркопенію поділяють на: пресаркопенічний стан (відповідає зниженню лише м'язової маси); саркопенічний стан (включає зменшення м'язової маси в поєднанні з втратою м'язової сили або функції);

важку саркопенію з порушенням рухливості (відображає втрату м'язової маси, сили та функції) [37]. За етіологією розрізняють первинну та вторинну саркопенії. Первинна саркопенія є лише віковою. Вторинна саркопенія може розвиватися внаслідок різних причин – відсутності фізичної активності, при тривалому постільному режимі, при недостатньому споживанні білка, порушеннях всмоктування в шлунково-кишковому тракті, при серцевій, печінковій, нирковій, легеневій недостатностях, раку або ендокринопатіях [37].

Втрата маси тіла внаслідок основного захворювання називається «кахексія» та зазвичай включає втрату м'язової та жирової маси. Від 10 до 40% пацієнтів з хронічними захворюваннями, такими як серцева недостатність, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), рак, ВІЛ, ниркова і печінкова недостатність, мають кахексію [46].

1.3. Патофізіологічні механізми втрати маси тіла

П.Г. Кравчун та ін. виділили групи механізмів, що можуть призводити до втрати МТ при різних патологічних станах:

- недостатнє надходження нутрієнтів (голодування, анорексія, хвороби ротової порожнини, глотки і стравоходу та ін.);
- порушення перетравлення і / або всмоктування (хвороби шлунка і кишківника, операції на цих органах, синдроми мальдигестії і мальабсорбції);
- прискорений катаболізм білків, жирів і вуглеводів (у пацієнтів з ХСН, ракової кахексією, хронічними інфекціями, ендокринними захворюваннями - гіпертиреоз, цукровий діабет та ін.);
- підвищені енерговитрати і втрати нутрієнтів (нефротичний синдром, ХОЗЛ, кишкові свищі, плазморея при опіковій хворобі);
- підвищена потреба в нутрієнтах (вагітність, лактація, реконвалесценція після травм, операцій і гострих інфекційних захворювань) [47].

Поряд з нозологічними особливостями патогенезу зниження МТ в окремих клінічних ситуаціях, існують і загальні ключові механізми, які включають активацію неспецифічного запалення, нейрогуморальний дисбаланс, полігландулярний ендокринний дефіцит, гіповітаміноз, розвиток інсулінорезистентності, поліорганну недостатність.

Важливу ініціальну роль в розвитку втрати МТ має активація утворення прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 інтерферону- γ), нейрогуморальний дисбаланс, переважання активації і ефектів катаболічних гормонів (катехоламіни, глюкокортикоїди, глюкагон,) над анаболічними (інсулін, соматотропний гормон, статеві гормони). Цитокіни активують ядерний фактор транскрипції κB (NF- κB), що призводить до зниження синтезу м'язового білка [48]. ФНП- α і інтерферон- γ діють синергічно, пригнічуючи активацію РНК- месенджера, що стимулює протеоліз важких ланцюгів міозину [49]. Цитокіни також активують убіквітин-опосередковану протеолітичну систему, яка є основною складовою гіперкатаболізму [50]. Крім того, цитокіни стимулюють вивільнення кортизолу і катехоламінів з надниркових залоз, індують ліполіз і β –окислення жирних кислот [51]. Все це призводить до виникнення негативного енергетичного балансу в організмі і зниження МТ [52]. У втраті МТ також грає роль зниження рівня тестостерону [53]. Відомо, що тестостерон стимулює міобласти і збільшує кількість сателітних клітин, тим самим сприяючи синтезу білка і ефективному відновленню пошкоджених м'язів [54]. Тестостерон також уповільнює вивільнення макрофагами прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6, і стимулює вироблення ІЛ-10- протизапального цитокіну [55]. Численні фактори, пов'язані з основним захворюванням такі як біль, нудота, втома та депресія, також викликають зниження апетиту у цих пацієнтів, що сприяє втраті МТ.

1.4 Методичні підходи до оцінки нутритивного статусу та складових частин тіла у клініці

Для оцінки нутритивного статусу застосовуються антропометричні, інструментальні, лабораторні, клінічні та функціональні методи.

В останні роки згідно з експертами з харчування Всесвітньої організації охорони здоров'я в якості високоінформативного і простого показника, що відображає нутритивний стан, використовується ІМТ, або індекс Кетле - відношення маси тіла (кг) до зросту (м), зведеному в квадрат [56]. Однак для оцінки компонентного складу тіла у пацієнтів з ХСН цього показника недостатньо. Отже, з цією метою застосовують визначення таких простих антропометричних показників як окружність плеча, стегна, які найбільш корелюють з м'язовою масою, та товщини шкірно-жирових складок, що дозволяють за формулами розрахувати жирову масу тіла. Для визначення складу тіла стандартним методом визнана подвійно-енергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA) [57]. Розрахунок індексу м'язової маси кінцівок дозволяє виявити саркопенію, що визначається як зменшення на два стандартних відхилення маси скелетних м'язів поділеної на зріст в квадраті ($\text{кг}/\text{м}^2$) порівняно із середнім показником у здорових осіб у віці до 30 років, тобто менше ніж $7,26 \text{ кг}/\text{м}^2$ у чоловіків, та менше ніж $5,45 \text{ кг}/\text{м}^2$ у жінок [39]. Зниження м'язової функції при саркопенії визначається при проходженні відстані 4 метрів зі швидкістю менше $0,8 \text{ м}/\text{с}$, а м'язової сили - при силі стиснення динамометра менше 30 кг у чоловіків та менше 20 кг у жінок. Для моніторингу м'язової маси також можуть використовуватись інші методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія (КТ) [58], магнітно-резонансна томографія (МРТ) [59], біоелектричний імпедансний аналіз [60,61] та ультразвукове дослідження [62]. Однак ці методики є дорогі та вимагають високотехнологічного обладнання, що не дозволяє використовувати їх при диспансерному нагляді за пацієнтами.

Не існує окремих лабораторних маркерів, які дозволяють виявити наявність і ступінь нутритивної недостатності. У повсякденній клінічній

практиці, з огляду на простоту і відносну дешевизну, рекомендується проведення загального клінічного аналізу крові, клінічного аналізу сечі, визначення загального білку, альбуміну, трансферину, абсолютного числа лімфоцитів, сечовини, креатиніну.

1.5 Феномен втрати маси тіла та кахексія при ХСН

Термін «кахексія» має грецьке походження і утворюється сполученням *kakós*, що означає «погано», і *hexis*, що значить «стан». Кахексія - це складний метаболічний синдром, пов'язаний з основним захворюванням, що характеризуються ненавмисною втратою МТ. За даними різних досліджень поширеність кахексії при ХСН коливається від 8 до 42%, що пов'язано з варіабельністю застосування критеріїв визначення кахексії [63, 64, 65]. Anker та ін. зазначали втрату МТ $\geq 6\%$ протягом 48 місяців спостереження у 34% амбулаторних пацієнтів з ХСН [66]. За іншими даними серед оптимально лікованих амбулаторних пацієнтів зниження маси тіла $> 5\%$ спостерігалось у 10,5% [64]. В літературі можна зустріти критерії, які розглядали кахексію як стаціонарний стан, а саме - кахексію діагностували при значенні індексу маси тіла менше 22 кг/м^2 [62] або при вихідному ІМТ $< 19 \text{ кг/м}^2$ [67]. Встановлення діагнозу кахексії лише на основі показників ІМТ вважається неповноцінним, адже навіть при нормальному ІМТ може спостерігатися прогресуюча втрата маси тіла, що є самостійним незалежним фактором несприятливого прогнозу. Таким чином, інші дослідники розглядають кахексію як динамічний процес втрати маси тіла. Так, в 1999 р. S.D.Anker та співавтори запропонували вважати критеріями серцевої кахексії документоване ненавмисне зниження маси тіла більш ніж на 7,5 % протягом 6 місяців для пацієнтів з ІМТ рівним або перевищуючим 19 кг/м^2 при відсутності онкологічних захворювань, тиреотоксикозу та інших причин, здатних викликати втрату маси тіла [68]. В 2003 році були проаналізовані зміни маси тіла у пацієнтів з ХСН з дослідження SOLVD з метою визначення впливу втрати 5%, 7,5%, 10%, 15% та 6% маси тіла на прогноз. Через 8 місяців спостереження всі контрольні точки втрати МТ були пов'язані з

погіршенням виживання, однак втрата МТ на 6% та більше виявилась найбільш сильним предиктором гіршого виживання (скориговане ВР 2.10, 95% ДІ 1.77–2.49; $p < 0.0001$) [66]. Отже, на основі цього в 2003 році було запропоновано діагностувати серцеву кахексію при втраті маси тіла $> 6\%$ незалежно від інших критеріїв та за відсутності інших важких захворювань. В 2008 році критеріями кахексії визначено зниження маси тіла $\geq 5\%$ за попередні 12 місяців (або $\text{ІМТ} < 20 \text{ кг/м}^2$) у пацієнтів з хронічними захворюваннями та при наявності принаймні трьох з наведених нижче клінічних або лабораторних критеріїв: зниження м'язової сили, втома, анорексія, низький показник нежирової м'якої маси та порушення в біохімічному аналізі крові, що характеризуються підвищеними маркерами запалення (С-реактивний білок $> 5,0 \text{ мг/л}$, інтерлейкін – 6 $> 4,0 \text{ пг/мл}$), анемією ($\text{Hb} < 12 \text{ г / дл}$) або низьким вмістом сироваткового альбуміну ($< 3,2 \text{ г/дл}$) [69]. В 2013 році дослідники використовували значення втрати маси тіла $> 5\%$ для характеристики серцевої кахексії [8]. Наразі згідно європейських рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності 2016 р. кахексія визначається як ненавмисне зниження МТ на $\geq 6\%$ від загальної маси тіла протягом попередніх 6–12 місяців [13].

Визначено, що ненавмисна втрата МТ є предиктором смертності у пацієнтів з ХСН незалежно від віку, функціонального класу за NYHA, ФВ ЛШ та пікового споживання кисню. Смертність серед таких пацієнтів становить 18% через 3 місяці, 29% через 6 місяців, 39% через 12 місяців і 50% через 18 місяців спостереження [70]. Дані двох незалежних клінічних досліджень: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca -Heart Failure (GISSI-HF) [71] та Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [72] також свідчать про зв'язок втрати МТ зі смертністю, ризик смерті зростав від 20% (GISSI-HF) до 150% (Val-HeFT) при втраті МТ $\geq 5\%$ МТ. За даними іншого клінічного дослідження, смертність хворих з втратою МТ $\geq 5\%$ від початкової маси, до кінця першого року спостереження була значно вищою, ніж у пацієнтів без такої ознаки (27,6% проти 15,3%). В основному

це було пов'язано із серцево-судинною смертністю. Відзначається, що серед пацієнтів із ожирінням з ХСН значна втрата МТ асоціювалася з ще більшим ризиком смертності від усіх причин (ВР 2,38 [95% ДІ 1,31–4,32], $P = 0,004$), ніж у пацієнтів, які не мали ожиріння (ВР 1,83 [95% ДІ 1,16–2,89], $P = 0,01$) [73].

Серед механізмів, що призводять до кахексії у пацієнтів з ХСН, широко обговорюються декілька теорій, найбільш поширеними з яких є такі як недостатнє харчування, активація імунної системи, дисбаланс в системі катаболічних і анаболічних процесів, активація нейрогуморальної системи, участь прозапальних цитокінів [74]. В останнє десятиліття зріс інтерес до гормонів, що регулюють апетит і обмін речовин, зокрема, лептину, греліну і адипонектину [75].

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез ХСН, активація нейрогуморальних систем є ключовою ланкою в прогресуванні ХСН і розвитку серцевої кахексії незалежно від причин її виникнення.

Ангіотензин II підсилює протеоліз в м'язах за допомогою активації трансформуючого фактора росту- β , який є ініціатором апоптозу [76]. Показано також, що під впливом ангіотензину II зменшується пул сателітних клітин - моноядерних міогенних стовбурових клітин, розташованих на поверхні м'язового волокна під його базальною мембраною [77]. Крім цього, активація ренін-ангіотензинової системи підтримує і підсилює оксидантний стрес внаслідок стимуляції NADPH-оксидази [78]. Оксидантне ушкодження білків міофібрил знижує їх чутливість до кальцію, зменшуючи їх здатність до скорочення. Дослідниками виділено 3 механізми, за допомогою яких окислювальний стрес сприяє підвищенню швидкості протеолізу та атрофії м'язів: відбувається перевантаження кальцієм та активація протеаз (наприклад, кальпаїну); активується каспаза-3, що стимулює систему протеасоми 20S; активація лігази E3 також стимулює систему протеасоми [79]. Оксидантний стрес сприяє активації прозапальних цитокінів [80], а також виступає потужним індуктором апоптозу [81]. Ангіотензин II може

викликати втрату м'язової тканини завдяки зниженню апетиту через зміну експресії нейропептида Y в гіпоталамусі [82]; підвищення синтезу цитокінів [83]; порушення енергетичного балансу через гальмування активованої протеїнкінази [84].

Існують дані, що втрата м'язової тканини при ХСН пов'язана зі зниженням продукції анаболічних та збільшенням продукції катаболічних гормонів. Ключовим анаболічним гормоном є інсулін, який стимулює гіпертрофію м'язів шляхом підвищення секреції інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Важається, що анаболічний ефект системи інсулін/ІФР-1 полягає в більшій мірі в сповільненні протеолізу, ніж в стимуляції синтезу білка [85]. Інсулінорезистентність є відомим метаболічним порушенням при ХСН [86]. Показано, що при ХСН розвивається не тільки інсулінорезистентність, а й резистентність до гормону росту [87]. Зниження рівня гормону росту і ІФР-1 асоційовано зі зниженням фізичної працездатності і саркопенією [88,89]. Також виявлена залежність між рівнем альдостерону та чутливістю до інсуліну, що пов'язано з підвищеною нейрогормональною активністю, погіршенням ендотеліальної функції, зменшенням кровопостачання скелетних м'язів [90].

Хворі з ХСН часто демонструють низький рівень тестостерону [91], що також корелює з втратою м'язової маси. Також було показано, що міостатин, який є членом сімейства трансформуючого фактору росту β і має негативний вплив на регуляцію росту м'язів, значно активується у пацієнтів з ХСН [92]. Літні пацієнти з ХСН зазвичай мають більш низькі рівні греліну, який являє собою пептид, що виробляється в шлунку, та має вплив на регуляцію апетиту, стимулювання прийому їжі і вивільнення гормону росту [93].

Втрата апетиту та недостатнє споживання їжі є важливими компонентами, що сприяють розвитку втрати МТ та кахексії при ХСН. У зменшенні споживання їжі може бути залучено декілька факторів, такі як несмачна їжа через низький вміст натрію, депресивний стан та набряк кишківника, що призводить до нудоти, зменшення всмоктування та білкової

ентеропатії [94]. Раннє насичення внаслідок гепатомегалії зі стисканням шлунка та виникнення задишки у стані спокою у пацієнтів IV функціонального класу NYHA також сприяють зменшенню споживання їжі. Деякі препарати, які зазвичай використовуються для лікування СН, можуть також бути пов'язані зі зменшеним споживанням їжі; наприклад, каптоприл може викликати зміни смаку; серцеві глікозиди іноді викликають блювоту; діуретики можуть призвести до дефіциту цинку та калію, що, в свою чергу, знижує моторику кишківника та спричиняє зміну смаку [95]. Також вважається, що при СН спостерігається дисбаланс між дією нейропептидів, які мають вплив на регуляцію апетиту, з переважанням їх анорексигенного впливу [96].

Тонкий кишківник наразі розглядають як орган-мішень та каталізатор прогресування ХСН [97]. Підкреслюється, що процес наростання функціональної неповноцінності тонкої кишки характерний для всіх пацієнтів, які страждають ХСН, однак конкретні причини його прогресування у окремих хворих на сьогодні не ясні. Дані щодо порушення морфофункціонального стану кишківника у хворих з захворюваннями серця зустрічаються в роботах Г. Ф. Ланга, який, зокрема, виявив порушення всмоктування у хворих із ХСН [98]. За даними різних досліджень [99,100], структурні зміни кишківника, що включають в себе зменшення товщини слизової оболонки за рахунок зниження висоти ворсин, збільшення товщини криптального шару за рахунок клітинної інфільтрації і набряку, збільшення кількості келихоподібних клітин, атрофію ворсинок слизової оболонки, значне збільшення кількості колагену, що приводить до збільшення відстані від базальної мембрани ентероцита до стінки капіляра, гемо- та лімфостаз, набряк слизової оболонки, зумовлюють її функціональну неповноцінність, яка залежить від ФК ХСН і може вимірюватися у відсотку незасвоєних нутрієнтів. Виразність структурних змін знаходиться в прямій залежності від ФК ХСН і досягає максимуму при ХСН IV ФК. Гіпоальбумінемія спостерігається у 20–30% хворих з ХСН [101]. Підвищення проникності

слизової оболонки кишківника [102] сприяє потраплянню ендотоксинів у системний кровотік [103]. Бактеріальні ендотоксини, також відомі як ліпополісахариди, вважаються одним з найпотужніших індукторів ФНП- α та інших прозапальних цитокінів [104], які здатні чинити апоптоз тканин-мішеней (скелетні м'язи, жирова тканина, міокард).

Недостатня фізична активність у пацієнтів з ХСН також можуть сприяти втраті м'язів і їх дисфункції; знижена активність сприяє зменшенню синтезу м'язового білка за рахунок порушення експресії переносника амінокислот [105]. Крім того, з тривалим ліжковим режимом знижується чутливість до інсуліну у літніх людей, що також негативно впливає на структурно-функціональний стан м'язів [106]. Є дані, що відсутність фізичної активності у літніх пацієнтів асоційована з підвищеними рівнями запальних цитокінів [107].

Зниження щільності капілярів – поширене явище при ХСН, пов'язане з фіброзом та зміною мікроциркуляції у відповідь на зниження серцевого викиду, що призводить до зниження кровотоку в скелетних м'язах і, отже, впливає на м'язову масу і силу [108]. Пацієнти з ХСН частіше мають ендотеліальну дисфункцією (ЕД), яка є одним з механізмів саркопенії [109]. Патофізіологічний механізм ендотеліальної дисфункції при ХСН пов'язаний зі станом підвищеного оксидантного стресу у цій популяції пацієнтів за допомогою різних механізмів - зниженого синтезу оксиду азоту з можливим залученням генетичного поліморфізму ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [110], окисної інактивація оксиду азоту [111], підвищеної активності ендотелій-пов'язаної ксантинооксидази і зниженням активності позаклітинної супероксиддисмутази [112]. Обговорюючи факт зв'язку кахектичного процесу ЕД можна трактувати останній щонайменше з двох точок зору. З одного боку, ЕД, знижуючи можливості регуляції периферичного кровотоку в скелетних м'язах, сприяє погіршенню перфузії, а отже, умов для втрати їх маси [113]. З іншого боку немає підстав не оцінювати ЕД у таких пацієнтів також як супутній фактор ("роль свідка"), оскільки поряд зі зниженням маси

тіла в міру клінічного прогресування ХСН в тій же мірі і погіршується стан функції ендотелію [109].

У патогенезі серцевої недостатності значну роль відіграє імунна активація та системне запалення. Відомо, що опосередковане цитокінами системне субклінічне запалення пов'язане з активацією симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем, дисфункцією ендотелію, про- і антиоксидантним дисбалансом [114]. Процесами, що провокують гіперекспресію ендотеліоцитами та кардіоміоцитами ряду цитокінів є механічне перевантаження кардіоміоцитів дилатованого лівого шлуночка, ішемія та гіпоксія міокарда [115]. Наслідками активації прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-6, СРП, є: негативна інотропна дія на міокард; зміна архітекtonіки серця з незворотною дилатацією камер і гіпертрофією кардіоміоцитів; порушення ендотеліозалежної вазодилатації; індукція процесів катаболізму в скелетних м'язах і прогресування втрати м'язової тканини [116]. Так, за даними досліджень підвищені рівні запальних маркерів, таких як ФНП-а, С-реактивний протеїн та ІЛ-6, корелюють зі зменшенням м'язової маси і сили, що вказує на зв'язок системного запалення з саркопенією [117]. Також вважається, що прозапальні цитокіни впливають на прогресування ХСН шляхом інтенсифікації процесів апоптозу [118]. Результати дослідження показують, що у пацієнтів з більш високим СРП характерні ознаки більш тяжкої СН [119]. СРП є продуктом запалення, синтез якого печінкою стимулюється цитокінами у відповідь на запальний стимул [120]. Інтерлейкін-6 є основною детермінантою продукції СРП [121] в печінці і виробляється в моноцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів судин, фібробластах і міоцитах серця при гіпоксичному стресі. Дисфункція лівого шлуночка, пошкодження печінки або нирок, викликане низьким серцевим викидом, гіперперфузія, гіпоксія і венозний застій, можуть стимулювати вироблення ІЛ-6 і, отже, продукцію СРП [122]. Також можливо, що зв'язок між СРП плазми і серцевою недостатністю є причинно-наслідковим. СРП може стимулювати вироблення

цитокинів [120], таким чином викликаючи апоптоз міоцитів і сприяючи ремоделюванню і дисфункції лівого шлуночка. Було показано, що СРП пригнічує вироблення оксиду азоту [123] і надає пряму прозапальну дію на ендотеліальні клітини людини [124], порушуючи їх функцію. Активація ФНП-а є одним з найважливіших факторів, пов'язаних з розвитком кахексії за допомогою декількох сигнальних шляхів. ФНП-а індукує апоптоз через специфічні рецептори на клітинній поверхні і активує протеасомозалежний розпад білків в смугастих м'язах та інших тканинах, таким чином підтримуючи процес втрати тканин. Крім того, ФНП-а сприяє ендотеліальній дисфункції, а отже, і порушенню кровопостачання скелетних м'язів [125]. Отже, дослідження зв'язку системної запальної відповіді із втратою м'язової маси у пацієнтів з ХСН є актуальним.

Втрата жирової тканини при ХСН менш вивчена, ніж м'язової. Попередньо проведені дослідження показали, що втрата жирової тканини є більш поширеною серед пацієнтів з дисфункцією правого, ніж лівого шлуночка. [126]. Механізм втрати жирової маси при ХСН вивчений недостатньо. Відомо, що в цьому процесі приймають участь натрійуретичний пептид, цитокини, катехоламіни [127].

Прогресування ХСН має негативний вплив на метаболізм кісткової тканини і може сприяти втраті кісткової маси [128], підвищуючи схильність до переломів і остеопорозу. Значна втрата кісткової тканини з часом (зменшення вмісту мінеральних речовин у кістці $> 1\%$ на рік) виявлена у 35% чоловіків із ХСН [129]. Подібні результати були виявлені у кількох попередніх дослідженнях [130,131]. Остеопороз або остеопенія частіше зустрічалися у пацієнтів з ХСН III і IV класів за NYHA, ніж I і II [132]. Таким чином, втрата мінеральної щільності кісток тісно пов'язана з тяжкістю ХСН. Ймовірними причинами цього процесу можуть виступати спільні етіологічні фактори ризику як для СН, так і для остеопорозу - такі як старший вік, жіноча стать, постменопаузальний стан, гіпертонія, діабет та куріння. Також

препарати, що застосовуються при ХСН, зокрема петлеві діуретики, можуть сприяти кальциурезу та зниженню щільності кісткової тканини [133].

Зважаючи на тісний зв'язок прогресування ХСН з втратою МТ, цікавим є вивчення клінічних предикторів втрати МТ у пацієнтів з ХСН. Однак наразі проведена обмежена кількість досліджень для їх встановлення. Так, у дослідженні Val-HeFT виявлено, що втрата МТ $> 5\%$ асоціювалась із наявністю ХОЗЛ, підвищеною глікемією, жіночою статтю, гіршим функціональним класом за NYHA та меншим використанням β -блокаторів. У відповідному субаналізі дослідження Val-HeFT зі значною втратою МТ були пов'язані N-кінцевий промозковий натрійуретичний пептид і високочутливий С-реактивний білок [134]. Також Song та ін. дослідники показали незалежну асоціацію між високочутливим С-реактивним білком та ненавмисною втратою МТ у 243 пацієнтів з СН [135].

Отже, фактори, асоційовані з втратою МТ у пацієнтів з ХСН вивчені недостатньо.

Актуальним вбачається питання, які тканини найбільш схильні до процесу редукції їх маси при ХСН. Повідомляється, що прогресування ХСН супроводжується втратою м'язової, жирової та кісткової тканини [136, 137, 138].

Вважається, що м'язова маса втрачається при ХСН раніше, ніж жирова тканина, отже саркопенія передуює кахексії [139]. Результати дослідження SICA-HF показали, що поширеність саркопенії у пацієнтів з ХСН майже на 20% вище, ніж у здорових людей [140]; за даними цього ж дослідження у осіб з ХСН втрата м'язової маси спостерігалась приблизно у 32% пацієнтів, з яких у 14,4% визначена лише саркопенія, у 12,1% - лише кахексія і у 6,7% – саркопенія з кахексією разом [141]. Втрата периферичних скелетних м'язів у більшості пацієнтів з ХСН відбувається раніше, ніж у здорових осіб, незалежно від зниження або збереження ФВ ЛШ, та тісно пов'язана зі зниженням фізичної активності [142]. У дослідженні за участю пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією поширеність саркопенії становила 47 % [143].

Наразі не цілком зрозуміло, втрата маси яких тканинних складових тіла асоціюється з показниками клінічного прогнозу при ХСН. Варто відзначити, що феномен втрати МТ у пацієнтів з ХСН вивчався окремо стосовно кожного тканинного масиву і була обмежена кількість спроб встановити самостійну прогностичну роль втрати маси кожної з вищевказаних тканин організму у пацієнтів з ХСН. Отже, питання прогностичної ролі втрати окремих тканинних складових тіла у даній категорії пацієнтів залишається дискусійним.

Існують дані, що саркопенія та ненавмисна втрата маси тіла пов'язані з гіршим прогнозом при ХСН [144]. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що серед 1603 осіб з серцево-судинними захворюваннями хворі з саркопенією мали вищий ризик смертності від всіх причин порівняно з пацієнтами без саркопенії (ВР: 1,44; 95% довірчий інтервал: 1,01 - 2,05; $P = 0,044$) [145].

Прикутість уваги до прогностичної ролі жирової тканини у пацієнтів з ХСН пов'язана з так званим «парадоксом ожиріння». У метааналізі 9 обсерваційних досліджень ($n = 28,209$) було продемонстровано, що порівняно з пацієнтами без підвищеного ІМТ, пацієнти з ХСН та надмірною вагою або ожирінням мали зниження кардіоваскулярної (-19% та -40% відповідно) та смертності від усіх причин (-16% та -33% відповідно) протягом 2,7-річного періоду спостереження [146]. За даними дослідження Valsartan Heart Failure Trial за участю 5010 пацієнтів за 2-річний період спостереження частота кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з дефіцитом маси тіла склала 27,2%, з нормальною масою - 21,7%, з надмірною масою - 17,9% і з ожирінням - 16,5% [147]. Крім широко використовуваних в клінічній і науковій практиці методів оцінки надлишку жирової тканини за допомогою вимірювання маси тіла та розрахунку ІМТ є дослідження, в яких вивчався взаємозв'язок між товщиною шкірної складки над трицепсом і прогнозом виживання серед пацієнтів, які мають ХСН неішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ. Виявлено, що зниження даного показника є значущим незалежним

прогностичним маркером ризику несприятливого прогнозу при ХСН: у тих пацієнтів, що вижили товщина шкірної складки над трицепсом була на 10% більше, ніж у померлих, а товщина > 20 мм спостерігалася тільки у 9% померлих пацієнтів на відміну від 22% тих, що вижили ($p = 0,027$) [148]. Незважаючи на достатню кількість і різноманітність даних, що підтверджують «парадокс ожиріння» в аспекті ХСН на основі визначення ІМТ, кількість досліджень про прогностичне значення втрати жирової тканини, визначеної за допомогою антропометричних вимірів або даних денситометрії, обмежена.

В зв'язку з тим, що критерії кахексії, які ґрунтуються на визначенні негативної динаміки «сухої» МТ за певний період часу мають суб'єктивний характер та у реальній клінічній практиці можуть бути визначеними недостатньо точно – особливо зважаючи на можливі епізоди гіперволемії на фоні спостереження, труднощі в зборі чітких анамнестичних даних стосовно динаміки МТ та їх відсутність в медичній документації, актуальним з практичної точки зору вбачається встановлення прогностично значимих критеріїв, що характеризують вихідні параметри пацієнтів та відображають їх нутритивний статус (антропометричні та денситометричні показники), які могли б сприяти стратифікації їх клінічного ризику. В доступній літературі практично відсутні дані стосовно розробки даного аспекту.

Оскільки кардіальна кахексія є багатofакторною проблемою, наразі не розроблено рекомендацій щодо її специфічної терапії. Профілактичні стратегії в значній мірі спрямовані на збереження м'язової маси. Були описані різні підходи, переважно оцінені в невеликих клінічних дослідженнях або експериментальних умовах, - це нутритивна підтримка, покращення стану мікрофлори та функції кишечника, корекція анемії і дефіциту заліза, застосування стимуляторів апетиту, імуномодулюючих агентів, анаболічних гормонів та фізичних вправ, та не мали позитивних результатів для впровадження їх в клінічні рекомендації [65].

Повторний аналіз бази даних SOLVD показав, що еналаприл може запобігти або затримати втрату МТ у хворих з ХСН; пацієнти з СН, які отримували еналаприл мали на 6% менший ризик втрати МТ, ніж пацієнти, які отримували плацебо [66]. Також дані дослідження CHARM показали, що вплив втрати МТ на смертність виявився більш вираженим у пацієнтів, які не отримували інгібіторів АПФ ($p = 0,01$) [149]. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II можуть реалізовувати сприятливий ефект у відношенні м'язів завдяки ряду механізмів, серед яких - поліпшення функції ендотелію і метаболічної функції м'язів, протизапальний ефект, стимуляція ангіогенезу. Досвід тривалого прийому іАПФ літніми людьми з артеріальною гіпертензією показав менший темп зниження сили м'язів і більшу м'язову масу нижніх кінцівок у цих пацієнтів в порівнянні з тими, які приймали інші антигіпертензивні препарати [150].

Карведилол - β -блокатор, який продемонстрував зниження смертності на 35 % у пацієнтів з ХСН в порівнянні з плацебо в проспективному рандомізованому дослідженні COPENICUS [151]. У нещодавно проведеному повторному аналізі цих даних було показано, що карведилол знижував ризик втрати МТ на 33% та на 37% підвищував ризик значного приросту МТ ($\geq 5\%$). Здатність карведилола запобігати втраті маси тіла була найбільш вираженою у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла на початку дослідження, тоді як його здатність стимулювати збільшення МТ була найбільш вираженою у пацієнтів зі зниженим ІМТ на початку [152]. За даними дослідження, проведеному на базі ДУ «ННЦ» Інститут кардіології ім.акад. М. Д. Стражеска», маса тіла хворих на тлі терапії карведилолом достовірно зростала з 75 (63–93) кг до 80 (67–97) кг [153]. Було висловлено припущення, що β -блокатори можуть чинити антикахексичну дію шляхом інгібування ліполізу, спричиненого катехоламіном [154]. Бісопролол знижував ризик втрати МТ в субаналізі дослідження CIBIS II [155]. У пацієнтів, що приймали бісопролол, спостерігалось збільшення МТ в

порівнянні з плацебо після 12 місяців (0,8 кг проти -0,04 кг, $p < 0,0001$) і після 24 місяців спостереження (1,2 кг проти 0,03 кг, $p = 0,0041$).

Існують дані, що антагоністи альдостерону, такі як спіронолактон, можуть затримувати прогресування саркопенії шляхом зменшення апоптозу міоцитів, покращення ендотеліальної функції і посилення скорочення м'язів [156].

Однак варто відмітити, що навіть в популяції пацієнтів з ХСН, що отримували адекватну сучасну терапію (пацієнти, включені в дослідження ELITE-II), у 12,6 % випадків реєструвалось прогресуюче зниження МТ [157].

У зв'язку з тим, що для стабільних пацієнтів з ХСН, які не мають ожиріння, характерним є недостатнє споживання їжі [158], для підтримки маси тіла в межах нормального діапазону рекомендується нутритивна підтримка. В даний час не визначені чіткі рекомендації щодо споживання кількості білка та калорій для таких хворих. Слід підкреслити, що, незважаючи на важливість харчової підтримки, не встановлено, чи може адекватне споживання білка та калорій змінити нутритивний стан при ХСН. Крім того, збільшення споживання їжі може компенсувати деяку втрату МТ, але це може змінити тканинний розподіл в сторону збільшення жирової маси, особливо, коли спостерігається втрата м'язів. Тому для збереження або відновлення м'язової маси нутритивну підтримку рекомендовано поєднувати з фізичними вправами.

Фізичні тренування є найбільш перспективним варіантом відновлення м'язової маси при різних захворюваннях. Для стабільних пацієнтів для запобігання та/або послаблення ремоделювання серцевого м'яза та змін скелетних м'язів рекомендовані регулярні фізичні навантаження [159]. Клінічні та експериментальні дослідження показали, що аеробні вправи мають позитивний вплив на ремоделювання серцевого м'яза та функцію шлуночків, підвищують функціональну здатність та якість життя пацієнтів [160]. Фізичні тренування сприяють зниженню оксидантного стресу, експресії міостатину та прозапальних цитокінів, активності

симпатичної нервової системи та периферичної вазоконстрикції [161, 162]. Однак необхідні додаткові дослідження для визначення найкращого протоколу тренувань щодо типу, інтенсивності, тривалості та частоти вправ для поліпшення прогнозу при серцевій кахексії.

В даний час нефармакологічна терапія, така як харчова підтримка і фізичні вправи, розглядається як основа для профілактики та лікування кахексії.

Підсумовуючи дані літератури можна зазначити, що феномен втрати МТ є розповсюдженою проблемою серед пацієнтів з ХСН, призводить до зниження функціональної спроможності хворих, якості їх життя, незадовільного прогнозу виживаності і більш частоті госпіталізації. Однак механізми, що пояснюють виникнення та прогресування кахектичного стану в пацієнтів з ХСН залишаються не повністю з'ясованими. Мало вивчена клініко-демографічна та інструментальна характеристика таких пацієнтів. Це ж стосується і предикторів втрати маси тіла у пацієнтів з ХСН.

Хоча прогностичне значення втрати МТ при ХСН вивчалось, прогностична інформативність втрати окремих складових тіла в таких пацієнтів залишається нез'ясованою. Не розроблені практичні прогностичні критерії, що ґрунтуються на об'єктивних показниках, що відображають нутритивний статус пацієнтів з ХСН, які могли б сприяти стратифікації їх клінічних ризиків.

Таким чином, дослідження, присвячене вивченню вищенаведених аспектів вбачається актуальним з наукової та практичної точок зору та може сприяти удосконаленню тактики диспансерного ведення даної категорії пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів

Дослідження проводилось у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2014 по 2019 рр. Усіма пацієнтами була підписана інформована згода на прийняття участі у дослідженні. Членами Комісії з питань етики (витяг з протоколу № 2 від 20 січня 2014 року) при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України було винесено рішення, що дане дослідження не суперечить основним положенням GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини і Закону України «Про лікарські засоби».

Клінічний діагноз встановлювали на основі детально зібраних скарг пацієнтів, анамнезу хвороби та життя, клініко-інструментальних досліджень, що включали проведення загальних клінічних обстежень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Пацієнтам, за необхідності, проводились консультації суміжних спеціалістів, зокрема, невропатолога, ендокринолога та офтальмолога з метою діагностики супутніх захворювань, наявність деяких з яких слугувала критеріями не включення у дослідження.

Типовими скаргами для пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю є наявність задишки, особливо при фізичних навантаженнях, ортопное, слабкості та втомлюваності, кашлю вночі. Об'єктивними клінічними ознаками, для таких хворих є латеральне зміщення верхівкового поштовху, вислуховування ритму галопу, пульсація яремних вен, наявність набряків нижніх кінцівок, збільшення в розмірах печінки, асцит, гідроторакс, олігурія,

тахіпное, тахікардія, збільшення маси тіла більше 2 кг за тиждень, зниження маси тіла, втрата периферичних тканин.

Діагноз ХСН встановлювався на основі скарг пацієнта, комплексу об'єктивних ознак та даних лабораторних та інструментальних досліджень, головним чином ехокардіографічного, у відповідності з чинними рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [9].

Відповідно до класифікації Стражеска М.Д. та Василенка В.Х. визначалась стадія СН [9]. І стадія - є періодом початкової, латентної серцевої недостатності; характеризується появою симптомів порушення кровообігу лише при фізичному навантаженні, а саме - задишки, тахікардії та втомлюваності. При цьому працездатність збережена. Спочатку задишка і тахікардія турбує пацієнтів при важкому фізичному навантаженні (швидкому підйомі по сходах на високі поверхи, заняттях фізкультурою, спортом, піднятті тяжкості і т. д.), потім ці симптоми прогресивно нарастають, задишка і тахікардія розвиваються вже при невеликих фізичних напругах (при повільному підйомі по сходах, нешвидкої ходьбі і т. д.). II стадія – це стадія вираженої недостатності кровообігу, порушення гемодинаміки стосуються малого та великого кола кровообігу. Працездатність обмежена або втрачена. Друга стадія має два періоди. Період А – початок стадії, зміни гемодинаміки виражені помірно. Спостерігається порушення функції одного з відділів серця. При ураженні лівих відділів серця пацієнтів турбує задишка при виконанні звичайної фізичної роботи, іноді напади задухи (частіше в нічний час), серцебиття, сухий кашель. В легенях може вислуховуватись жорстке дихання, сухі хрипи, іноді дрібнопухирчасті вологі хрипи; нерідко діагностують фібриляцію передсердь, екстрасистолічну аритмію, синусову тахікардію; печінка не збільшена в розмірах; периферичних набряків немає. Ураження правих відділів серця характеризується скаргами хворого на важкість у правому підребер'ї, набряки нижніх кінцівок, при цьому задишка в спокої як правило відсутня, при огляді відмічається акроціаноз; дихання

везикулярне; серце розширене вправо; пальпаторно визначається збільшення печінки, її край може бути болючим, іноді в черевній порожнині визначається невелика кількість вільної рідини. У пацієнтів з ХСН II Б стадії задишка виникає при найменшому фізичному навантаженні, турбують серцебиття, важкість у правому підребер'ї, периферичні набряки. При об'єктивному обстеженні визначають акроціаноз, ортопноє, анасарку, часто гідроторакс. В легенях вислуховують жорстке дихання, сухі і вологі застійні хрипи. Печінка збільшена, щільна, частіше з загостреним краєм, в більшості випадків наявна вільна рідина в черевній порожнині. Серце, як правило, великих розмірів. Часто діагностується фібриляція передсердь та інші порушення ритму. Працездатність втрачена. III стадія - кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; спостерігаються тяжке порушення гемодинаміки, незворотні зміни структури та функції органів. У більшості хворих визначають набряки, гідроторакс, асцит, дилатацію обох шлуночків серця, тахісistolічну форму фібриляції передсердь.

Стадії СН відображають етапи клінічної еволюції цього синдрому.

Функціональний клас пацієнтів визначався за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA), що ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності: ФК I – встановлювався пацієнтам, у яких відсутнє обмеження фізичної активності. Звичайна фізична активність не зумовлює значні задишку, втомлюваність чи серцебиття. ФК II – встановлювався при невеликому обмеженні фізичної активності. Такі пацієнти відчувають себе комфортно у спокої, проте звичайна фізична активність зумовлює у них значні задишку, втомлюваність чи серцебиття. ФК III – діагностувався пацієнтам з суттєвим обмеженням фізичної активності. Такі пацієнти комфортно відчувають себе у спокої, проте фізична активність, нижча за звичайну, зумовлює в них значні задишку, втомлюваність чи серцебиття. ФК IV – встановлювався пацієнтам з неможливістю будь-якої фізичної активності. У таких пацієнтів скарги

можуть бути навіть у спокої. За будь-якої фізичної активності дискомфорт посилюється [9].

Функціональний клас пацієнта –це динамічна характеристика, що може змінюватись під впливом лікування.

Пацієнти включались у дослідження у фазі клінічної компенсації. Максимальний період спостереження склав 48 місяців. Початком спостереження вважали дату включення пацієнта в дослідження, кінцевою точкою – дату смерті або госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН. Оцінка виживання проводилась за допомогою телефонного опитування.

У дослідження пацієнти відбиралися згідно критеріїв включення та не включення.

Критерії включення в дослідження:

- 1) вік від 18 до 75 років;
- 2) пацієнти з клінічними ознаками ХСН в еуволемічному стані II – IV ФК (за класифікацією NYHA);
- 3) генез ХСН – ІХС, в тому числі у поєднанні з АГ або ДКМП;
- 4) ФВ ЛШ ≤ 35 % за даними ехокардіографії (ЕхоКГ);
- 5) СН II А та II Б стадії.

Критерії невиключення в дослідження:

- 1) ФВ ЛШ >35 % за даними ехокардіографії (ЕхоКГ);
- 2) вік менший 18 років та понад 75 років;
- 3) наявність набутих та вроджених вад серця;
- 4) хронічне легеневе серце;
- 5) навмисна втрата маси тіла;
- 6) 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.);
- 7) гіпо-або гіпертиреоз;

- 8) інфаркт міокарда, мозковий інсульт або тромбоемболія гілок легеневої артерії давністю до 3 місяців;
- 9) наявність штучних водіїв ритму, кардіоресинхронізуючої терапії;
- 10) запальні ураження серця;
- 11) рестриктивна КМП;
- 12) інсулінозалежний цукровий діабет;
- 13) виражена ниркова (ХХН Vст.) та печінкова недостатність (за шкалою Чайлд-П'ю);
- 14) бронхіальна астма або ХОЗЛ в стадії загострення;
- 15) онкологічні захворювання;
- 16) інфекційні захворювання.

Обстежено 120 пацієнтів з ХСН II-IV 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)), що спостерігались у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска». Серед досліджуваних переважали чоловіки – 80,8% (97 осіб). Етіологічним чинником розвитку ХСН слугувала ІХС (104 особи) або ДКМП (15 осіб). Відсоток пацієнтів, що перенесли ІМ в анамнезі дорівнював 40,8%. Супутню ФП мали 57,5 % пацієнтів, 28,3 % мали цукровий діабет II типу, у 19,2 % виявлена анемія. Медіана тривалості ХСН становила 24 місяця. На момент включення в дослідження пацієнти отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно Європейських рекомендацій з діагностики та лікування ХСН (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики).

Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 2.1.

Розподіл пацієнтів за віком представлений на рис. 2.1.

Таблиця 2.1

**Клінічна характеристика досліджуваних хворих з ХСН
та зниженою ФВ ЛШ**

Показники	Кількість хворих	%
Кількість пацієнтів (n,%)	120	100 %
Чоловіки (n,%)	97	80,8 %
ІХС (n,%)	104	86,7 %
ІХС +АГ (n,%)	100	83,3 %
ІМ в анамнезі (n,%)	49	40,8 %
ДКМП (n,%)	15	12,5 %
ФК II (NYHA) (n,%)	46	38,3 %
ФК III–IV(NYHA) (n,%)	74	61,7 %
Ниркова дисфункція ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n,%)	62	51,7 %
ФП (постійна або пароксизмальна) (n,%)	69	57,5 %
Цукровий діабет (n,%)	34	28,3 %
Анемія (n,%)	23	19,2 %
ХОЗЛ (n,%)	25	20,8 %
Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; ІМ – інфаркт міокарда; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ФК – функціональний клас; ФП – фібриляція передсердь; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.		

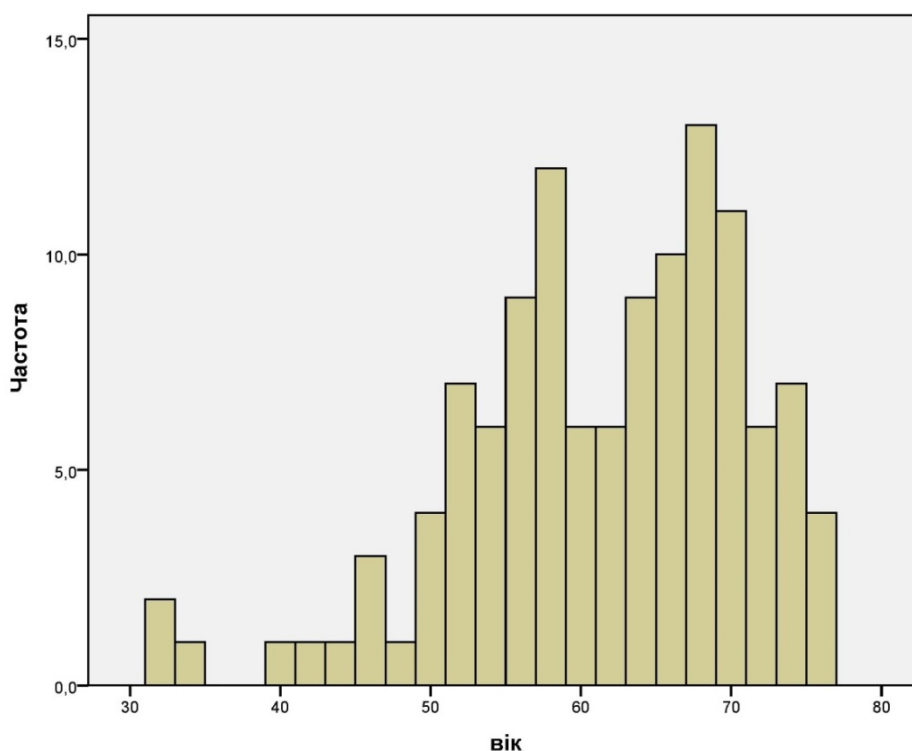


Рисунок 2.1. Розподіл пацієнтів за віком

Основні параметри структурно-функціонального стану серця, лабораторні та інструментальні показники обстежених пацієнтів представлені у табл. 2.2

Таблиця 2.2.

**Основні параметри структурно-функціонального стану серця,
лабораторні та інструментальні показники обстежених пацієнтів**

Параметр	Me (LQ; HQ)
ФВ ЛШ, %	27,5 (22,5; 32,88)
Індекс КДО ЛШ, мл/м ²	106,4 (83,9; 131,6)
Об'єм лівого передсердя, мл	120 (100; 147)
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	143 (122; 169)
TAPSE, мм	12 (10; 16,8)
Гемоглобін, г/л	143 (132; 156)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,7; 6,3)

Продовження табл.2.2

Параметр	Me (LQ; HQ)
СРП, мг/л	6,0 (2,0; 9,2)
Креатинін, ммоль/л	109 (90,3; 131,8)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	59 (47; 74)
Альбумін, г/л	37 (35; 41)
Лептин, нг/мл	5,22 (1,64; 12,29)
Інтерлейкін-6, пг/мл	4,22 (2,40; 10,00)
ПЗВД, %	6,25 (4,3; 8,76)
ІМТ, кг/м ²	27,8 (24,3; 32,06)
Індекс м'язової маси кінцівок, кг/м ²	7,71 (6,76; 8,53)

В табл.2.3 представлені частота призначення нейрогуморальних антагоністів, що отримували пацієнти, на момент включення їх в дослідження.

Таблиця 2.3

Частота призначення нейрогуморальних антагоністів

Препарат	N	%
БАБ	115	95,8
іАПФ/сартан	83	69,2
АМР	112	93,3

2.2 Методи обстеження пацієнтів

Для вирішення поставлених задач у роботі було проведено ряд клінічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних та статистичних методів дослідження.

2.2.1 Антропометричні вимірювання

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, вимірювання зросту та маси тіла, визначення ІМТ. ІМТ розраховувався за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Також всім пацієнтам проводилось вимірювання окружностей плеча ненапруженої руки на рівні середньої третини в розігнутому положенні, напруженої руки в зігнутому положенні, талії та стегна на рівні його верхньої третини. За допомогою каліметра проводилось вимірювання в міліметрах товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) в чотирьох стандартних точках: на рівні середньої третини плеча над біцепсом, над трицепсом, на рівні нижнього кута лопатки та в паховій ділянці на 2 см вище середньої пупартової зв'язки. Потім розраховувалась жирова маса тіла за формулою Durnin - Womersley та її відсоток [163].

$\text{ЖМТ} = \text{МТ} \times (4,95/\text{D} - 4,5)$, де ЖМТ – жирова маса тіла, МТ – маса тіла, D – визначається за спеціальними таблицями з урахуванням віку, статі та логарифму суми чотирьох ШЖС.

2.2.2 Загальні лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові проводився з підрахунком кількості еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, швидкості осідання еритроцитів. В біохімічному аналізі крові визначали кількість калію, натрію, рівень сечової кислоти, креатиніну, глюкози крові, білірубіну, сечовини, загального холестерину, ліпопротеїдів високої густини, ліпопротеїдів низької та дуже низької густини, тригліцеридів, індексу атерогенності, аланінамінотрансфераз, аспартатамінотрансфераз, креатинфосфокіназ, загального вмісту білку, альбуміну. Концентрацію креатиніну визначали стандартним кінетичним методом без депротейнізації. За допомогою СКД-ЕРІ проводили визначення швидкості клубочкової фільтрації [164]. Для чоловіків: $\text{ШКФ} = 141 \times \min(\text{креатинін, мг/дл}/0,9, 1) - 0,411 \times \max(\text{креатинін, мг/дл}/0,9, 1) - 1,209 \times 0,993$ вік. Для жінок: $\text{ШКФ} = 144 \times \min(\text{креатинін, мг/дл}/0,7, 1) - 0,329 \times \max$

(креатинін, мг/дл /0,7), 1)-1,209 × 0,993 вік. Дослідження проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору «А 25» (Biosystems, Іспанія). Також проводилось визначення тромбінового часу, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення. За необхідності визначали глікований гемоглобін та проводили глюкозотолерантний тест. При серологічному дослідженні крові визначали рівень антистрептолізину О, С-реактивного білку, ревматоїдного фактору. СРП визначали методом турбидиметрії за ступенем агглютинації частин латексу, вкритих антитілами до людського СРП. Всім пацієнтам проводили імуноферментне дослідження на виявлення HBsAg вірусу гепатиту В, антитіл до вірусу гепатиту С (Anti-HCV).

2.2.3 Імунологічні методи дослідження

Ферментний імуносорбентний аналіз проводився шляхом кількісного визначення пофарбованого продукту на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMS LabSystems (Фінляндія) у відділі імунології ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка Стражеска” НАМН України (керівник – д.б.н. Гавриленко Т.І.).

Визначення рівнів інтерлейкіну-6 та лептину проводили імуноферментним методом (ІФА, ELISA), який полягає у визначенні наявності певних антигенів на основі виявлення комплексів антиген-антитіло («sandwich principle») [165]. Для аналізу використовувались спеціальні мікропланшети, вкриті моноклональними антитілами до досліджуваної молекули. Порція сироватки пацієнта, що містить ендогени досліджувальної речовини, інкубувалась в осередках, покритих ензимним кон'югатом, що є антитілом. Кількість пов'язаного кон'югата прямо пропорційна концентрації речовини в досліджуваному зразку. Реакція адсорбції припинялась шляхом додавання стоп-розчину. Фарбування розчину в лунках відбувалось при додаванні субстратної суміші. Ступінь забарвлення прямо пропорційна кількості зв'язаних мічених антитіл. Після вимірювання оптичної щільності

розчину в лунках на підставі калібрувальної кривої розраховувалась концентрація досліджуваної речовини в зразках.

2.2.4 Електрокардіографія

При проведення ЕКГ визначались електрична вісь серця, наявність синусового ритму, фібриляції передсердь, синоатріальних та атріовентрикулярних блокад, блокад ніжок пучка Гіса, шлуночкових ектопій, наявність патологічного зубця Q, гіпертрофії стінок лівого шлуночка, дилатації передсердь та шлуночків [166].

Патологічні зміни, які найчастіше виявляються у пацієнтів з ХСН на ЕКГ включають: синусову тахікардію/брадикардію, фібриляцію/тріпотіння передсердь, шлуночкові аритмії, ішемічні зміни, ознаки гіпертрофії або дилатації шлуночків та передсердь, перенесеного інфаркту міокарду в анамнезі, синоатріальні та атріовентрикулярні блокади, низький вольтаж, подовження комплексу QRS > 120 мс.

2.2.5 Ехокардіографія

Всім пацієнтам було проведене ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) з метою оцінки структурно-функціонального стану серця, а також особливостей центральної гемодинаміки. ЕхоКГ проводили в В та М-режимі; проводили імпульсно-хвильову та постійно-хвильову доплерографію кровотоку, кольорове картування потоку в В- і М-режимі та тканинну доплерографію [167].

ЕхоКГ з загальними методиками виконувалася на апараті “Medison SonoAce 9900” (Samsung Medison, Республіка Корея) і визначались наступні параметри: 1) кінцево-сistolічний розмір (КСР) лівого шлуночка; 2) кінцево-сistolічний об’єм (КСО) лівого шлуночка; 3) кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка; 4) кінцево-діастолічний об’єм (КДО) лівого шлуночка; 5) товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) в діастолу; 6) товщина стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) в діастолу; 7) фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); 8) ударний об’єм (УО) ЛШ; 9) передньо-задній поперечний розмір ЛП; 10) об’єм ЛП; 11) TAPSE - зсув трикуспідального

кільця в систолу; 12) систолічний тиск в легеневій артерії; 13) розмір правого передсердя; 14) розмір правого шлуночка; 15) товщина стінки ЛШ.

Визначення ФВ ЛШ проводилось за модифікованим методом Сімпсона (двоплощинний метод дисків)

Додатково розраховували: а) масу міокарда (ММ) ЛШ за формулою Penn Convention: $ММ_{ЛШ} = 1,04 \times [(КДР + МШП_{д} + 3СтЛШ_{д})^3 - КДР^3] - 13,6$, де $ММ_{ЛШ}$ – маса міокарду ЛШ, $КДР$ — кінцево-діастолічний розмір ЛШ, $МШП_{д}$ — кінцево-діастолічна товщина міжшлуночкової перетинки, $3СтЛШ_{д}$ — кінцево-діастолічна товщина задньої стінки ЛШ;

б) розраховані відносно площі поверхні тіла величини: індекс маси міокарда (ІММ); індекс КДО (ІКДО); індекс КСО (ІКСО).

Площа поверхні тіла (S) розраховувалась за формулою Гехана і Джорджа, де $S (м^2) = 0,0235 \times \text{вага (кг)}^{0.51456} \times \text{зріст (см)}^{0.42246}$.

Ці формули звичайно закладені в програмне забезпечення «кардіопаketу» УЗ-апарату і розраховуються автоматично.

За допомогою тканинного доплеру визначали швидкість раннього діастолічного руху стінки (E') та її часові параметри, що характеризують показники місцевого міокардіального розслаблення. E' на рівні мітрального кільця надає оцінку шлуночкового розслаблення, відносно незалежну від переднавантаження та систолічної функції. Визначали ранню швидкістю трансмітрального потоку (E), час ізovolюмічного розслаблення — IVRT (в нормі 70 — 100 мс (після досягнення віку 55 років — 110 мс); пікову швидкість раннього наповнення (A, мм/с); пікову швидкість передсердного наповнення (E, см/с); розраховувалося співвідношення швидкостей піків ранньодіастолічного і предсердного наповнення ЛШ — E/A . Для оцінки наповнення ЛШ використовували показник співвідношення пікової швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку E до пікової швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця E/E' , як непрямий показник нормального або підвищеного тиску наповнення ЛШ [168].

При необхідності проводили рентгенографію органів грудної клітки для визначення збільшення розмірів серця і вираженості застійних явищ у легенях, змін аорти (розширення, кальциноз, аневризма), а також таких ускладнень СН, як пневмонія, тромбоемболія гілок легеневої артерії, гідроторакс та інші. За показами проводили холтеровське моніторування ЕКГ та добове моніторування артеріального тиску, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, екстракраніальних судин, фіброгастроскопію, МРТ серця.

2.2.6 Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії

Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії проводилось з використанням апарату “SIEMENS Sonoline Omnia” (Німеччина) у режимі двовимірного ультразвукового сканування лінійним датчиком, що вимірює в частотному діапазоні 7 МГц. Дослідження полягало у визначенні різниці діаметру плечової артерії у відповідь на збільшений кровотік при проведенні проби з реактивною гіперемією (потікзалежна реакція). Перед проведенням вимірювання діаметру плечової артерії пацієнт має 10 хвилин перебувати в горизонтальному положенні. Перший вимір діаметру плечової артерії проводиться в стані спокою, потім навколо плеча накладається манжета сфігмоманометра дистальніше досліджуваної ділянки і нагнітається на 50 мм рт.ст. більше від вихідного рівня систолічного артеріального тиску на момент дослідження. Тривалість фази оклюзії складає 5 хвилин. Повторний замір діаметру плечової артерії робиться через 90 с після зняття манжети. Діаметр плечової артерії визначався лінійним методом, ультразвуковий курсив встановлювали в двох точках: перша на кордоні адвентиція - медіа передньої стінки судини, друга - на кордоні медіа - адвентиція задньої стінки. Діаметр плечової артерії вимірювали тричі у фазу діастолі та вираховували середнє значення. Потікзалежна вазодилатація була розрахована як відношення зміни діаметру

плечової артерії протягом реактивної гіперемії до діаметру артерії в стані спокою, вираженому у відсотках до вихідного діаметру.

В нормі дилатація плечової артерії має перевищувати 10 % від вихідного діаметру, дилатації менше 10 % або її вазоконстрикція визначається як патологічна реакція[169].

2.2.7 Подвійно-енергетична рентгенівська денситометрія всього тіла

Для визначення компонентного складу тіла застосовувалась рентгенівська денситометрія [170]. Дослідження проводилось лікарем-рентгенологом із застосуванням DXA (Hologic, Discovery Wi (S/N 85811) version 13.3. Принцип роботи денситометра полягає в генерації рентгенівською трубкою приладу пучка двоенергетичного випромінювання. Його «м'яка» і «жорстка» складові по-різному поглинаються тканинами організму і потрапляють на детектор. За різницею коефіцієнтів поглинання програмне забезпечення проводить обчислення трьох складових тіла: мінеральної (кісткової) маси, жирової маси тіла, безжирової маси тіла - тієї, що не відноситься до перших двох (переважно м'язи, рідкі середовища). Аналіз компонентного складу тіла (в грамах) проводиться по ділянках: кінцівки, тулуб і голова. Для об'єктивної оцінки кількості жирової та нежирової м'якої тканини вимірювання були скориговані відносно зросту пацієнта. Також були підраховані індекси жирової маси та м'язової маси кінцівок, мінеральна щільність кісткової тканини. Дослідження було проведене 77 пацієнтам.

2.2.8 Оцінка функціональних можливостей пацієнтів

Проводився тест з 6-ти хвилинною ходьбою за стандартизованою методикою [171], який дозволяє оцінити субмаксимальну переносимість фізичного навантаження, що відповідає можливості виконання щоденних функцій. Вимірювалась відстань, яку проходив пацієнт по довгому рівному коридору (≥ 30 м) протягом 6-хвилинної ходьби у власному темпі. При виникненні задишки, загальної слабкості пацієнту дозволялось зупинитися і

відпочивати, після чого він повинен був відновлювати ходьбу до закінчення часу. Якщо під час спроби у пацієнта з'являлася задишка, біль у грудях, втома, запаморочення, відчуття нестачі повітря, судороги у м'язах нижніх кінцівок або інші симптоми і скарги, то вони реєструвалися, і вирішувалося питання про припинення проби. Попередньо з пацієнтом проводився спеціальний інструктаж з правил виконання даної проби. Відомо, що результати тесту з 6-хвилинною ходьбою корелюють з ФК за НУНА: I ФК (легка ХСН) пацієнти здатні пройти за 6 хвилин від 426 до 550 метрів; II ФК (помірна ХСН) — від 300 до 425 метрів; III ФК (середня ХСН) — від 150 до 300 метрів; IV ФК (тяжка ХСН) — менше за 150 метрів.

Тест з розгинанням нижньої кінцівки проводився з метою визначення витривалості чотирьохголового м'язу стегна. Методика проведення полягала в наступному: хворий сідав на кушетку висотою 44-48 см, таким чином, щоб край сидниць співпадав з краєм кушетки, ноги були зігнуті у колінних суглобах під кутом 90 градусів, долонями тримався за край кушетки, спина рівно. В такт метроному (meter $\frac{1}{4}$, tempo 30) хворий розгинав одну ногу до паралелі з полом, при цьому не відхилявся спиною назад. Робота виконувалася чотирьохголовим м'язом стегна. Лікар рахував кількість підйомів. Проба припинялася при вичерпанні хворим подальшої можливості розгинати ногу в такт метроному[172].

2.2.9 Стандартизоване анкетування

Оцінка якості життя

Якість життя хворих оцінювалась за допомогою Міннесотської анкети оцінки якості життя хворих з ХСН - MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Опитувальник розроблений у 1987 р., має в своєму складі 21 запитання, відповіді на які дозволяють визначити, якою мірою ХСН впливає на всі аспекти життя хворого: наскільки обмежує його фізичні можливості виконання повсякденних фізичних навантажень, як ХСН позначається на його соціально-економічних і суспільних зв'язках, а також як

впливає на його емоційний стан. Анкети MLHFQ має високу валідність, надійність і чутливість.

Кожне питання анкети оцінювалось за п'ятибальною шкалою від 0 балів (повна відсутність) до 5 балів (максимальна вираженість симптому). В ході опитування пацієнт міг набрати від 0 балів (максимально добра якість життя) до 105 балів (вкрай низька якість життя). Пацієнту пропонувалось відповісти на запитання відповідно до впливу серцевої недостатності на якість життя, при відсутності симптому або його впливу на життя хворий обводив знак «0» (ні), якщо ж вказаний симптом був присутній і заважав жити так як того хотілось би, пацієнт округляв цифри від 1 до 5 відповідно до вираженості симптому по зростанню [173].

МІНЕСОТСЬКА АНКЕТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ						
Хронічна серцева недостатність не давала Вам жити на протязі останнього місяця так, як Ви б хотіли із-за:						
Симптом	Ні	Незначно				Дуже сильно
1. набряк гомілок, стоп	0	1	2	3	4	5
2. Необхідність відпочивати сидючи або лежачи протягом дня	0	1	2	3	4	5
3. Труднощі при ході	0	1	2	3	4	5
4. Обмеження при роботі в домі або на присадибній ділянці	0	1	2	3	4	5
5. Неможливість далеких поїздок	0	1	2	3	4	5
6. Порушення повноцінного нічного сну в нічний час	0	1	2	3	4	5
7. Труднощі у взаємовідносинах із членами сім'ї або друзями	0	1	2	3	4	5
8. Обмеження можливості заробляти	0	1	2	3	4	5

на життя						
9.Неможливість повноцінного статевого життя	0	1	2	3	4	5
10.Неможливість повноцінного активного відпочинку, занять спортом	0	1	2	3	4	5
11. Дотримання дієти, що обмежує кількість та різноманітність продуктів, які Ви вживаєте	0	1	2	3	4	5
12. Відчуття недостатності Повітря	0	1	2	3	4	5
13. Відчуття змученості, втоми, відсутності енергії	0	1	2	3	4	5
14. Необхідність періодично знаходитись в лікарні	0	1	2	3	4	5
15. Витрати грошей на ліки	0	1	2	3	4	5
16. Побічна дія ліків	0	1	2	3	4	5
17. Відчуття, що Ви тягар для сім'ї	0	1	2	3	4	5
18. Відчуття безпорадності	0	1	2	3	4	5
19. Відчуття неспокою	0	1	2	3	4	5
20. Неможливість сконцентруватися та зниження пам'яті	0	1	2	3	4	5
21. Депресія	0	1	2	3	4	5

ВСЬОГО балів:

Оцінка втомлюваності від фізичних навантажень

DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale)[174]

На сторінці анкети були перераховані види повсякденної діяльності. Пацієнту пропонувалось вказати наскільки він втомлюється виконуючи перераховані дії, позначаючи хрестиком навпроти кожного запитання починаючи від НІ до ТАК. Кожне запитання оцінювалось від 0 (відсутність

втоми від дії) до 4 балів (найбільш виражена втома від дії). Максимальна кількість балів (36) відповідала максимальному рівню втомлюваності від фізичних навантажень.

	НІ	←	-----	→	ТАК
1) Чи втомлює Вас ходьба до 10 хвилин ?	0		0	0	0
2) Чи втомлює Вас ходьба до 30 хвилин?	0		0	0	0
3) Чи втомлює Вас прийняття душу?	0		0	0	0
4) Чи втомлює Вас ходьба вгору та вниз по сходах?	0		0	0	0
5) Чи втомлює Вас ходьба по магазинах?	0		0	0	0
6) Чи втомлює Вас винесення сміття?	0		0	0	0
7) Чи втомлює Вас прибирання з пирососом ?	0		0	0	0
8) Чи втомлює Вас відвідування кого-небудь?	0		0	0	0
9) Чи важко Вам піти на вечірку з нагоди дня народження?	0		0	0	0

Оцінка повсякденної фізичної активності

Для оцінки повсякденної фізичної активності ми використали DASI (The Duke Activity Status Index,) – Індекс фізичної активності Університету Дюка. Ця анкета складена з урахуванням співставлення показників максимального споживання кисню у хворих на стенокардію і ХСН під час велоергомерії і здатності виконувати різні види побутових фізичних навантажень.

DASI складається з 12 запитань, що відображають різні види повсякденної фізичної активності. Досліджуваним пропонувалось відповісти "так" чи "ні" на запитання анкети, після чого розраховувався індекс фізичної активності за сумою індексів позитивних відповідей. Чим вище індекс, тим краще фізична активність хворого [175].

Запитання анкети:

1. Чи можете Ви потурбуватись про себе, тобто одягнутись, прийняти ванну, сходити в туалет? Так - 2,75 Ні – 0
2. Обійти свою квартиру? Так - 1,75 Ні – 0
3. Пройти 1-2 квартали по вулиці? Так - 2,75 Ні – 0
4. Піднятись по сходах драбини або вийти на гору? Так - 5,50 Ні – 0
5. Пробігти коротку дистанцію? Так –8,0 Ні – 0
6. Робити легку роботу в домі, наприклад витерти пил або помити посуд? Так - 2,7 Ні – 0
7. Робити середньої складності роботу в домі, наприклад пропилесосити, помити підлогу? Так –3,5 Ні – 0
8. Робити важку роботу в домі, наприклад натерти підлогу, піднімати (підняти) або пересувати меблі? Так - 8,0 Ні – 0
9. Виконувати роботу в саду, наприклад обрізати листя, садити дерева або обрізати газони? Так –4,5 Ні – 0
10. Займатися сексом? Так - 5,25 Ні – 0
11. Приймати участь або займатись активним відпочинком, наприклад настільним тенісом, танцями, активним збиранням грибів? Так - 6,0 Ні – 0
12. Займатись силовими видами спорту, наприклад плаванням, футболом, ходьбою або катанням на лижах? Так - 7,5 Ні – 0

Оцінка депресивного стану

В анкеті є ряд стверджень. Хворому пропонувалось прочитати всі групи стверджень та вибрати із кожної групи одне, яке найкраще відображає його сьогоднішній стан, обвести кружком номер вибраного ствердження. Максимальна кількість балів (39) відповідає тяжкій депресії [176].

Питання анкети:

A. 0. Мені не сумно

1. Мені сумно (тужливо, журливо)
2. Мені постійно сумно і я не можу цього позбутися
3. Мені так сумно, що я не можу цього винести

B. 0. Я не особливо песимістично (сумно) дивлюсь на майбутнє

1. Я не радісно (сумно) дивлюся на майбутнє
2. Я відчуваю, що мені нічого чекати в майбутньому
3. Я відчуваю, що в майбутньому мене не чекає нічого доброго, і що нічого не можна змінити

C. 0. Я не відчуваю себе нещасним (невдахою)

1. Я відчуваю, що в мене недоліків більше, ніж у інших людей
2. Інколи, коли я оглядаюся на своє життя, воно мені здається ланцюгом невдач
3. Я відчуваю себе зовсім нещасним (як чоловік, батько чи жінка, мати...)

D. 0. Я не відчуваю особливої незадоволеності

1. Я не задоволений(а) речами, що приносили мені раніше радість
2. Я ні від чого не отримую такого задоволення, як раніше
3. Я нічим не вдоволений(а)

E. 0. Я не відчуваю себе особливо винним(ою)

1. Здебільшого я відчуваю себе погоною, негідною людиною
2. Я відчуваю за собою певну (деяку) вину
3. Я відчуваю, що я дуже погана, негідна людина

F. 0. Я не розачарований (а) в собі

1. Я розачарований (а) в собі
 2. Я осоружний (а) собі
 3. Я ненавиджу себе
- Г. 0. Мені не приходить в голову нашкодити собі
1. Я відчуваю, що краще було б мені вмерти
 2. У мене є намічений план самогубства
 3. Я закінчив би життя самогубством, якби мені це вдалося
- Н. 0. Я не втратив зацікавлення людьми
1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше
 2. Я майже зовсім втратив (ла) зацікавлення до людей та став байдужим (ою) до них
 3. Я зовсім втратив (ла) зацікавлення до людей і не думаю про них
- І. 0. Я приймаю рішення так легко, як і раніше
1. Я стараюся відкласти прийняття рішень
 2. Мені дуже важко що-небудь вирішувати
 3. Я втратив (ла) можливість приймати які-небудь рішення
- Ј. 0. Я не відчуваю, що маю вигляд гірший, ніж раніше
1. Мене турбує, що я виглядаю постарілим(ою), непривабливим (ою)
 2. Я відчуваю, що моя зовнішність погіршується і стає все більш непривабливою
 3. Я відчуваю себе огидливим
- К. 0. Я можу виконувати свої щоденні побутові обов'язки
1. Мені приходить прикладати деяких зусиль, перш ніж взятися за що-небудь
 2. Мені дуже трудно заставити себе взятися за що-небудь
 3. Я зовсім не можу нічого робити
- Л. 0. У мене залишається бажання займатися справами
1. У мене обмежене бажання займатися справами
 2. У мене немає бажання займатися більшістю справ
 3. У мене немає жодного бажання займатися будь-чим

М. 0.Апетит у мене не гірший, ніж завжди

1.Апетит у мене гірший, ніж раніше

2.Апетит у мене став набагато гіршим

3.У мене зовсім немає апетиту

2.3 Перелік і об'єм медикаментозної терапії.

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 [9].

Пацієнти отримували всю необхідну супутню терапію, включаючи кардіоваскулярні засоби. Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених хворих наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених хворих

Препарат/група препаратів	N	%
Аміодарон	51	42,5
Івабрадин	8	6,7
Дигоксин	3	2,5
Антиагреганти	51	42,5
Антикоагулянти	71	59,2
Статини	62	51,7
Нітрати	20	16,7

2.4 Методи обчислення і аналізу даних

Статистична обробка інформації здійснювалася за допомогою програм Microsoft Excel та IBM SPSS Statistics (версія 23.0). Нормальність розподілу

оцінювалась за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Для описання 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 вважалась статистично значущою при $p < 0.05$.

Для виявлення клінічних предикторів втрати МТ потенційні чинники тестувалися за допомогою бінарної логістичної регресії (уніваріантний аналіз); були розраховані нескориговані відношення шансів (ВШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ). На наступному етапі нашої роботи статистично значущі фактори втрати МТ ($p < 0,05$) послідовно включалися в модель мультиваріантної логістичної регресії. З багатовимірної моделі виключалися чинники, які при парній кореляції давали високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,7$). Якість багатовимірної логістичної регресії визначалося на підставі тесту порівняння правдоподібності (Likelihood Ratio Test).

Для оцінки та порівняння двох кривих виживання та настання комбінованої події використовували логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана-Мейєра.

З метою пошуку предикторів виживання був використаний уніваріантний аналіз з використанням регресії Кокса з оцінкою відношення ризиків, 95% довірчого інтервалу і статистичної значущості. На наступному етапі нашої роботи статистично значущі предиктори виживання ($p < 0,05$) послідовно включалися в модель мультиваріантної регресії Кокса. З багатовимірної моделі виключалися чинники, які при парній кореляції давали

високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,7$). Якість багатовимірної логістичної регресії 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 χ^2 -квадрат скориговану за допомогою поправки Йетса. Для цього покроково вибиралося граничне значення і виконувалося перетворення кількісної змінної у категоріальну за шкалою, наведеною у табл. 2.5.

Таблиця 2.5.

Опис категоріальної шкали змінної, яка є кандидатом у предиктори

Категорія	Опис категорії
Значення менше граничного значення або дорівнює	Якщо значення кількісної змінної, що аналізується, менше обраного на поточному кроці кластерного аналізу граничного значення або йому дорівнює
Значення більше граничного значення	Якщо значення кількісної змінної, що аналізується, більше обраного на поточному кроці аналізу граничного значення

Надалі застосовувався критерій χ^2 -квадрат Пірсона з поправкою Йетса. Вибір найкращого розподілу даних на два кластери робився за максимальним значенням статистики χ^2 -квадрат з урахуванням експертної оцінки одержаних результатів.

В процесі аналізу дані представлялися у вигляді таблиці спряженості (2 x 2), яка мала наступний вигляд (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

**Таблиця спряженості ознак, що застосовувалася для пошуку
предикторів виживаності, розрахунку критерію хі-квадрат
Пірсона та відношення шансів**

Категорії кількісної змінної, що аналізується	Комбінована точка	
	Подія настала	Подія не настала
Значення менше граничного значення або йому дорівнює	A	b
Значення більше граничного значення	C	d

Крім того, обчислювалося р-значення істотності відмінностей між кластерами та відношення шансів з 95% ДІ як пряме (відношення шансів у підгрупі з кращою виживаністю до шансів у підгрупі з гіршою виживаністю) так і зворотне. Шанси обчислювалися як шанси суб'єкта зі значеннями менше граничного значення до шансів зі значеннями більше граничного значення мати кращий прогноз в порівнянні з прогнозом, який спостерігався для пацієнтів зі значенням змінної-предиктора менше граничного значення або йому дорівнювали.

На наступному етапі кількісні змінні перетворювали в категоріальні з урахуванням знайденого на першому етапі граничного значення і будувалися криві виживаності з використанням методу Каплана-Майєра, застосовувався логранговий критерій [177].

Розділ 3

КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ФЕНОМЕНУ ВТРАТИ МАСИ ТІЛА

3.1 Порівняльна клініко-інструментальна характеристика хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців.

Першим етапом нашого дослідження стало виявлення клінічних та інших чинників, асоційованих з феноменом втрати МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Для цього ми розділили пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від наявності у них феномену втрати маси тіла (МТ) (втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців та втрата МТ $< 6\%$ за останні 6 місяців). В групу пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців увійшло 59 осіб (49,2 %), решту (50,8%) склали пацієнти з відсутністю зазначеної ознаки (рис.3.1).

Детальна клінічна характеристика обстежених нами пацієнтів була представлена у розділі 2 (підрозділ 2.1).

Як видно із таблиці 3.1, обидві групи не мали статистично значущих відмінностей за статевим розподілом, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), фібриляції передсердь (ФП), цукрового діабету (ЦД), ниркової дисфункції, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), частотою перенесеного інфаркта міокарда (ІМ), та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. В той же час, серед пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців на відміну від пацієнтів без зазначеної ознаки домінували пацієнти 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-адrenoблокаторів (БАБ), інгібіторів

ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), а також діуретиків (табл. 3.1) [178,179].

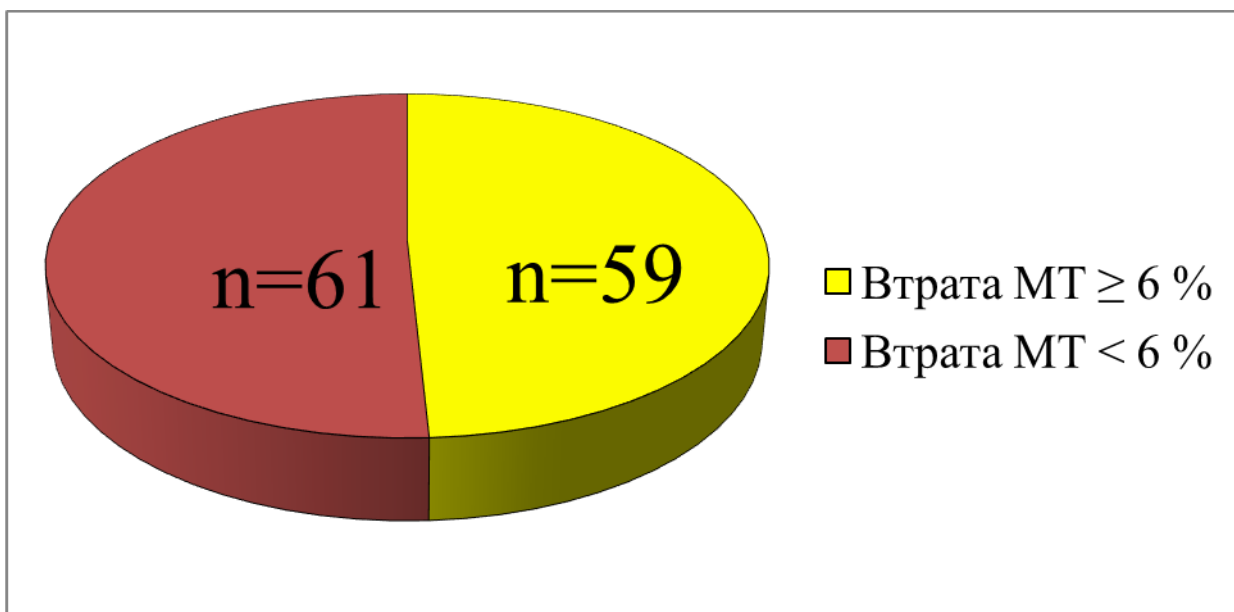


Рисунок 3.1. Частота виявлення феномену втрати маси тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Таблиця 3.1

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 інфаркт міокарда	28	47,5	21	34,4	0,194

Продовження табл.3.1

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ (n=59)		Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ (n=61)		P*
	n	%	n	%	
Реваскуляризаційні процедури	15	25,4	12	19,7	0,515
Фібриляція передсердь	34	57,6	35	57,4	1,000
НУНА II ФК	4	6,8	42	68,9	0,000
НУНА III-IV ФК	55	93,2	19	31,1	0,000
Анемія	16	27,1	7	11,5	0,037
Ниркова дисфункція **	30	48,4	32	51,6	1,000
Цукровий діабет	20	33,9	14	23,0	0,226
ХОЗЛ	14	23,7	11	18,0	0,504
Діуретик (и)	58	98,3	59	96,7	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
* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.					
** - Швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73м ² .					
Примітка. ФК – функціональний клас; НУНА – класифікація ФК за New York Heart Association; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II; БАБ – бетаадреноблокатори; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.					

Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ були достовірно старшими, мали гіршу якість життя за Міннесотською анкетною, нижчий індекс фізичної активності, більшу кількість балів за шкалою депресії Бека та за шкалою втомлюваності

пацієнтів від фізичних навантажень DEFS, меншу дистанцію 6-хвилинної ходьби. Тривалість ХСН, ІХС та АГ не відрізнялась в обох групах (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Вік, тривалість СН, показники стандартизованого анкетування та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців.

Показники	Втрата МТ $\geq 6\%$ (n=59)	Втрата МТ $< 6\%$ (n=61)	Р
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Вік	64 (58; 69)	57 (51,5; 68)	0,029^b
Тривалість СН, місяці	24 (7; 36)	24 (9,5; 48)	0,659 ^b
Тривалість ІХС, роки	5 (3; 10)	5 (2,3; 10)	0,847 ^b
Тривалість АГ, роки	15 (7; 20)	10 (6; 20)	0,532 ^b
Анкета MLHFQ, бали	60 (40; 66)	41 (31; 55,5)	0,000^a
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	13,45 (7,2; 21,45)	24,7 (16,95; 34,7)	0,000^b
Шкала депресії Бека, бали	5 (2; 7)	2 (1; 5)	0,001^b
Шкала DEFS, бали	20 (14; 28)	12 (8; 20)	0,000^a
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів	20 (12; 30)	22 (15; 30,5)	0,136 ^b
Дистанція 6-хв ходьби, метри	270 (200; 345)	320 (247,5; 377,5)	0,006^a

Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$.

a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок

b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні

СН- серцева недостатність; ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS – Dutch Exertion Fatigue Scale

Пацієнти обох груп не мали статистично достовірних 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 та шлуночка, рівень тиску в легеневій артерії, показник E/E'; показник TAPSE, який опосередковано вказує на порушення систолічної функції правого шлуночка, в цій групі був достовірно нижчим. Водночас, пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ мали достовірно гіршу потік-залежну вазодилаторну відповідь (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця та потік-залежна вазодилаторна відповідь у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШі залежно від величини втрати МТ за останні 6 місяців.

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=59	Пацієнти з втратою МТ $<6\%$ Me (LQ; HQ) n=61	p
ЧСС, уд/хв.	76 (70; 90)	80 (72; 90)	0,339 ^a
САТ, мм рт. ст.	115 (105; 120)	120 (110; 120)	0,634 ^b
ДАТ, мм рт.ст.	70 (70;80)	80 (70; 80)	0,017^b
ЛП, см	4,8 (4,35; 5,3)	4,8 (4,4; 5,03)	0,363 ^b
Об'єм ЛП, мл	124,5 (110;141,3)	117,5 (95,0; 152,5)	0,314 ^b
КДО ЛШ, мл	207,5 (160; 261,3)	201 (174; 260)	0,798 ^a
іКДО ЛШ, мл/м ²	109,6 (87,0; 140,9)	100,0 (80,0; 125,7)	0,196 ^a
КСО ЛШ, мл	151,0 (112,0; 198,8)	160 (118,5; 199)	0,956 ^a
іКСО ЛШ, мл/м ²	76,2 (59,5; 106,5)	78,1 (55,7; 99,4)	0,417 ^b
КДР ЛШ, см	6,5 (5,8; 7,1)	6,7 (6,0; 7,1)	0,454 ^a
КСР ЛШ, см	5,7 (5,1; 6,3)	5,9 (5,1; 6,4)	0,513 ^a

Продовження табл.3.3

Показники	Пацієнти з втратою MT ≥ 6 % Me (LQ; HQ) n=59	Пацієнти з втратою MT <6% Me (LQ; HQ) n=61	p
ФВ ЛШ, %	26,0 (21,0; 32,0)	28,0 (23,5; 33,0)	0,190 ^a
Тзс ЛШ, см	0,95 (0,85; 1,10)	1,00 (0,85; 1,13)	0,514 ^a
Т МШП, см	1,10 (1,00; 1,25)	1,15 (0,9; 1,25)	0,878 ^a
iMM ЛШ, г/м ²	142,5 (117,5; 173,5)	143,0 (123,0; 168,0)	0,913 ^a
ПП, см	5,2 (4,8; 5,68)	4,9 (4,3; 5,4)	0,006^b
ПШ, см	4,5 (3,85; 4,95)	3,95 (3,31; 4,38)	0,003^a
Стінка ПШ, см	0,64 (0,55; 0,70)	0,57 (0,40; 0,65)	0,031^b
TAPSE, мм	10,5 (8,5; 14,0)	15,5 (12; 20,5)	0,000^b
TAPSE/ СТЛА	0,17 (0,13; 0,25)	0,28 (0,21; 0,41)	0,000^b
СТЛА, мм рт. ст.	60 (50; 65)	50 (45; 59,5)	0,000^b
сер.СТ ЛА, мм рт. ст.	45 (40; 50)	40 (35; 45)	0,003^b
Е/Е'	18,5 (13,5; 24,3)	12,6 (10,2; 17,0)	0,000^b
ПЗВД, %	5,5 (3,23; 6,83)	7,2 (5,4; 9,57)	0,000^a

Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$.

^a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок

^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЛП – ліве передсердя; КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; iКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму; КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка; iКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму; КДР – кінцево-діастолічний розмір; КСР – кінцево-систолічний розмір; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Тзс ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; Т МШП – товщина міжшлуночкової перетинки; iММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ПП- праве передсердя; ПШ – правий шлуночок;

TAPSE - систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; E/E' – відношення максимальної швидкості раннього наповнення шлуночка до пікової швидкості руху латеральної мітрального кільця в ту же частину серцевого циклу; СТЛА – тиск в легеневій артерії; сер.СТЛА – середній тиск в легеневій артерії.

Обидві групи не відрізнялись за основними показниками загального аналізу крові, окрім рівнів гемоглобіну та гематокриту, які виявилися статистично достовірно меншими в першій групі пацієнтів. Натомість, пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ мали достовірно вищі рівні С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, сечової кислоти, білірубину, АСТ. Рівні холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, лептину, альбуміну, натрію були нижчими в групі пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$. При корекції груп за кількістю жирової маси тіла рівень лептину залишався достовірно статистично нижчим в групі пацієнтів з кахектичним процесом ($p=0,040$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Лабораторні показники у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати МТ за останні 6 місяців.

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=59	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ Me (LQ; HQ) n=61	p
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,05 (4,49; 5,41)	5,02 (4,74; 5,46)	0,473 ^a
Гемоглобін, г/л	139 (127; 152)	146 (136; 159)	0,020^a
Гематокрит, л/л	0,40 (0,37; 0,45)	0,44 (0,40; 0,48)	0,007^b
Лейкоцити, $10^9/л$	7,6 (6,6; 8,8)	7,19 (5,9; 8,95)	0,372 ^b
Лімфоцити, %	27,4 (18,7; 32,1)	27,8 (23,2; 33,3)	0,294 ^a

Продовження табл. 3.4

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=59	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ Me (LQ; HQ) n=61	p
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	1,80 (1,50; 2,33)	2,0 (1,50; 2,65)	0,194 ^a
Калій, ммоль/л	4,5 (4,3; 4,8)	4,5 (4,3; 4,7)	0,311 ^b
Натрій, ммоль/л	142 (139; 144)	143 (141; 145)	0,020^b
Сечова кислота, ммоль/л	511 (429; 614)	449 (392; 514)	0,004^b
Білірубін, ммоль/л	20 (16; 28)	17 (13; 23)	0,009^b
АЛТ	27,5 (19,5; 38,2)	27 (19,5; 35)	0,861 ^b
АСТ	30 (26; 36)	24 (19; 33,5)	0,002^b
Креатинін, ммоль/л	119 (87; 137)	105 (92,5; 122,5)	0,574 ^b
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	55 (45; 74)	59 (51,5; 74,5)	0,508 ^b
Холестерин, ммоль/л	3,8 (3,4; 4,4)	4,5 (3,9; 5,3)	0,000^a
Тригліцериди, ммоль/л	0,98 (0,71; 1,32)	1,26 (0,89; 1,58)	0,005^b
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,22 (1,79; 2,75)	2,67 (2,19; 3,36)	0,001^b
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,2 (1,0; 1,4)	0,073 ^a
Альбумін, г/л	36 (35; 38)	39 (36; 42)	0,001^b
СРП, мг/л	6,55 (6,0; 9,33)	2,87 (2,0; 4,14)	0,000^b
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,2)	5,6 (4,8; 6,4)	0,596 ^b
ІЛ – 6 пг/мл	7,11 (2,67; 19,98)	3,4 (1,72; 5,72)	0,005^b
Лептин, нг/мл	2,81 (1,3; 7,9)	7,54 (2,4; 28,5)	0,001^b

Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$.

^a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок

^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні

АЛТ- аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; СРП – С-реактивний протеїн; ІЛ – 6 –

інтерлейкін -6.

Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців мали менші масу тіла, індекс маси тіла, площу поверхні тіла, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, талії та стегна. Крім того, товщина шкірно-жирової складки виявилась статистично достовірно меншою в ділянці над біцепсом, трицепсом, під лопаткою та в паховій ділянці у вищезгаданій групі пацієнтів. Розрахований відсоток жирової маси тіла (ЖМТ) був достовірно менший в групі пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ (табл. 3.5) [180,181].

Таблиця 3.5

Дані антропометричних вимірів у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців.

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=59	Пацієнти з втратою МТ $<6\%$ Me (LQ; HQ) n=61	P
Маса тіла, кг	77,0 (68,3; 87,0)	92 (79,5; 106)	0,000^a
ІМТ, кг/м ²	25,4 (23; 29,1)	31,4 (26,4; 34,7)	0,000^a
Площа поверхні тіла, м ²	1,9 (1,76; 2,04)	2,09 (1,91; 2,23)	0,000^a
Окружність плеча ненапруженої руки, см	28 (26; 30,5)	32,5 (29; 35,5)	0,000^a
Окружність плеча напруженої руки, см	30,0 (27,0; 32,5)	35 (31,3; 37,5)	0,000^a
Окружність талії, см	100 (93,0; 110,0)	113 (103; 120)	0,000^a
Окружність стегна, см	48 (45; 51)	55 (51; 58,5)	0,000^a

Продовження табл.3.5

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=59	Пацієнти з втратою МТ <6% Me (LQ; HQ) n=61	P
Товщина ШЖС над біцепсом, мм	3 (2; 6)	6 (3; 12)	0,000^b
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	10 (6; 14)	14 (10; 25,5)	0,000^b
Товщина ШЖС під лопаткою, мм	17 (11; 23)	25 (20; 36)	0,000^b
Товщина ШЖС в паховій ділянці, мм	16 (8; 24)	24 (13,5; 38)	0,001^a
% ЖМТ за формулою Durnin-Womersley	25,71 (19,1; 32,5)	32,3 (26,5; 38,0)	0,000^a
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p>0,05$. a Розраховано з використанням T - критерію для незалежних вибірок b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні ІМТ – індекс маси тіла; ШЖС – шкірно-жирова складка; ЖМТ – жирова маса тіла			

За результатами денситометрії виявлено, що група пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ мала статистично достовірно менші масу жирової тканини та нежирової м'яких тканин, 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. Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ мали достовірно менший відсоток жирової тканини. Натомість, мінеральна маса кісткової тканини, її нормалізований показник відносно зросту та мінеральна щільність кісток достовірно не відрізнялись в обох групах (табл.3.6).

Таблиця 3.6

**Маса та показники окремих тканинних компартментів у пацієнтів з
ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6
місяців**

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=34	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ Me (LQ; HQ) n=43	p
Маса жирової тканини, г	18491,8 (14415,2; 25732,5)	29248,5 (23735,2; 36933,1)	0,000^a
% жирової тканини	25,3 (21,3; 33,5)	32,4 (28,1; 38,1)	0,002^a
Маса жирової тканини/зріст, г/см	106,5 (84,6; 159,2)	173,2 (127,6; 217,5)	0,000^b
Індекс жирової тканини, кг/м ²	6,01 (4,86; 9,42)	9,82 (6,98; 12,60)	0,000^b
Нежирова маса м'яких тканин, г	51307,8 (45955,4; 57556,7)	58173,6 (50835,1; 65148,3)	0,004^a
Нежирова маса м'яких тканин/зріст, г/см	301,8 (265,9; 319,2)	336,8 (297,7; 364,4)	0,001^a
М'язова маса кінцівок, г	20882,9 (18690,5; 23096,4)	25073,3 (21533,2; 29002,1)	0,000^a
Індекс м'язової маси кінцівок, кг/м ²	6,99 (6,20; 7,62)	8,11 (7,40; 9,24)	0,000^a
Індекс м'язової маси кінцівок у чоловіків, кг/м ²	7,03 (6,62; 7,79)	8,29 (7,73; 9,33)	0,000^a
Мінеральна маса кісткової тканини, г	3061,8 (2475,3; 3284,5)	3123,5 (2596,1; 3389,6)	0,454 ^b
Мінеральна маса кісткової тканини/зріст, г/см	17,2 (15,5; 18,9)	17,6 (15,6; 19,1)	0,608 ^b
Мінеральна щільність кісток, кг/м ²	1,372 (1,248; 1,425)	1,304 (1,237; 1,378)	0,293 ^b

У досліджуваних пацієнтів кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців прямо корелювала з рівнем СРП, ступенем погіршення якості життя за Міннесотською анкетой, кількістю балів за шкалою втомлюваності пацієнтів від фізичного навантаження DEFS, рівнем білірубіну, розміром правого шлуночка, кількістю балів за шкалою депресії Бека, рівнем систолічного тиску в легеневій артерії, сечової кислоти крові, числом госпіталізацій пацієнта за останній рік (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Прямі кореляційні зв'язки між кількістю втрачених кілограмів за останні 6 місяців та клініко-інструментальними показниками хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
СРП, мг/л	0,570	0,001
Бали за анкетой MLHFQ	0,544	0,001
Бали за шкалою DEFS	0,398	0,001
Білірубін, мкмоль/л	0,327	0,001
ПШ, см	0,307	0,001
Бали за шкалою депресії Бека	0,306	0,001
СТЛА, мм рт ст	0,305	0,001
Сечова кислота, мкмоль/л	0,263	0,004
Число госпіталізацій за останній рік	0,197	0,031
Примітка. MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS – Dutch Exertion Fatigue Scale; ПШ – правий шлуночок; СРП – С-реактивний протеїн; СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії.		

Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців обернено корелювала з індексом м'язової маси кінцівок, кількістю балів за анкетой університету Дюка, рівнем ПЗВД, масою жирової тканини, окружністю

стегна, співвідношенням жирової тканини до зросту, окружністю плеча ненапруженої руки, рівнем холестерину, індексом маси тіла, нежировою масою м'яких тканин, рівнем лептину, масою тіла, товщиною шкірно-жирової складки під лопаткою, над трицепсом, біцепсом та в паховій ділянці, площею поверхні тіла, окружністю талії, % ЖМТ, вирахуванням за формулою, рівнями натрію, тригліцеридів, альбумін та діастолічним артеріальним тиском (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Зворотні кореляційні зв'язки між кількістю втрачених кілограмів за останні 6 місяців та клініко-інструментальними показниками хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Параметр	Коефіцієнт кореляції	P
Індекс м'язової маси кінцівок, г/см ²	-0,469	0,001
Бали за анкету університету Дюка	-0,465	0,001
ПЗВД, %	-0,426	0,001
Маса жирової тканини, г	-0,404	0,001
Окружність стегна, см	-0,396	0,001
Жирова тканина/зріст, г/см	-0,389	0,001
Окружність плеча напруженої руки, см	-0,365	0,001
TAPSE/СТЛА	-0,365	0,001
Індекс жирової тканини, кг/м ²	-0,362	0,001
Окружність плеча ненапруженої руки, см	-0,354	0,001
Холестерин,	-0,339	0,001
ІМТ, кг/м ²	-0,332	0,001
Нежирова маса м'яких тканин, г	-0,320	0,005
Лептин, нг/мл	-0,310	0,002
Маса тіла, кг	-0,308	0,001
Товщина ШЖС під лопаткою, мм	-0,299	0,001

Продовження табл. 3.8

Параметр	Коефіцієнт кореляції	P
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	-0,283	0,002
Площа поверхні тіла, м ²	-0,263	0,004
Окружність талії, см	-0,261	0,004
% ЖМТ за формулою D-W	-0,247	0,007
Натрій, ммоль/л	-0,241	0,008
Тригліцериди, ммоль/л	-0,222	0,015
ДАТ, мм рт.ст.	-0,205	0,025
Товщина ШЖС над біцепсом, мм	-0,203	0,026
Товщина ШЖС в паховій ділянці, мм	-0,191	0,036
Альбумін, г/л	-0,187	0,040
ІМТ – індекс маси тіла; ШЖС – шкірно-жирова складка; ПЗВД –потік-залежна вазодилататорна відповідь; TAPSE - систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії; ЖМТ – жирова маса тіла; ДАТ- діастолічний артеріальний тиск.		

3.2. Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати МТ за останні 6 місяців після корекції порівнюваних груп за віком.

На наступному етапі нашої роботи ми вирівняли групи пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ та з втратою МТ $< 6\%$ за останні 6 місяців за віком. Як видно з таблиці 3.9 виявлені нами достовірні відмінності у якості життя, рівні фізичної активності, сумі балів зв шкалою депресії Бека та шкалою DEFS між порівнюваними групами зберігались.

Таблиця 3.9

Вік, показники стандартизованого анкетування та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Втрата МТ $\geq 6\%$ (n=56)	Втрата МТ $< 6\%$ (n=61)	Р
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Вік	63 (58; 68)	57 (51,5; 68)	0,071 ^b
Анкета MLHFQ, бали	61 (51; 66)	41 (31; 55,5)	0,000^a
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	12,18 (7,2; 20,95)	24,7 (16,95; 34,7)	0,000^b
Шкала депресії Бека, бали	5 (2; 7)	2 (1; 5)	0,001^b
Шкала DEFS, бали	19,5 (14; 28,8)	12 (8; 20)	0,000^a
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів	20 (12; 30)	22 (15; 30,5)	0,129 ^b
Дистанція 6-хв ходьби, м	270 (200; 345)	320 (247,5; 377,5)	0,009^a
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$. ^a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок ^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні			

Вік також не вплинув на попередньо виявлені відмінності у показниках антропометричних вимірів (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Дані антропометричних вимірів у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=56	Пацієнти з втратою МТ $<6\%$ Me (LQ; HQ) n=61	P
Маса тіла, кг	78,5 (69,3; 87,8)	92 (79,5; 106)	0,000^a
ІМТ, кг/м ²	25,7 (23,1; 29,3)	31,4 (26,4; 34,7)	0,000^a
Площа поверхні тіла, м ²	1,92 (1,79; 2,04)	2,09 (1,91; 2,23)	0,001^a
Окружність плеча ненапруженої руки, см	28 (26; 30,9)	32,5 (29; 35,5)	0,000^a
Окружність плеча напруженої руки, см	30,8 (27,1; 32,5)	35 (31,3; 37,5)	0,000^a
Окружність талії, см	101 (94,3; 110,8)	113 (103; 120)	0,000^a
Окружність стегна, см	48 (45; 51)	55 (51; 58,5)	0,000^a
Товщина ШЖС над біцепсом, мм	3 (2; 6)	6 (3; 12)	0,000^b
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	9,5 (6; 14)	14 (10; 25,5)	0,000^b
Товщина ШЖС під лопаткою, мм	17,5 (12; 23,8)	25 (20; 36)	0,000^b
Товщина ШЖС в паховій ділянці, мм	17 (9,3; 24)	24 (13,5; 38)	0,001^a
% ЖМТ за формулою Durnin-Womersley	25,9 (19,1; 33,5)	32,3 (26,5; 38,0)	0,000^a
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p>0,05$. a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні			

Також вік не вплинув на достовірність різниці між порівнюваними групами за показниками гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця та потік-залежної вазодилататорної відповіді (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11

Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця та потік-залежна вазодилататорна відповідь у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати МТ за останні 6 місяців (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ n=56	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ n=61	P
ЧСС, уд/хв.	78 (70; 92)	80 (72; 90)	0,448 ^a
САТ, мм рт. ст.	115 (105; 120)	120 (110; 120)	0,504 ^b
ДАТ, мм рт.ст.	70 (70;80)	80 (70; 80)	0,021^b
ЛП, см	4,8 (4,35; 5,38)	4,8 (4,4; 5,03)	0,353 ^b
Об'єм ЛП, мл	124 (110;145)	117,5 (95,0; 152,5)	0,271 ^b
КДО ЛШ, мл	205 (160; 252)	201 (174; 260)	0,795 ^a
іКДО ЛШ, мл/м ²	107,5 (87,2; 140,6)	100,0 (80,0; 125,7)	0,227 ^a
КСО ЛШ, мл	150 (113; 199)	160 (118,5; 199)	0,953 ^a
іКСО ЛШ, мл/м ²	74,7 (59,5; 105)	78,1 (55,7; 99,4)	0,469 ^b
КДР ЛШ, см	6,45 (5,8; 7,05)	6,7 (6,0; 7,1)	0,474 ^a
КСР ЛШ, см	5,7 (5,1; 6,3)	5,9 (5,1; 6,4)	0,548 ^a
ФВ ЛШ, %	25,5 (21,0; 31,9)	28,0 (23,5; 33,0)	0,161 ^a
Тзс ЛШ, см	0,9 (0,85; 1,1)	1,00 (0,85; 1,13)	0,451 ^a
Т МШП, см	1,1 (0,96; 1,25)	1,15 (0,9; 1,25)	0,865 ^a
іММ ЛШ, г/м ²	140,0 (116; 164)	143,0 (123,0; 168,0)	0,733 ^a
ПП, см	5,2 (4,8; 5,64)	4,9 (4,3; 5,4)	0,011^b
ПШ, см	4,53 (3,85; 5,0)	3,95 (3,31; 4,38)	0,003^a

Продовження табл. 3.11

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ n=56	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ n=61	P
Стінка ПШ, см	0,65 (0,55; 0,70)	0,57 (0,40; 0,65)	0,020^b
TAPSE, мм	10,75 (8,45; 14,13)	15,5 (12; 20,5)	0,001^b
TAPSE/ СТЛА	0,18 (0,13; 0,26)	0,28 (0,21; 0,41)	0,000^b
СТЛА, мм рт. ст.	60 (55; 65)	50 (45; 59,5)	0,000^b
сер.СТ ЛА, мм рт. ст.	45 (40; 50)	40 (35; 45)	0,004^b
E/E'	18,5 (13,5; 24)	12,6 (10,2; 17,0)	0,000^b
ПЗВД, %	5,48 (3,13; 6,94)	7,2 (5,4; 9,57)	0,000^a
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$. ^a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок ^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні			

Також зберігались виявлені достовірні відмінності лабораторних показників обох груп пацієнтів після корекції їх за віком (табл.3.12).

Таблиця 3.12

Лабораторні показники у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від величини втрати МТ за останні 6 місяців (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ n=56	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ n=61	P
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,05 (4,49; 5,40)	5,02 (4,74; 5,46)	0,461 ^a
Гемоглобін, г/л	139 (127; 151,8)	146 (136; 159)	0,023^a
Гематокрит	0,40 (0,36; 0,45)	0,44 (0,40; 0,48)	0,006^b
Лейкоцити, $10^9/л$	7,55 (6,6; 8,8)	7,19 (5,9; 8,95)	0,386 ^b

Продовження табл. 3.12

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ n=56	Пацієнти з втратою МТ $< 6\%$ n=61	P
Лімфоцити, %	27,4 (18,4; 31,9)	27,8 (23,2; 33,3)	0,266 ^a
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	1,8 (1,5; 2,3)	2,0 (1,50; 2,65)	0,199 ^a
Калій, ммоль/л	4,5 (4,3; 4,8)	4,5 (4,3; 4,7)	0,488 ^b
Натрій, ммоль/л	142 (139; 144)	143 (141; 145)	0,021^b
Сечова кислота, ммоль/л	518 (430; 634)	449 (392; 514)	0,003^b
Білірубін, ммоль/л	20 (16; 30)	17 (13; 23)	0,009^b
АЛТ	27 (19; 38,5)	27 (19,5; 35)	0,861 ^b
АСТ	31 (26; 36)	24 (19; 33,5)	0,001^b
Креатинін, ммоль/л	119,5 (87,8; 138,5)	105 (92,5; 122,5)	0,434 ^b
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	55 (45; 74)	59 (51,5; 74,5)	0,460 ^b
Холестерин, ммоль/л	3,7 (3,4; 4,3)	4,5 (3,9; 5,3)	0,000^a
Тригліцериди, ммоль/л	0,97 (0,67; 1,27)	1,26 (0,89; 1,58)	0,002^b
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,13 (1,77; 2,72)	2,67 (2,19; 3,36)	0,000^b
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	0,081 ^a
Альбумін, г/л	36 (35; 38)	39 (36; 42)	0,001^b
СРП, мг/л	6,85 (6,0; 9,33)	2,87 (2,0; 4,14)	0,000^b
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,4)	5,6 (4,8; 6,4)	0,602 ^b
ІЛ – 6 пг/мл	7,11 (2,6; 20,2)	3,4 (1,72; 5,72)	0,004^b
Лептин, нг/мл	2,7 (1,3; 8,0)	7,54 (2,4; 28,5)	0,001^b
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$.			
^a Розраховано з використанням T - критерію для незалежних вибірок			
^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні			

Також вік не вплинув на виявлену різницю в показниках тканинних компартментів тіла двох груп пацієнтів (табл.3.13).

Таблиця 3.13

Маса та показники окремих тканинних компартментів у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від втрати маси тіла за останні 6 місяців (після корекції порівнюваних груп за віком).

Показники	Пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ Me (LQ; HQ) n=30	Пацієнти з втратою МТ $<6\%$ Me (LQ; HQ) n=43	P
Маса жирової тканини, г	18491,8 (14718,6; 25732,5)	29248,5 (23735,2; 36933,1)	0,000^a
% жирової тканини	25,25 (21,38; 33,45)	32,4 (28,1; 38,1)	0,004^a
Маса жирової тканини/зріст, г/см	106,5 (86,8; 159,2)	173,2 (127,6; 217,5)	0,000^b
Індекс жирової тканини, кг/м ²	6,01 (4,96; 9,42)	9,82 (6,98; 12,60)	0,000^b
Нежирова маса м'яких тканин, г	52307,5 (45482,1; 58251,6)	58173,6 (50835,1; 65148,3)	0,009^a
Нежирова маса м'яких тканин/зріст, г/см	302,2 (265,9; 324,3)	336,8 (297,7; 364,4)	0,003^a
М'язова маса кінцівок, г	21434,3 (18342,8; 23096,4)	25073,3 (21533,2; 29002,1)	0,000^a
Індекс м'язової маси кінцівок, кг/м ²	6,99 (6,14; 7,62)	8,11 (7,40; 9,24)	0,000^a
Індекс м'язової маси кінцівок у чоловіків, кг/м ²	7,04 (6,65; 7,79)	8,29 (7,73; 9,33)	0,000^a
Мінеральна маса кісткової тканини, г	3089,1 (2814,4; 3288,9)	3123,5 (2596,1; 3389,6)	0,720 ^b
Мінеральна маса кісткової тканини/зріст, г/см	17,5 (15,9; 18,9)	17,6 (15,6; 19,1)	0,929 ^b
Мінеральна щільність кісток, кг/м ²	1,374 (1,292; 1,427)	1,304 (1,237; 1,378)	0,113 ^b

Висновки до розділу 3

Серед обстежених пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ ≤ 35 % втрата МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців спостерігалась у 59 (49,2%) випадків та не залежала від основних клінічних та гемодинамічних показників, показників функції та ремоделювання ЛШ, структури попереднього лікування, основних показників загального та біохімічного аналізів крові, стану азотовидільної функції нирок. Пацієнти з втратою МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців були достовірно старшими за віком, мали більшу частку осіб з III - IV ФК за NYHA, більші розмір правого передсердя та шлуночка та рівень систолічного тиску в легеневій артерії, та менший показник TAPSE. Відповідна втрата МТ була сполучена з більш високим рівнем СРП, інтерлейкіну-6, нижчими рівнями гемоглобіну, холестерину та тригліцеридів крові, лептину, а також з гіршим станом потік-залежної вазодилататорної відповіді. Пацієнти з втратою МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців демонструють гіршу якість життя, нижчі фізичну активність, вищу суму балів за шкалою депресії Бека та більшу втомлюваність від фізичних навантажень порівняно з пацієнтами без такої ознаки. Пацієнти з втратою МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців мали достовірно менші масу тіла, індекс маси тіла, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, окружності талії та стегна, товщину шкірно-жирової складки над біцепсом, трицепсом та під лопаткою. Пацієнти з втратою МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців мали достовірно менші відсоток жирової тканини, масу жирової та нежирової м'якої тканини, індекси жирової та м'язової тканини кінцівок. Пацієнти обох груп не відрізнялись за показниками мінеральної кісткової маси. Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців прямо корелює зі ступенем погіршення якості життя, кількістю балів за шкалою втомлюваності пацієнтів від фізичних навантажень DEFS, розміром правого шлуночка, рівнями СРП та систолічного тиску в легеневій артерії, кількістю балів за шкалою депресії Бека, та обернено – з рівнем ПЗВД, величиною екскурсії трикуспідального кільця, рівнем натрію крові, кількістю балів за анкетною університету Дюка та рівнем холестерину крові.

Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців обернено корелює з масою тіла, індексом маси тіла, площею поверхні тіла, окружностями плеча напруженої та ненапруженої руки, талії та стегна, масою жирової тканини, співвідношенням жирової тканини до зросту, індексом жирової тканини, нежировою масою м'яких тканин, м'язовою масою кінцівок та індексом м'язової маси кінцівок.

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей та тезисів:

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.
2. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в 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.
3. 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.
4. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в пацієнтів із 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.

Розділ 4

ПРЕДИКТОРИ ВТРАТИ МАСИ ТІЛА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Наступним етапом нашої роботи було встановлення предикторів втрати МТ у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ. Для цього чинники втрати МТ тестувалися за допомогою бінарної логістичної регресії (уніваріантний аналіз); були розраховані нескориговані відношення шансів (ВШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ). Надалі статистично значущі фактори втрати МТ ($p < 0,05$) послідовно включалися в модель мультиваріантної логістичної регресії. З багатовимірної моделі виключалися чинники, які при парній кореляції давали високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,7$). Усі багатовимірні регресії включали вік та стать пацієнтів незалежно від їх статистичної значущості у бінарних чи багатовимірних регресіях, як основні демографічні конфаундери. Якість багатовимірної логістичної регресії визначалася на підставі тесту порівняння правдоподібності (Likelihood Ratio Test).

Як видно з таблиці 4.1, предикторами втрати МТ $\geq 6\%$ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за результатами бінарної логістичної регресії були: вік, ІХС, наявність анемії, а також кількість госпіталізацій за останній рік. Достовірно вищий шанс втрати МТ мали особи з гіршою якістю життя і вищим функціональним класом за NYHA, більшою кількістю балів за шкалою депресії Бека і шкалою втомлюваності після фізичних навантажень. У той же час менший ризик розвитку прогресуючої втрати МТ мали пацієнти з більш високим рівнем фізичної активності і кращою ендотелійзалежною вазодилататорною відповіддю [182].

Таблиця 4.1

Предиктори втрати МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ за даними бінарного логістичного регресійного аналізу (клініко-демографічні параметри)

Показник	В (SE)	Відно- шення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
Вік	0,05 (0,02)	1,05	1,01	1,10	0,018
Чоловіча стать	0,50 (0,47)	1,65	0,66	4,31	0,287
Анемія	1,05 (0,5)	2,87	1,12	8,05	0,034
Цукровий діабет	0,54 (0,41)	1,72	0,77	3,85	0,185
ІХС	1,21 (0,61)	3,37	1,09	12,67	0,046
ІХС в поєднанні з АГ	0,97 (0,53)	2,63	0,94	7,40	0,067
АГ	1,07 (0,56)	2,92	0,97	9,67	0,056
ДКМП	-1,1 (0,62)	0,331	0,099	1,105	0,072
ФП	0,01 (0,37)	1,01	0,49	2,08	0,978
НУНА II	-3,41 (0,59)	0,03	0,01	0,10	0,000
НУНА III-IV	3,41 (0,59)	30,39	10,62	111,4	0,000
Бали MLHFQ	0,08 (0,02)	1,08	1,05	1,12	0,000
Індекс фізичної активності Дюка	-0,1 (0,02)	0,91	0,87	0,94	0,000
Сума балів за шкалою депресії Бека	0,19 (0,06)	1,20	1,08	1,37	0,002
Сума балів за шкалою DEFS	0,09 (0,02)	1,10	1,05	1,15	0,000
ПЗВД	-0,29 (0,08)	0,75	0,63	0,86	0,000
Тривалість ХСН	-0,003 (0,005)	0,99	0,99	1,05	0,488
Тривалість АГ	0,01 (0,02)	1,01	0,98	1,05	0,484
Тривалість ІХС	0,001(0,03)	1,01	0,94	1,06	0,997

Продовження табл.4.1

Показник	В (SE)	Відно- шення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
Кількість госпіталізацій за останній рік	0,47 (0,17)	1,60	1,15	2,30	0,007
Тест з розгинанням нижньої кінцівки	-0,03 (0,02)	0,97	0,93	1,01	0,130
Тест з 6-хвилинною ходою	-0,007 (0,003)	0,99	0,99	1,00	0,009
Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ФП – фібриляція передсердь; MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS - Dutch Exertion Fatigue Scale; ПЗВД - потік-залежна вазодилататорна відповідь.					

Що стосується антропометричних параметрів, то ризик втрати $MT \geq 6\%$ є нижчим при більш високих значеннях окружностей плеча напруженої і ненапруженої руки, талії і стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, під лопаткою і в паховій області (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Предиктори втрати $MT \geq 6\%$ за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ за даними бінарного логістичного регресійного аналізу (антропометричні параметри)

Показник	В (SE)	Відно- шення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
Окружність плеча ненапруженої руки, см	-0,31 (0,07)	0,74	0,64	0,83	0,000

Продовження табл.4.2

Показник	В (SE)	Відно- шення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
Окружність плеча напруженої руки, см	-0,31 (0,06)	0,74	0,64	0,83	0,000
Окружність талії, см	-0,06 (0,02)	0,94	0,91	0,97	0,000
Окружність стегна, см	-0,24 (0,05)	0,79	0,71	0,86	0,000
Товщина ШЖС над біцепсом, мм	-0,16 (0,05)	0,85	0,77	0,93	0,001
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	-0,13 (0,03)	0,88	0,83	0,93	0,000
Товщина ШЖС під лопаткою, мм	-0,09 (0,02)	0,92	0,88	0,96	0,000
Товщина ШЖС в паховій ділянці, мм	-0,05 (0,02)	0,95	0,91	0,98	0,001
Примітка. ШЖС – шкірно-жирова складка					

При аналізі лабораторних показників виявлено, що більш високі рівні СРП, сечової кислоти, а також АСТ у наших пацієнтів достовірно асоційовані з ризиком втрати МТ $\geq 6\%$ у них. Також виявлено, що більш високі рівні гемоглобіну, гематокриту, холестерину, тригліцеридів і альбуміну були пов'язані з меншим ризиком втрати МТ у досліджуваних. (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Предиктори втрати МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ за даними бінарного логістичного регресійного аналізу (лабораторні параметри)

Показник	В (SE)	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
Гемоглобін, г/л	-0,02 (0,01)	0,98	0,96	0,99	0,023
Гематокрит, л/л	-7,2 (3,05)	0,001	0,001	0,30	0,019
Лімфоцити, %	-0,02 (0,02)	0,98	0,94	1,02	0,291
Калій, ммоль/л	0,95 (0,56)	2,59	0,90	8,14	0,087
Сечова кислота, ммоль/л	0,004(0,001)	1,004	1,001	1,007	0,006
Білірубін, ммоль/л	0,02 (0,01)	1,02	0,99	1,05	0,199
АСТ, у/л	0,05 (0,02)	1,05	1,02	1,10	0,010
Холестерин, ммоль/л	-0,8 (0,22)	0,45	0,28	0,68	0,000
Тригліцериди, ммоль/л	-1,27 (0,46)	0,28	0,11	0,65	0,006
Альбумін, г/л	-0,18 (0,05)	0,84	0,75	0,92	0,001
ІЛ 6, пг/мл	0,055	1,056	1,007	1,108	0,026
СРП, мг/л	0,42 (0,08)	1,51	1,30	1,80	0,000
Примітка. АСТ – аспартатамінотрансфераза; ІЛ 6 – інтерлейкін 6; СРП – С-реактивний протеїн					

При вивченні гемодинамічних і ехокардіографічних параметрів визначено, що ризик втрати МТ $\geq 6\%$ у наших пацієнтів зростає при збільшенні розмірів правого передсердя, правого шлуночка, систолічного тиску в легеневій артерії, показника Е/Е '. У той же час, більш високі

показники діастолічного артеріального тиску, TAPSE і співвідношення TAPSE до систолічного тиску в легеневій артерії асоційовані зі зниженням ризику втрати МТ $\geq 6\%$ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Предиктори втрати МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ за даними бінарного логістичного регресійного аналізу (гемодинамічні та ехокардіографічні параметри).

Показник	В (SE)	Відно- шення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
САТ, мм рт.ст.	-0,01(0,02)	0,99	0,96	1,02	0,598
ДАТ, мм рт.ст.	-0,06 (0,03)	0,94	0,89	0,99	0,015
ЧСС, уд/хв.	-0,01(0,01)	0,99	0,97	1,01	0,338
ФВ ЛЖ, %	-0,04 (0,03)	0,963	0,910	1,019	0,189
ЛП, см	0,43 (0,3)	1,54	0,85	2,79	0,158
Об'єм ЛП, мл	0,002(0,004)	1,002	0,99	1,01	0,554
іКДО ЛШ, мл/м ²	0,008 (0,01)	1,01	0,99	1,02	0,196
іКСО ЛШ, мл/м ²	-0,001(0,003)	0,99	0,99	1,01	0,625
іММ ЛШ, г/м ²	-0,001 (0,005)	0,99	0,99	1,01	0,912
ПП, см	0,5 (0,23)	1,65	1,10	2,66	0,026
ПШ, см	0,75 (0,27)	2,12	1,29	3,68	0,005
Е/Е'	0,11 (0,03)	1,12	1,05	1,20	0,001
TAPSE, мм	-0,19 (0,06)	0,82	0,72	0,92	0,001
TAPSE/СТЛА	-7,39 (2,31)	0,001	0,001	0,04	0,001
СТЛА, мм рт.ст.	0,08 (0,02)	1,08	1,04	1,13	0,000
Примітка. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя; іКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму; іКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму;					

iММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ПП- праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; E/E' – відношення максимальної швидкості раннього наповнення шлуночка до пікової швидкості руху латеральної мітрального кільця в ту же частину серцевого циклу; TAPSE - систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; СТЛА – тиск в легеневій артерії.

В мультиваріантній регресійній моделі незалежними предикторами втрати МТ $\geq 6\%$ у наших пацієнтів були вік, рівень СРП і III-IV ФК за NYHA. Разом з тим, більш високі показники холестерину, потік-залежної вазодилаторної відповіді і окружності стегна були пов'язані з меншим ризиком втрати МТ (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Незалежні предиктори втрати МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ за даними мультиваріантного аналізу

Показник	В (SE)	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
			НМ	ВМ	
Вік, роки	0,11 (0,05)	1,11	1,01	1,25	0,045
NYHA III-IV	4,35 (1,27)	77,15	8,94	1377,73	0,001
СРП, мг/л	0,62 (0,18)	1,85	1,38	2,83	0,001
ПЗВД, %	-0,45 (0,2)	0,64	0,40	0,90	0,023
Холестерин, ммоль/л	-0,88 (0,40)	0,42	0,17	0,85	0,028
Окружність стегна, см	-0,26 (0,09)	0,77	0,62	0,90	0,004
Примітка. СРП – С-реактивний протеїн; ПЗВД – потік-залежна вазодилаторна відповідь.					

Висновки до розділу 4

Підсумовуючі дані, які були отримані у наведеному розділі, можна зазначити, що, крім більш старшого віку, клінічними предикторами втрати $MT \geq 6\%$ у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ є NYHA клас, ІХС та анемія. За даними уніваріантного регресійного аналізу, більш високий ризик втрати $MT \geq 6\%$ мають пацієнти з гіршою бальною оцінкою якості життя, більшою кількістю балів за шкалою депресії Бека і за шкалою втомлюваності після фізичних навантажень. Ризик розвитку прогресуючої втрати MT пов'язаний також з гіршими функціональним статусом пацієнтів (тест з 6-хвилинною ходою, індекс DASI) і ендотелійзалежною вазодилататорною відповіддю; зазначений ризик знижується при більш високих значеннях окружностей плеча напруженої і ненапруженої руки, талії і стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, під лопаткою і в паховій ділянці. Ризик втрати MT асоційований з більш високими показниками СРП, ІЛ 6, сечової кислоти, а також аспартатамінотрансферази, і зниженими рівнями гемоглобіну, гематокриту, холестерину, тригліцеридів і альбуміну. Ризик втрати $MT \geq 6\%$ у наших пацієнтів зростає при збільшенні розмірів правого передсердя, правого шлуночка, систолічного тиску в легеневій артерії, показника E/E' . Більш високі показники діастолічного артеріального тиску, TAPSE і співвідношення TAPSE до систолічного тиску в легеневій артерії асоційовані з більш низьким ризиком втрати $MT \geq 6\%$. За даними багатовимірної аналізу незалежними предикторами втрати $MT \geq 6\%$ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є вік, рівень СРП, III-IV ФК за NYHA, більш низькі рівні холестерину, а також більш низькі показники потік-залежної вазодилататорної відповіді і окружності стегна.

Результати досліджень, які викладені в даному розділі надані у наступній публікації:

1. 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. DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00999

Розділ 5

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВТРАТИ МАСИ ТІЛА, ЙОГО ТКАНИННИХ СКЛАДОВИХ ТА ПОКАЗНИКІВ АНТРОПОМЕТРІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

5.1 Прогностичне значення втрати маси тіла та показників антропометрії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Наступним етапом нашої роботи стало визначення прогностичного значення втрати маси тіла та його тканинних складових, а також антропометричних показників у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Спочатку ми оцінювали довгостроковий прогноз ХСН залежно від втрати маси тіла пацієнтів за останні 6 місяців. Досліджувані пацієнти були розподілені на дві групи: перша група – пацієнти з втратою МТ ≥ 6 %, та друга група – втрата МТ < 6 %. Для оцінки та порівняння двох кривих виживання та настання комбінованої критичної події (ККП) використовували логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана-Мейера. Максимальний термін спостереження пацієнтів склав 48 місяців [183].

При аналізі кривих виживання та настання ККП пацієнтів залежно від величини втрати маси тіла, виявилось, що група пацієнтів з втратою МТ ≥ 6 % мала достовірно гірший прогноз щодо виживання та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) на відміну від іншої групи (рис. 5.1; 5.2). Як видно з табл. 5.1, середній час виживання для пацієнтів з втратою МТ ≥ 6 % склав 20,6 місяців, у той час як для досліджуваних з втратою МТ < 6 % - 35,1 місяці.

Таблиця 5.1

**Функції виживання залежно від втрати МТ у пацієнтів з ХСН та
зниженою ФВ ЛШ.**

Втрата МТ	Кількість пацієнтів	Кількість смертей	Цензуровані спостереження		Середній час виживання, місяці	95 % довірчий інтервал для середнього часу виживання, місяці	
			N	%		НГ	ВГ
≥ 6%	59	23	36	61	20,6	14,6	26,6
< 6%	61	9	52	85,2	35,1	28,3	41,9
Всього	120	32	88	73,3	28,4	23,3	33,4

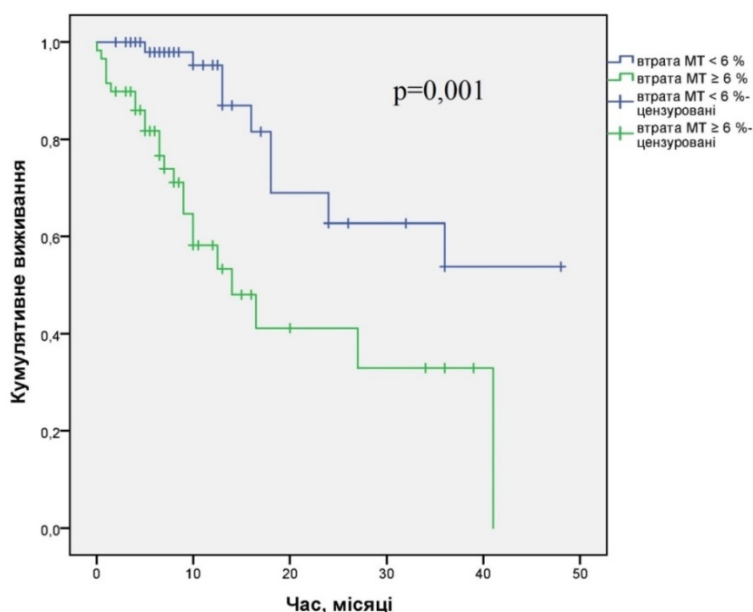


Рисунок 5.1. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ ≤ 35 % залежно від втрати МТ

Середній час до настання ККП для пацієнтів з втратою МТ ≥ 6 % склав 10,9 місяців проти 24,8 місяців для пацієнтів з втратою МТ < 6 % (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Функції настання комбінованої критичної події залежно від втрати МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Втрата МТ	Кількість пацієнтів	Кількість подій	Цензуровані спостереження		Середній час до події, місяці	95 % довірчий інтервал для середнього часу до події, місяці	
			N	%		НГ	ВГ
≥ 6%	59	40	19	32,2	10,9	7,0	14,9
< 6%	61	21	40	65,6	24,8	17,8	31,7
Всього	120	61	59	49,2	17,7	13,5	21,9

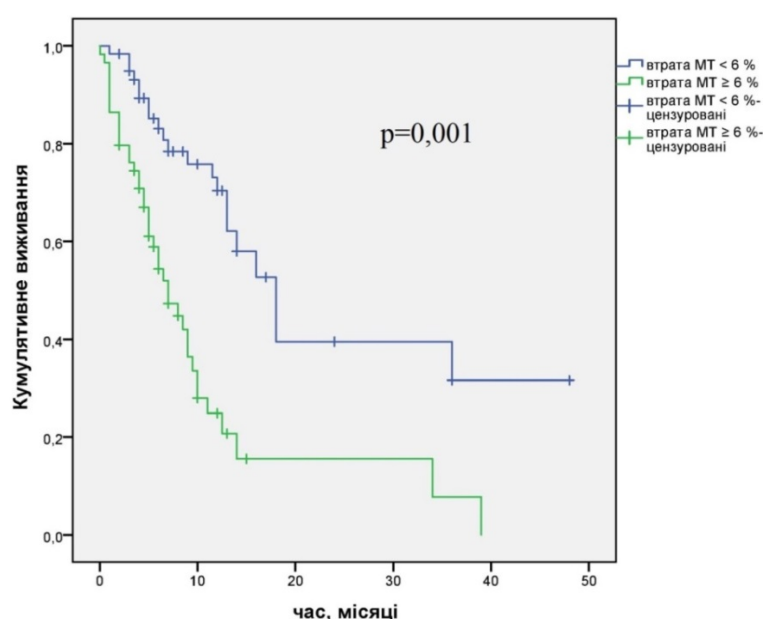


Рисунок 5.2. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від втрати МТ

Наступним етапом роботи стало порівняння кривих виживання та настання ККП даних груп пацієнтів після корекції їх за віком, так як відомо, що вік є самостійним чинником несприятливого клінічного прогнозу пацієнтів з ХСН. Після вирівнювання груп за віком, різниця у виживанні та

настанні ККП зберігалась, що свідчить про вплив на гірший прогноз саме втрати МТ (рис. 5.3; 5.4).

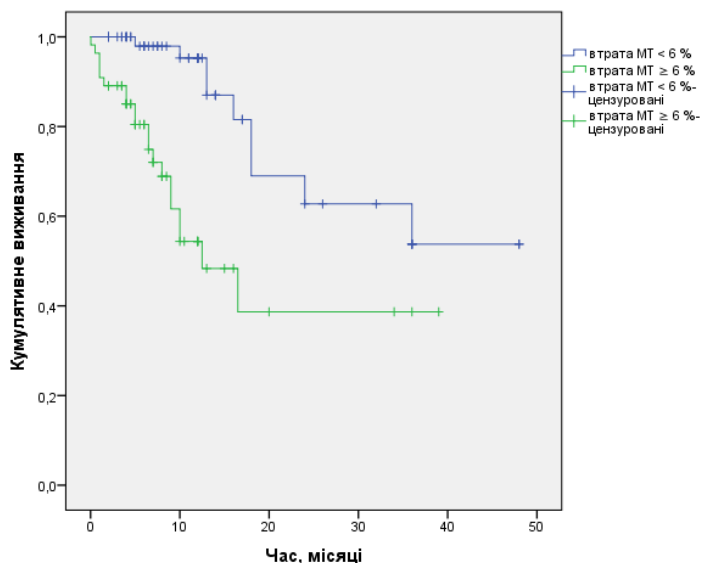


Рисунок 5.3. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від втрати МТ після корекції порівнюваних груп за віком ($p=0,001$)

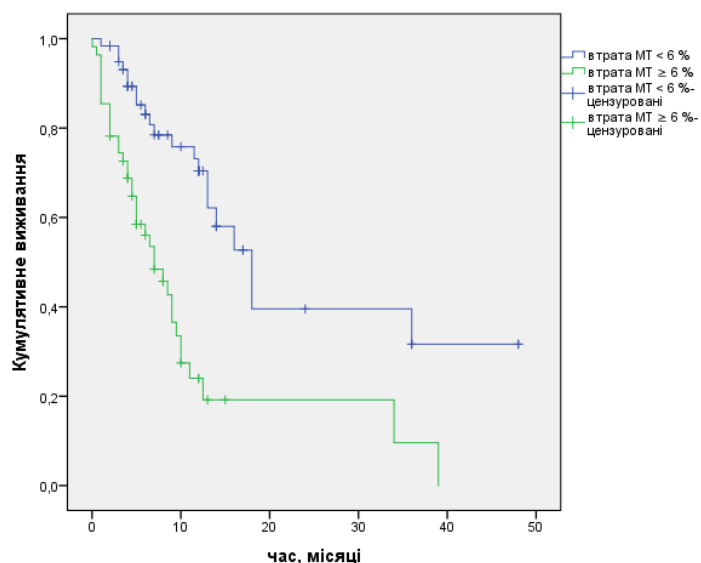


Рисунок 5.4. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від втрати МТ після корекції порівнюваних груп за віком ($p=0,001$)

Також ми проаналізували виживання та настання ККП пацієнтів залежно від втрати МТ за 12 місяців (рис.5.5; 5.6). Як видно з таблиці 5.3 за

12 місяців спостереження в групі пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ померло 19 пацієнтів, в той час як в групі з втратою МТ $< 6\%$ - 2 пацієнти.

Таблиця 5.3

Функції виживання залежно від втрати МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (термін спостереження 12 місяців).

Втрата МТ	Кількість пацієнтів	Кількість смертей	Цензуровані спостереження		Середній час виживання, місяці	95 % довірчий інтервал для середнього часу виживання, місяці	
			N	%		НГ	ВГ
$\geq 6\%$	59	19	40	67,8	9,3	8,2	10,3
$< 6\%$	61	2	59	96,7	11,8	11,5	12,1
Всього	120	21	99	82/5	10,6	10,0	11,2

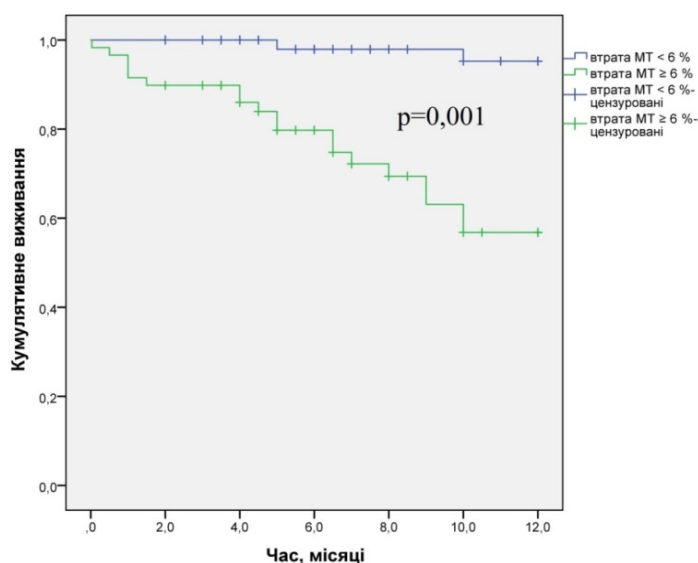


Рисунок 5.5. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від втрати МТ за 12 місяців

Середній час до настання ККП 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 (табл. 5.4).

Таблиця 5.4.

Функції настання ККП залежно від втрати МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (термін спостереження 12 місяців).

Втрата МТ	Кількість пацієнтів	Кількість подій	Цензуровані спостереження		Середній час до події, місяці	95 % довірчий інтервал для середнього часу до події, місяці	
			N	%		НГ	ВГ
≥ 6%	59	36	23	39,0	7,0	5,9	8,1
< 6%	61	14	47	77,0	10,3	9,4	11,2
Всього	120	50	70	58,3	8,7	7,9	9,4

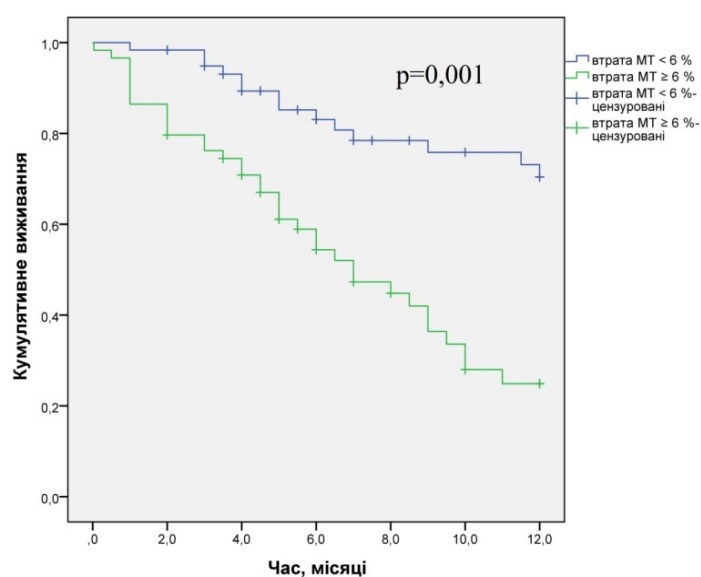


Рисунок 5. 6. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від втрати МТ за 12 місяців

Вивчення прогностичної інформативності кожного з антропометричних показників проводили порівнюючи відповідні актуарні криві в двох групах пацієнтів, що були сформовані за принципом «значення показника більше або менше медіани для всієї групи (n=120)».

На наступному етапі нашої роботи ми намагалися визначити зв'язок ІМТ з клінічним прогнозом хворих з ХСН. З цією метою ми розділили досліджуваних пацієнтів в 2 групи відповідно до медіани ІМТ: $\geq 27,8$ кг/м² та $< 27,8$ кг/м². Слід зазначити, що у осіб, що мали втрату МТ ≥ 6 % медіана ІМТ становила 25,4 (23; 29,1) кг/м².

Як видно з рис. 5.7, 5.8, ІМТ суттєво не вплинув на настання комбінованої критичної події, в той час як частота смертельних наслідків була значною вище в групі пацієнтів з меншими показниками ІМТ.

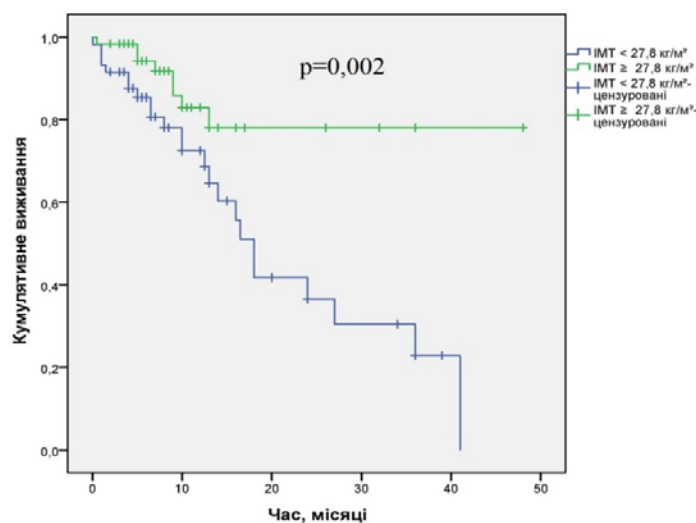


Рисунок 5.7. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ ≤ 35 % залежно від медіани ІМТ

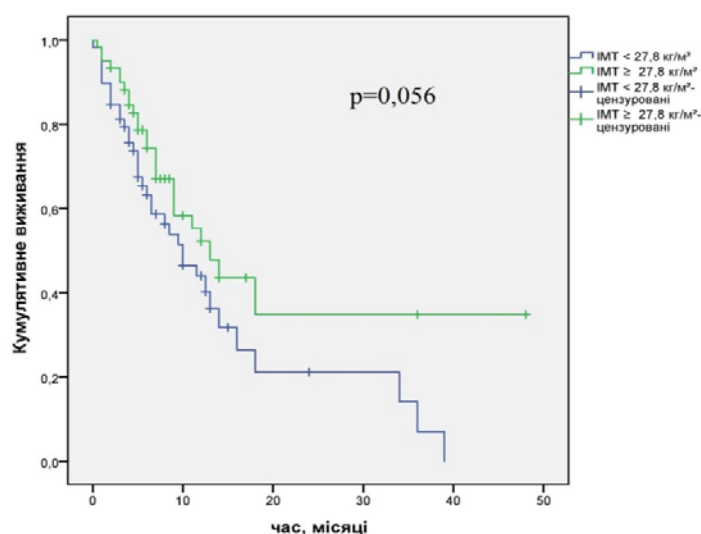


Рисунок 5.8. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани ІМТ

Пацієнти з більш низькими значеннями окружності плеча мали достовірно гірший прогноз виживання та настання комбінованої критичної події (рис 5.9, 5.10). Ще більшу різницю відносно досягнення прогностичних точок демонструє показник окружності стегна (рис. 5.11; 5.12). Також ми отримали достовірні кореляційні зв'язки окружності плеча з якістю життя пацієнтів ($r=-0.210$, $p=0.021$) та окружності стегна з функціональними показниками (дистанція з 6-хвилинною ходою ($r=0.222$, $p=0.042$), індекс фізичної активності ($r=0.245$, $p=0.007$)) з метою підтвердження клінічної ролі вищезазначених прогностичних показників.

При розподілі груп залежно від значення медіани окружності талії ($Me=107$ см) спостерігався достовірно більш високий ризик летального наслідку в групі з її нижчими значеннями ($p=0,015$), однак вірогідність настання комбінованої події достовірно не відрізнялась ($p=0,057$) (рис.5.13; 5.14).

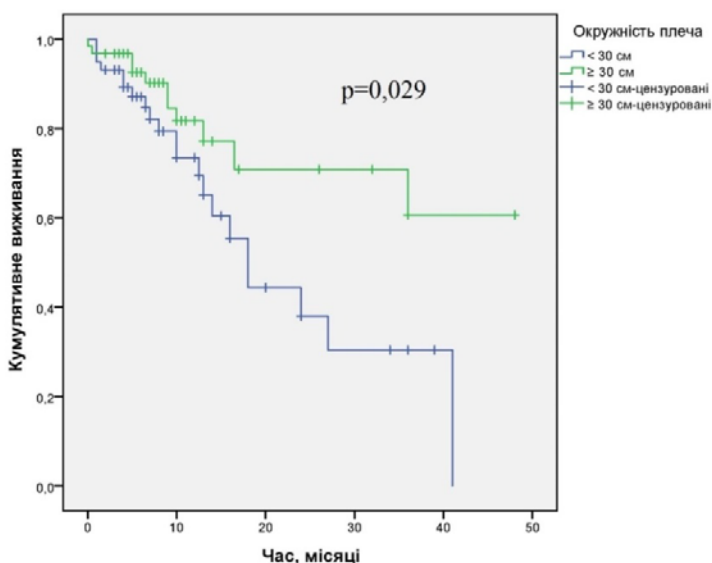


Рисунок 5.9. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ ≤ 35 % залежно від медіани окружності плеча

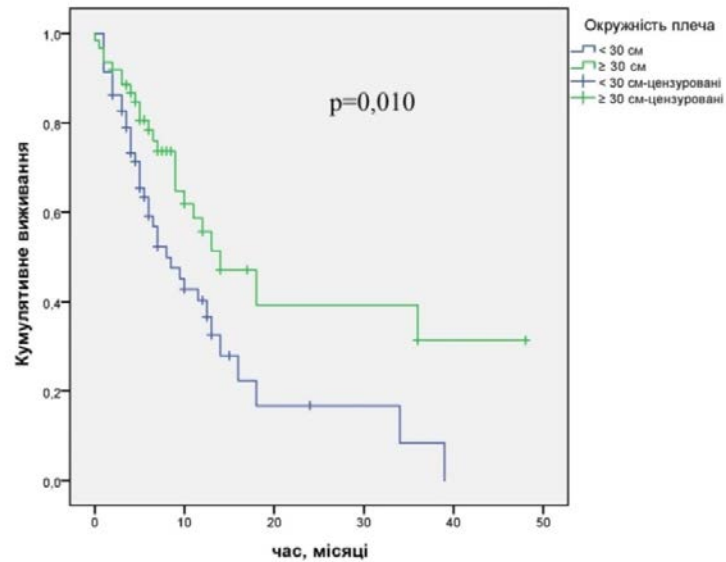


Рисунок 5.10. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани окружності плеча

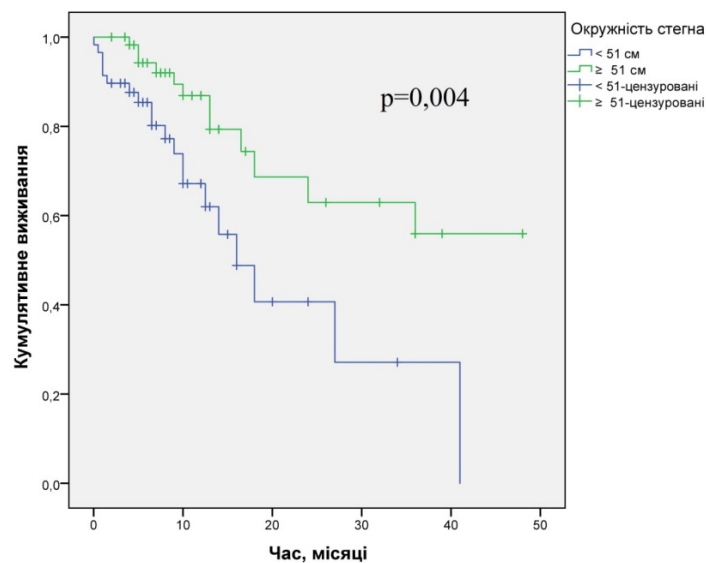


Рисунок 5. 11. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани окружності стегна

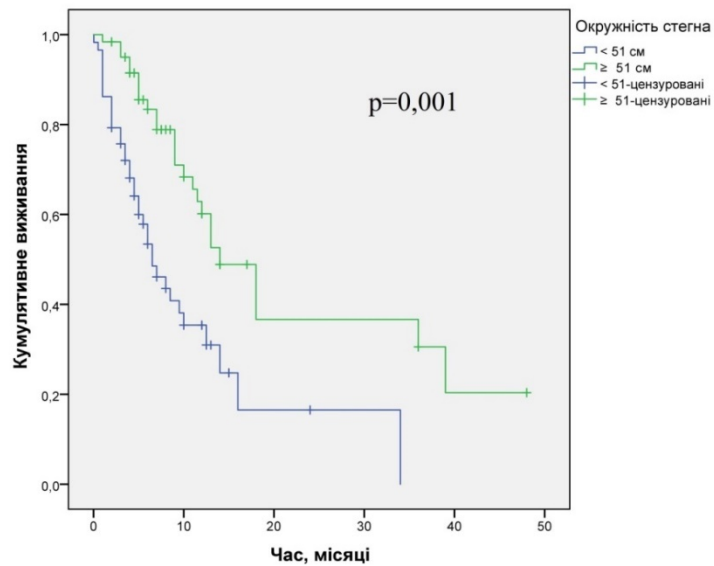


Рисунок 5.12. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани окружності стегна

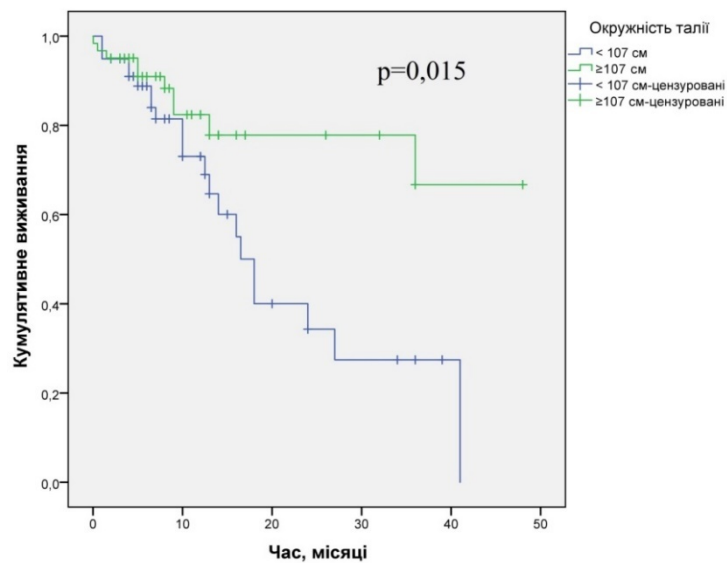


Рисунок 5.13. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани окружності талії

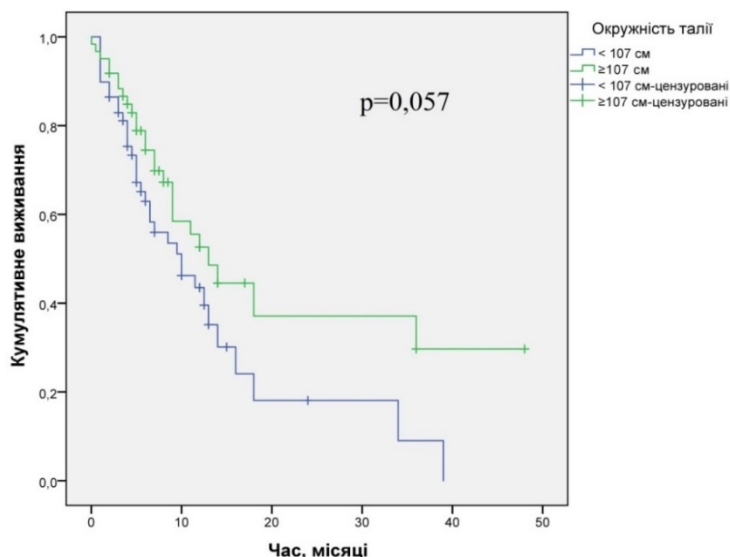


Рисунок 5.14. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани окружності талії

Більш низькі показники товщини ШЖС над біцепсом були достовірно асоційовані з гіршим прогнозом як виживання, так и настання критичної комбінованої події (рис.5.15; 5.16). 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 ($p=0,037$) (рис. 5.17; 5.18). При розподілі пацієнтів за медіаною % ЖМТ ($Me = 28,8\%$) (рис.5.23; 5.24) та товщини ШЖС над трицепсом ($Me=11,5$ см) (рис.5.19; 5.20) 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 ($p=0,092$ та $p=0,166$ відповідно). В той же час, показник товщини ШЖС в паховій ділянці не впливав на прогноз відносно виживання та настання комбінованої критичної події (рис.5.21; 5.22).

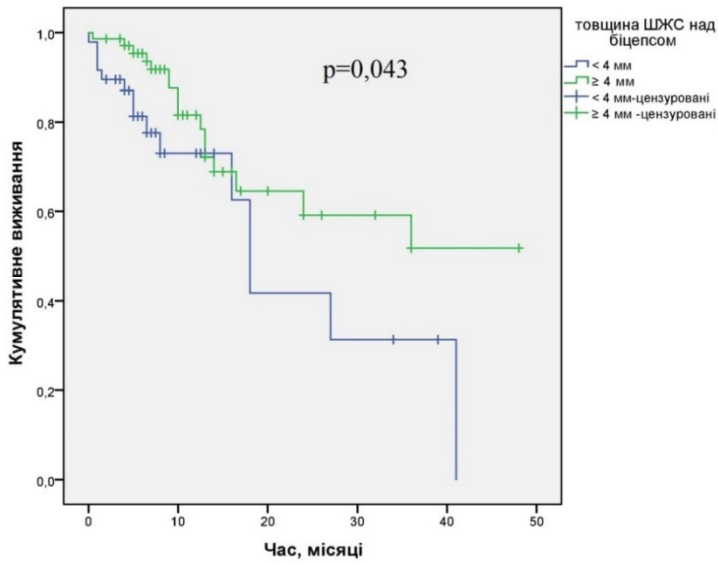


Рисунок 5.15. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани товщини ШЖС над біцепсом

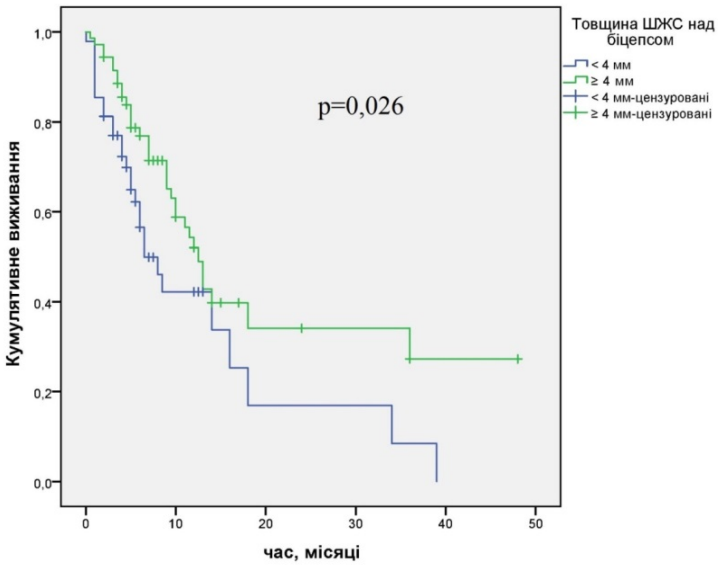


Рисунок 5.16. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани товщини ШЖС над біцепсом

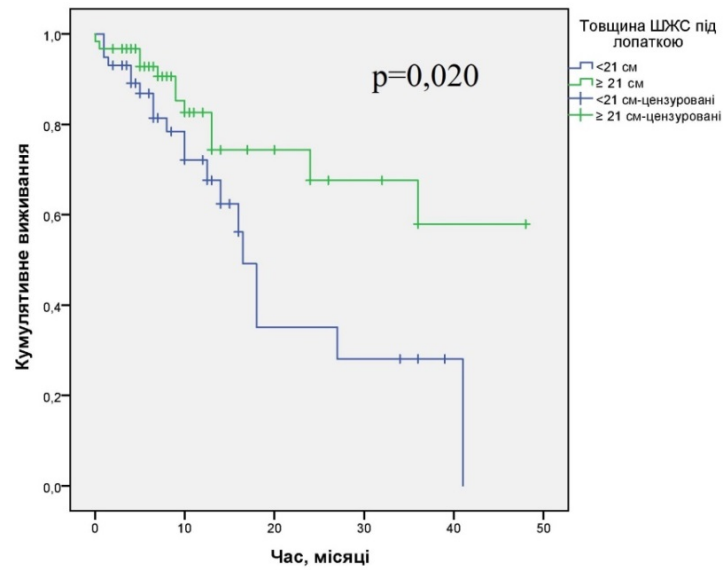


Рисунок 5.17. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани товщини ШЖС під лопаткою

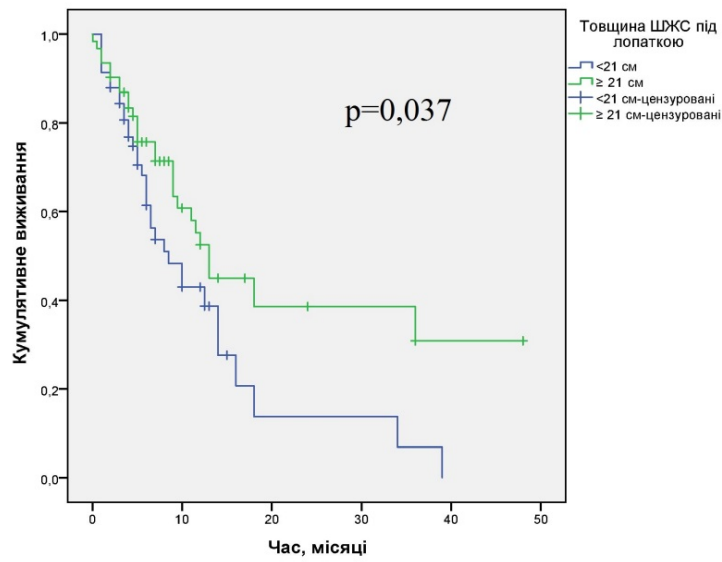


Рисунок 5.18. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани товщини ШЖС під лопаткою

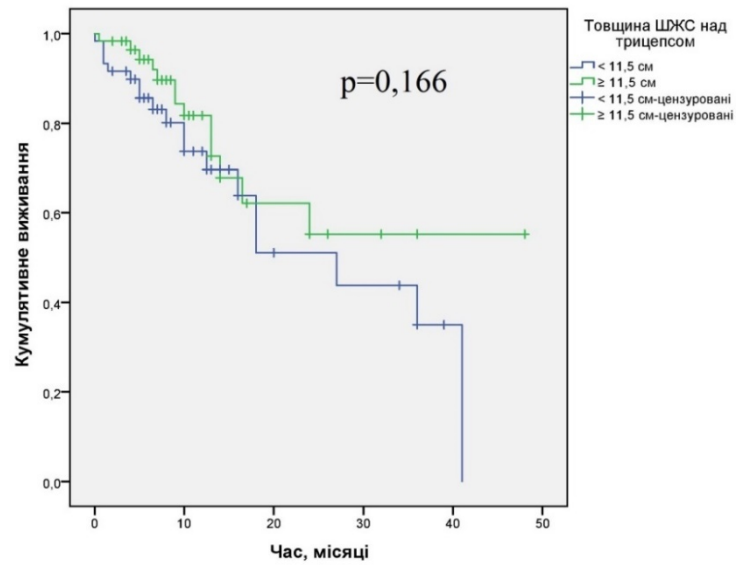


Рисунок 5.19. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани товщини ШЖС над трицепсом

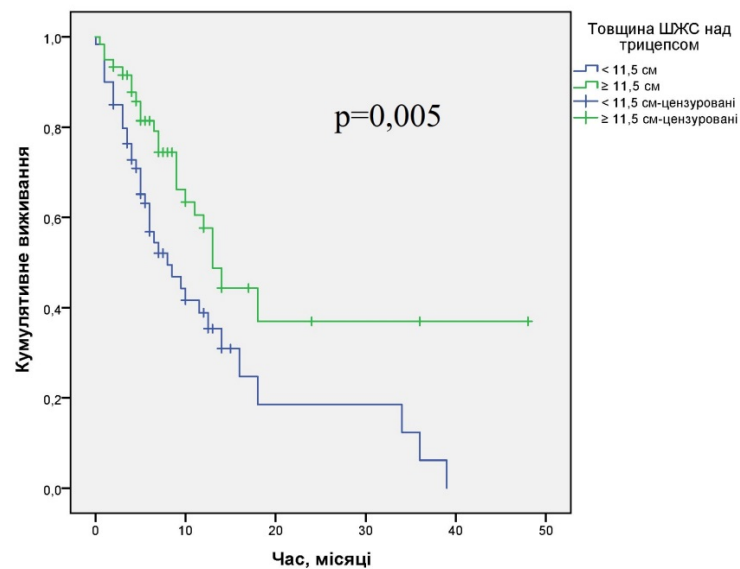


Рисунок 5.20. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани товщини ШЖС над трицепсом

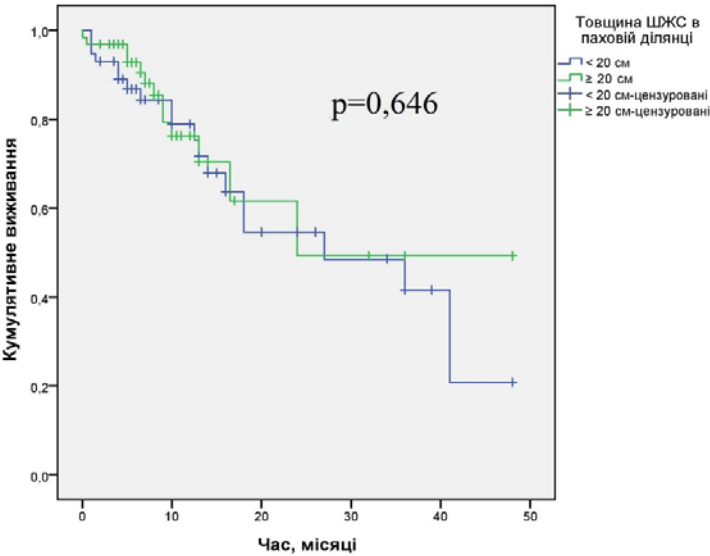


Рисунок 5.21. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани товщини ШЖС в паховій ділянці

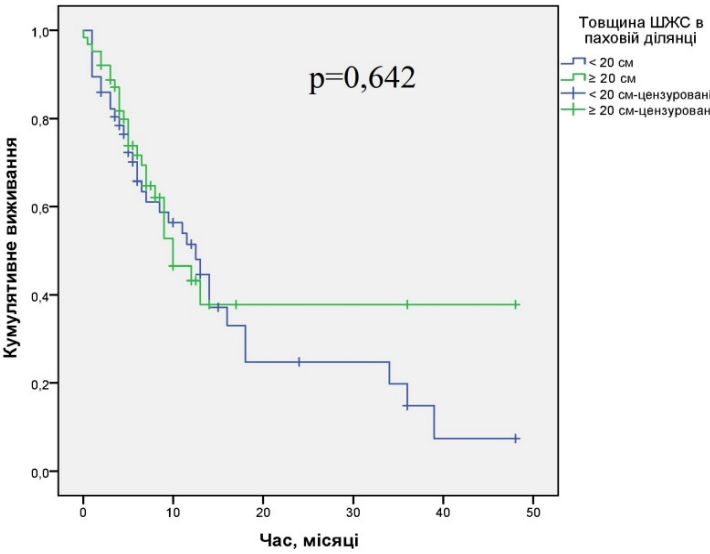


Рисунок 5.22. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани товщини ШЖС в паховій ділянці

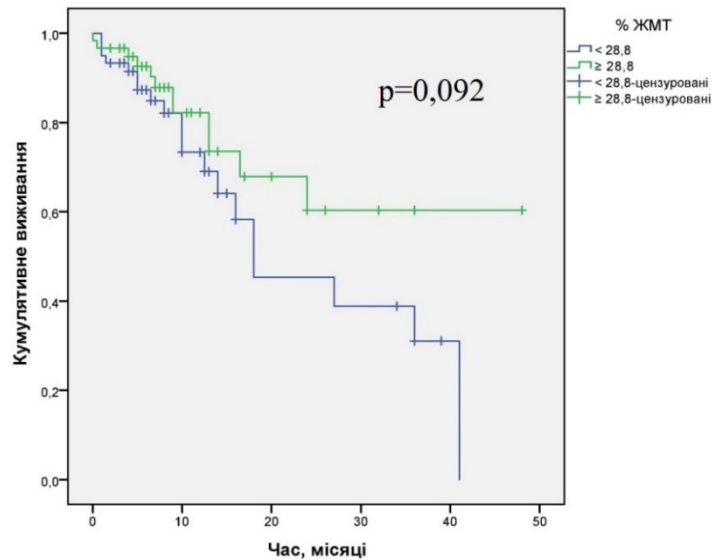


Рисунок 5.23. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від медіани % жирової маси тіла за формулою Durnin-Womersley

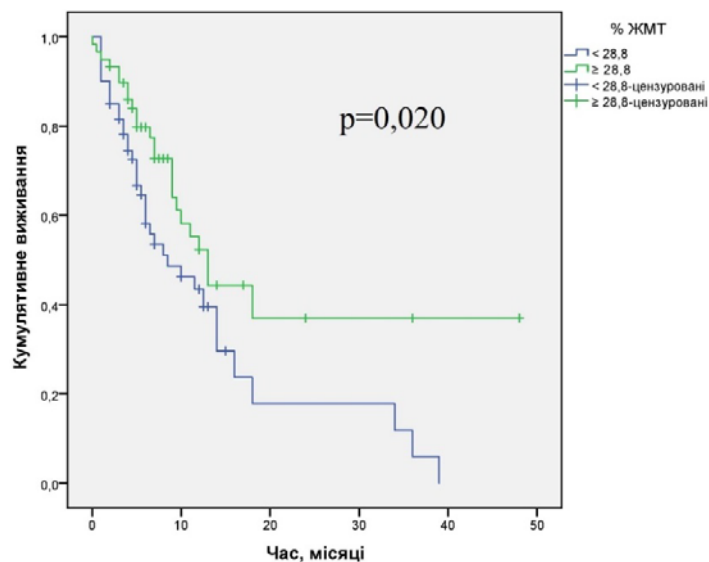


Рисунок 5.24. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від медіани % жирової маси тіла за формулою Durnin-Womersley

5.2 Прогностичне значення втрати маси окремих тканинних складових тіла у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Наступним етапом нашої роботи стало вивчення прогностичного значення втрати маси окремих тканинних складових тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, показники яких були визначені за допомогою денситометрії.

Отже, у пацієнтів з більш низькими показниками індексу м'язової маси кінцівок ми встановили достовірно більш високий ризик летального наслідку за відсутності різниці щодо настання комбінованої критичної події (рис. 5.25, 5.26). Зменшення величини показника співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту нижче значення медіани також продемонстрував прогностичну цінність щодо виживання (рис.5.27)[184].

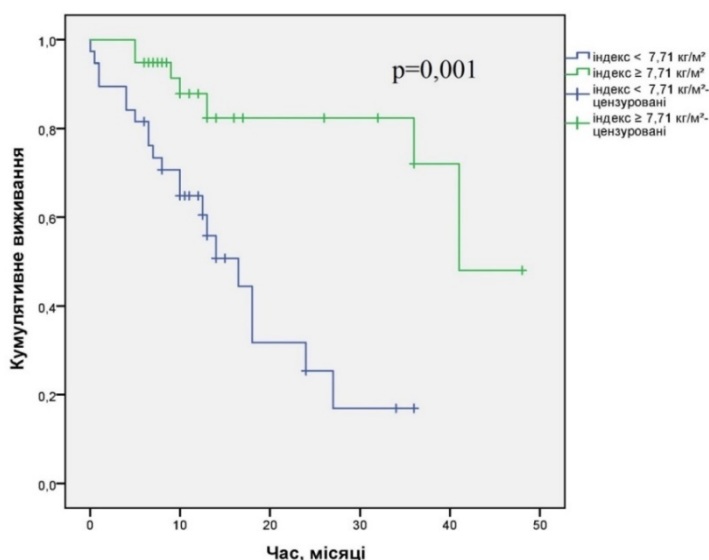


Рисунок 5.25. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від індексу м'язової маси кінцівок

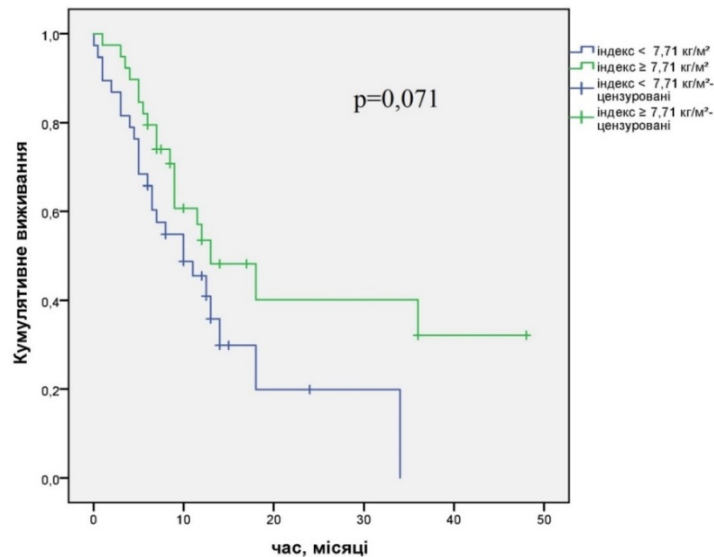


Рисунок 5.26. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від індексу м'язової маси кінцівок

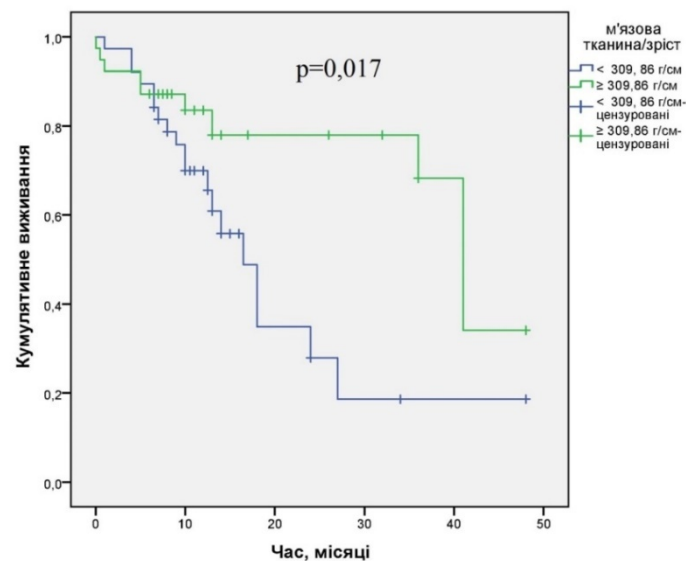


Рисунок 5.27. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту

В той же час, величина показника індексу жирової маси не впливала на прогноз відносно виживання та настання комбінованої критичної події в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ (рис. 5.28; 5.29).

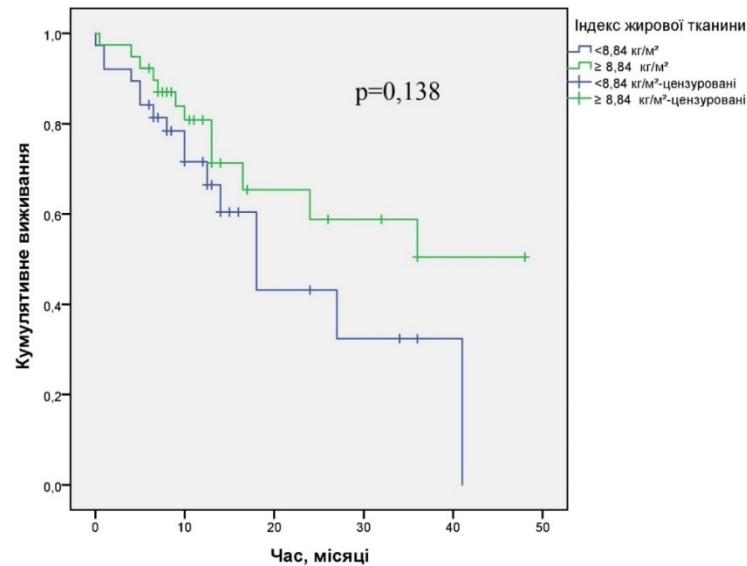


Рисунок 5.28. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від індексу жирової маси

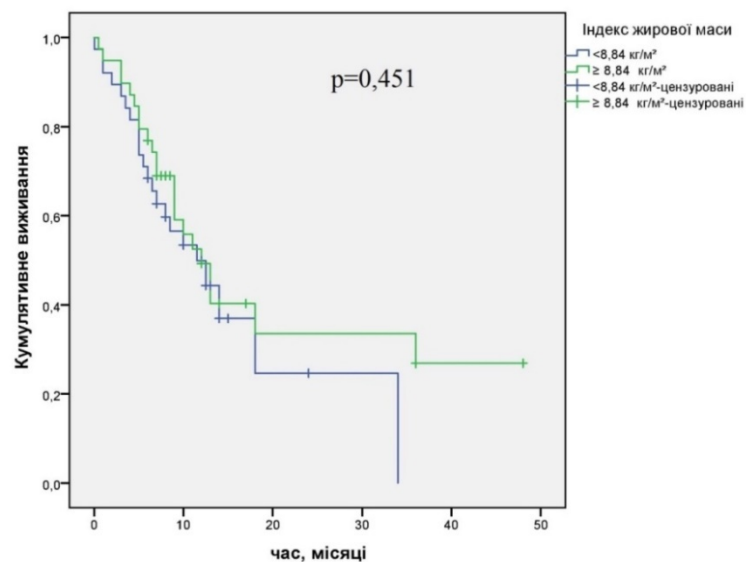


Рисунок 5.29. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від індексу жирової маси

Однак, у чоловіків ($n=63$) ми встановили достовірно більш високий ризик летального наслідку в групі осіб з нижчими значеннями індексу жирової тканини (рис. 5.30) і відсотка жирової маси тіла (рис. 5.31)

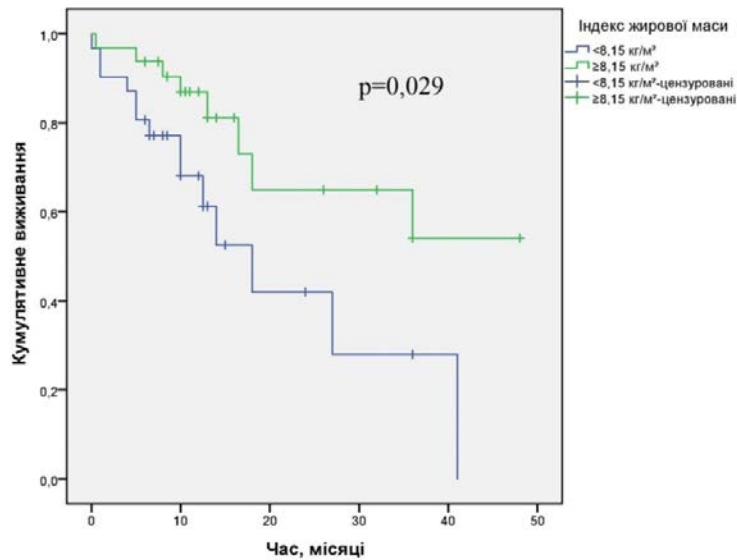


Рисунок 5.30. Криві виживання осіб чоловічої статі з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від індексу жирової маси (медіана – $8,15 \text{ кг/м}^2$).

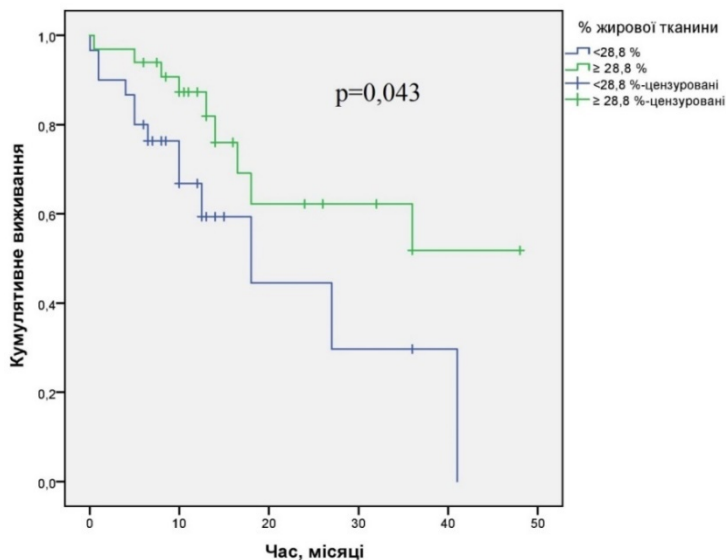


Рисунок 5.31. Криві виживання осіб чоловічої статі з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від відсотка жирової маси тіла (медіана – $28,8\%$)

При розподіленні пацієнтів відповідно до медіани мінеральної маси кісткової тканини (рис.5.32; 5.33), відсотка кісткової тканини (рис. 5.34; 5.35), показника співвідношення кісткової маси до зросту (рис. 5.36; 5.37) не виявлено їх інформативності щодо прогнозування виживання та настання комбінованої критичної події.

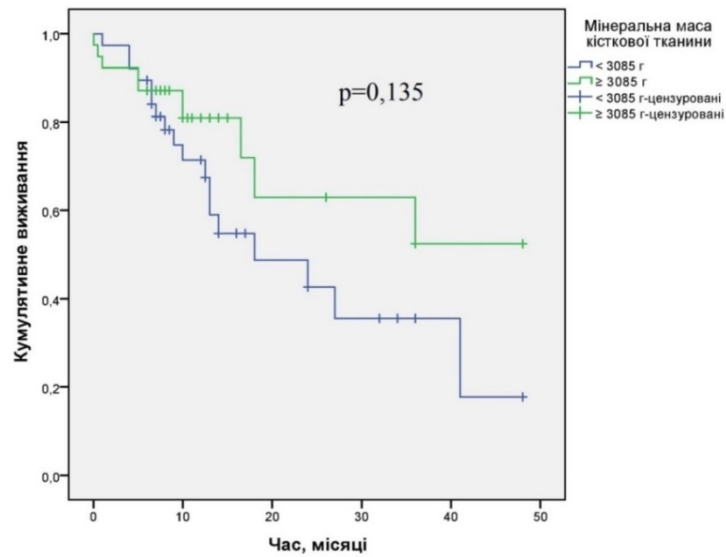


Рисунок 5.32. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від мінеральної маси кісткової тканини (медіана 3085 г).

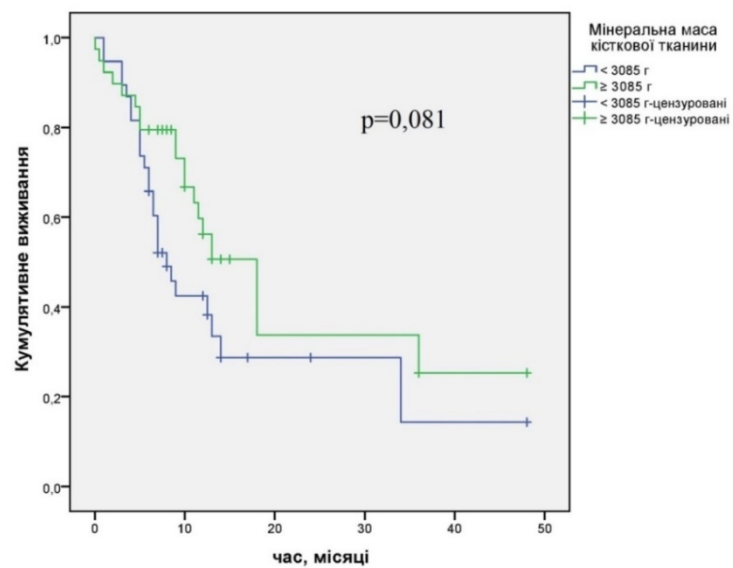


Рисунок 5.33. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від мінеральної маси кісткової тканини (медіана 3085 г).

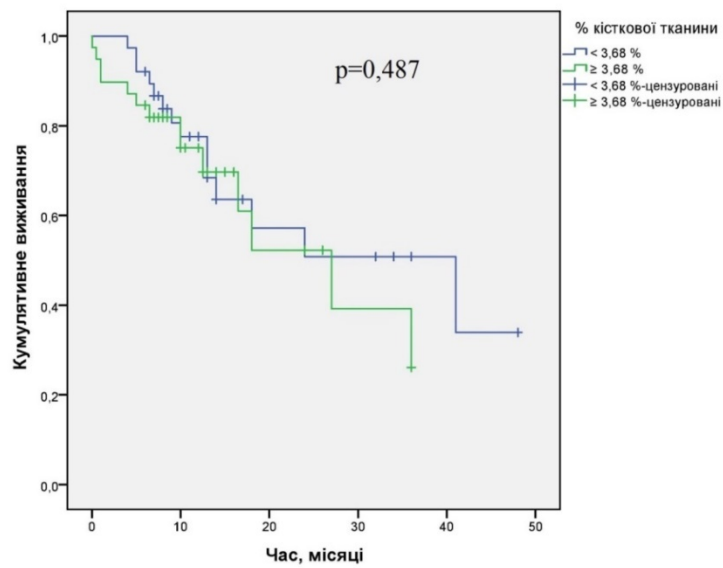


Рисунок 5.34. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від відсотка кісткової тканини (медіана – 3,68 %).

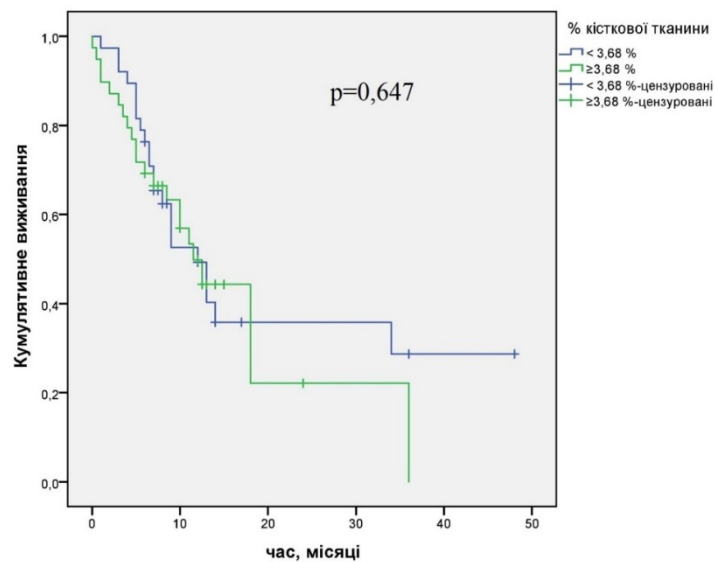


Рисунок 5.35. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від відсотка кісткової тканини (медіана – 3,68 %).

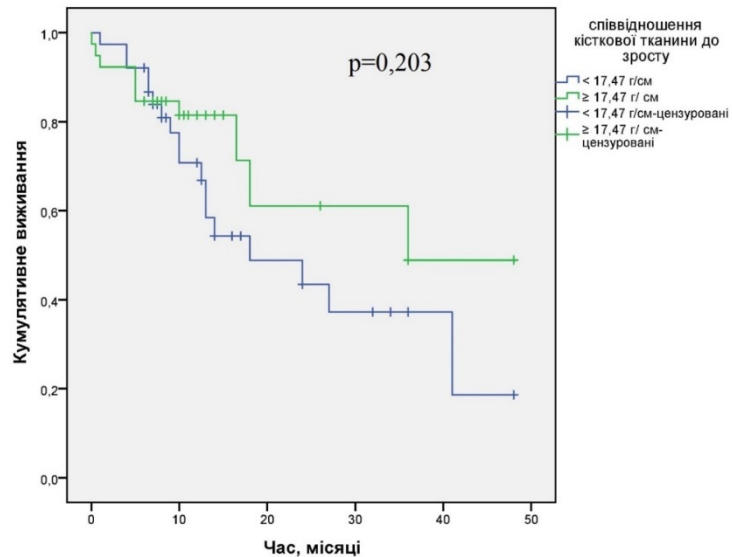


Рисунок 5.36. Криві виживання пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від співвідношення мінеральної маси кісткової тканини до зросту (медіана 17,47 г/см).

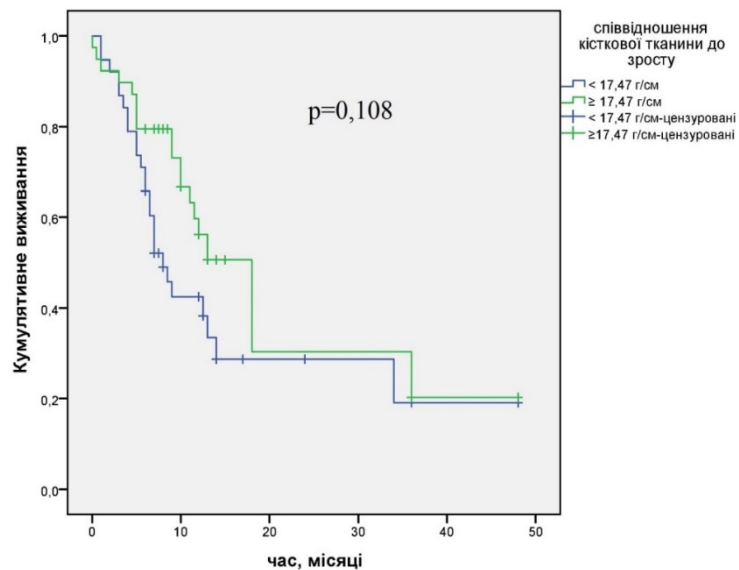


Рисунок 5.37. Криві настання комбінованої критичної події пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ залежно від співвідношення мінеральної маси кісткової тканини до зросту (медіана 17,47 г/см).

Висновки до розділу 5

Серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців зустрічається у 49,2 % випадків та асоційована з гіршим виживанням та більш частою госпіталізацією пацієнтів. Показники ІМТ,

окружності талії показали низьку прогностичну значимість щодо настання ККП; однак продемонстрували достатню інформативність щодо виживання. Показники товщини ШЖС над трицепсом та в паховій ділянці, % ЖМТ не показали достатньої інформативності щодо прогнозу довгострокового виживання вищевказаної категорії пацієнтів. З гіршим прогнозом як виживання, так і з настанням ККП асоціюються нижчі показники окружності плеча, стегна, товщини ШЖС над біцепсом та під лопаткою. З гіршим прогнозом виживання в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ асоціюються нижчі показники індексу м'язової маси кінцівок, співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту, а також у чоловіків – показники індексу жирової тканини та % жирової тканини. Показники кісткового компоненту тіла не мають інформативності щодо прогнозу довгострокового виживання та настання ККП в пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$.

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей:

1. 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(2) (133): с.31-34. DOI 10.32471/umj.1680-3051.133.162828
2. 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. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2019-3-34>.

Розділ 6

ПРЕДИКТОРИ ДОВГОСТРОКОВОГО КЛІНІЧНОГО ПРОГНОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

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

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. З метою пошуку предикторів виживання був використаний уніваріантний аналіз з використанням регресії Кокса з оцінкою відношення ризиків, 95% довірчого інтервалу і статистичної значущості. На наступному етапі нашої роботи статистично значущі предиктори виживання ($p < 0,05$) послідовно включалися в модель мультиваріантної регресії Кокса. З багатовимірної моделі виключалися чинники, які при парній кореляції давали високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,7$). Якість багатовимірної логістичної регресії визначалася на підставі методу часткової правдоподібності (partial likelihood). Для визначення міри статистичного зв'язку між двома змінними використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена для змінних, які не підкоряються закону Гаусса, і коефіцієнт Пірсона для змінних, які підкоряються закону нормального розподілу. Різниця вважалася статистично значущою при $p < 0.05$. Дата включення пацієнта в дослідження вважалася початком спостереження. Кінцева точка була комбінованою і визначалася як час до першої госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією ХСН або смерті. Максимальний період спостереження склав 48 місяців.

За період спостереження із 120 обстежуваних 61 пацієнт досяг комбінованої критичної точки (ККТ). Дана група пацієнтів не

продемонструвала статистично значущих відмінностей від групи, що її не досягла, за етіологічним фактором СН, наявністю цукрового діабету, фібриляції передсердь, структурою лікування (а саме - прийомом бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів і діуретиків). У той же час в групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III-IV ФК за NYHA ($p = 0,001$), з втратою маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців ($p = 0,000$), анемією ($p = 0,001$) (табл.6.1)[185].

Таблиця 6.1

Клінічна характеристика та структура фармакотерапії пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від досягнення ними ККТ

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ (n=61)		Пацієнти, що не досягли ККТ(n=59)		P*
	n	%	N	%	
Чоловіки	53	86,9	44	74,6	0,107
Ішемічна хвороба серця	56	91,8	48	81,4	0,112
Артеріальна гіпертензія	54	88,5	48	81,4	0,314
Дилатаційна кардіоміопатія	5	8,2	10	16,9	0,175
Перенесений інфаркт міокарда	30	49,2	19	32,2	0,066
Реваскуляризаційні процедури	18	29,5	9	15,3	0,081
Фібриляція передсердь	34	55,7	35	59,3	0,715
NYHA II ФК	14	23,0	32	54,2	0,001
NYHA III-IV ФК	47	77,0	27	45,8	0,001
Втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців	40	65,6	19	32,2	0,000
Анемія	19	31,1	4	6,8	0,001
Цукровий діабет	15	24,6	19	32,2	0,420

Продовження табл. 6.1

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ (n=61)		Пацієнти, що не досягли ККТ (n=59)		P*
	n	%	N	%	
Діуретик (и)	60	98,4	57	96,6	0,616
іАПФ або БРА II	38	62,3	45	76,3	0,116
БАБ	58	95,1	57	96,6	1,000
АМР	59	96,7	53	89,8	0,160
* Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.					

Пацієнти обох груп не розрізнялись за віком, тривалістю СН, ІХС та АГ, кількістю балів за анкетною якістю життя, індексом фізичної активності. Однак, у пацієнтів, що досягли ККТ, виявлено більш низькі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходи і число розгинань нижньої кінцівки в стандартизованій пробі, більша сума балів за шкалою DEFS) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Вік, показники стандартизованого анкетування та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШі залежно від величини втрати маси тіла за останні 6 місяців.

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ (n=61)	Пацієнти, що не досягли ККТ (n=59)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Вік	63 (55,5; 68,5)	62 (55; 68)	0,408 ^b
Тривалість СН, місяці	24 (12; 60)	24 (6; 36)	0,192
Тривалість ІХС, роки	6 (4; 10)	5 (2; 10)	0,268

Продовження табл. 6.2

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ (n=61)	Пацієнти, що не досягли ККТ (n=59)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Тривалість АГ, роки	15 (7,75; 20,3)	10 (5; 20)	0,192
Анкета MLHFQ, бали	53 (39; 65)	50 (40; 59)	0,144 ^b
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	19,95 (7,2; 27,33)	19,95 (13,45; 31,45)	0,113 ^b
Шкала депресії Бека, бали	4 (2; 6,5)	2 (1; 5)	0,019^b
Шкала DEFS, бали	17 (10,5; 27,5)	15 (9; 21)	0,034^a
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів	20 (12; 29)	22 (15; 32,5)	0,041^b
Дистанція 6-хв. ходи, метри	260 (202; 330)	300 (250; 367,5)	0,022^a
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$. a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS – Dutch Exertion Fatigue Scale			

В групі пацієнтів, що досягли ККТ, визначались більш низькі показники ІМТ ($p = 0,013$), окружностей плеча напруженої ($p = 0,001$) і напруженої руки ($p = 0,001$), стегна ($p = 0,015$), товщини ШЖС над біцепсом ($p = 0,047$), трицепсом ($p = 0,002$), і в паховій ділянці ($p = 0,005$), а також розрахований % жирової маси тіла ($p = 0,004$) (табл.6.3).

Таблиця 6.3

**Дані антропометричних вимірів у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ
залежно від досягнення ними ККТ**

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=61	Пацієнти, що не досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=59	P
Маса тіла, кг	80,0 (70,1; 92,5)	88 (77,5; 104)	0,017^a
ІМТ, кг/м ²	26,8 (23,4; 30,9)	31,1 (24,9; 33,6)	0,013^a
Площа поверхні тіла, м ²	1,95 (1,78; 2,1)	2,03 (1,88; 2,18)	0,047^a
Окружність плеча ненапруженої руки, см	29 (26,5; 31,8)	31,5 (28; 35)	0,001^a
Окружність плеча напруженої руки, см	31,0 (28,3; 34,0)	33,5 (30; 37)	0,001^a
Окружність талії, см	103 (95,5; 114,0)	110 (99; 119)	0,087 ^a
Окружність стегна, см	49 (46; 53)	52 (48,5; 58)	0,015^b
Товщина ШЖС над біцепсом, мм	4 (2; 6)	6 (3; 11)	0,047^b
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	10 (6,5; 14)	14 (8; 25)	0,002^b
Товщина ШЖС під лопаткою, мм	20 (12; 27,5)	23 (14; 34)	0,114 ^a
Товщина ШЖС в паховій ділянці, мм	16 (8; 24)	24 (13; 34)	0,005^b
% ЖМТ за формулою Durnin-Womersley	27,3 (20,7; 34,2)	30,8 (25; 38,1)	0,004^a
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні p>0,05. а Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок			

б Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні

ІМТ – індекс маси тіла; ШЖС – шкірно-жирова складка; ЖМТ – жирова маса тіла

Дані лабораторних досліджень свідчать про більш низькі рівні гемоглобіну ($p = 0,029$), відносного числа лімфоцитів ($p = 0,015$), загального холестерину ($p = 0,008$), альбуміну ($p = 0,026$), а також більш високі рівні інтерлейкіну 6 ($p = 0,050$) в групі пацієнтів, що досягли ККТ (табл.6.4).

Таблиця 6.4

Лабораторні показники у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від досягнення ними ККТ

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=61	Пацієнти, що не досягли ККТ Me(LQ;HQ) n=59	p
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,99 (4,38; 5,42)	5,04 (4,75; 5,43)	0,097 ^a
Гемоглобін, г/л	139 (123; 156)	145 (136; 157)	0,029^a
Гематокрит, л/л	0,42 (0,37; 0,48)	0,43 (0,40; 0,46)	0,697 ^b
Лейкоцити, $10^9/л$	7,6 (6,25; 8,8)	7,19 (6,2; 8,9)	0,631 ^b
Лімфоцити, %	24,2 (19,1; 29,6)	30,0 (24,2; 35,5)	0,015^a
Лімфоцити, $10^9/л$	1,75 (1,4; 2,38)	2,0 (1,6; 2,5)	0,052 ^b
Калій, ммоль/л	4,5 (4,3; 4,6)	4,54 (4,4; 4,8)	0,082 ^b
Натрій, ммоль/л	143 (141; 144)	142 (139; 144)	0,331 ^b
Сечова кислота, ммоль/л	490 (414; 578)	477 (396; 540)	0,358 ^b
Білірубін, ммоль/л	18 (14; 28)	19 (15; 25)	0,821 ^b
АЛТ	28 (20; 38)	25 (16; 35)	0,226 ^b
АСТ	29 (23; 35)	26 (22; 34)	0,298 ^b
Креатинін, ммоль/л	103 (86; 135,5)	114 (95; 131)	0,133 ^b
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	64 (46,5; 79)	55 (47; 65)	0,091 ^b
Холестерин, ммоль/л	3,9 (3,5; 4,5)	4,5 (3,7; 5,2)	0,008^a

Продовження табл. 6.4

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=61	Пацієнти, що не досягли ККТ Me(LQ;HQ) n=59	p
Тригліцериди, ммоль/л	0,97 (0,72; 1,36)	1,22 (0,9; 1,52)	0,056 ^b
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,33 (1,87; 2,85)	2,64 (2,14; 3,34)	0,018^b
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 (0,95; 1,34)	1,2 (1,0; 1,4)	0,303 ^a
Альбумін, г/л	37 (35; 39,5)	38 (35; 41)	0,026^a
СРП, мг/л	6,0 (2,5; 9,2)	4,15 (2,0; 8,0)	0,238 ^b
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,7; 6,2)	5,5 (4,8; 6,9)	0,405 ^b
ІІ – 6 пг/мл	4,76 (3,24; 17,99)	3,48 (1,79; 9,44)	0,050^b
Лептин, нг/мл	5,48 (1,4; 10,7)	4,76 (1,67; 20,1)	0,482 ^b
Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$. ^a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок ^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні АЛТ- аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; СРП – С-реактивний протеїн; ІІ – 6 – інтерлейкін -6.			

Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив в групі пацієнтів, які досягли ККТ, достовірно нижчі величини ФВ ЛШ ($p = 0,036$), співвідношення TAPSE / СТЛА ($p = 0,030$), більш високі індекси КДО ЛШ ($p = 0,005$) та КСО ЛШ ($p = 0,005$), більш високі показники СТЛА ($p = 0,030$). Також в даній групі пацієнтів виявлені більш низькі величини систолічного ($p = 0,01$) і діастолічного артеріального тиску ($p = 0,05$) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Показники гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця та
потікзалежна вазодилататорна відповідь у пацієнтів з ХСН і зниженою
ФВ ЛШ залежно від досягнення ними ККТ**

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=61	Пацієнти, що не досягли ККТ Me(LQ; HQ) n=59	P
ЧСС, уд/хв.	80 (70; 90)	80 (70; 90)	0,923 ^a
САТ, мм рт. ст.	110 (105; 120)	120 (110; 120)	0,001^b
ДАТ, мм рт.ст.	70 (70;80)	80 (70; 80)	0,005^b
ЛП, см	4,85 (4,48; 5,28)	4,75 (4,35; 5,1)	0,191 ^b
Об'єм ЛП, мл	125 (105;165)	115 (95; 136)	0,086 ^b
КДО ЛШ, мл	210 (177; 265)	198 (153; 250)	0,141 ^a
іКДО ЛШ, мл/м ²	112,3 (89,5; 143,2)	93,9 (77,4; 124,0)	0,005^a
КСО ЛШ, мл	160 (128; 201)	138 (105; 188)	0,101 ^a
іКСО ЛШ, мл/м ²	83,7 (66,5; 108,4)	68,7 (52,7; 92,2)	0,005^b
КДР ЛШ, см	6,6 (6,0; 7,2)	6,5 (5,7; 7,0)	0,114 ^a
КСР ЛШ, см	5,8 (5,3; 6,4)	5,7 (5,0; 6,3)	0,219 ^a
ФВ ЛШ, %	25,0 (21,3; 31,0)	29,0 (24,0; 34,0)	0,036^b
Тзс ЛШ, см	0,95 (0,8; 1,1)	1,00 (0,9; 1,1)	0,408 ^a
Т МШП, см	1,05 (0,93; 1,20)	1,15 (1,0; 1,25)	0,089 ^b
іММ ЛШ, г/м ²	143 (117,8; 174,5)	143,0 (122,0; 166,0)	0,875 ^a
ПП, см	5,15 (4,5; 5,9)	5,0 (4,4; 5,48)	0,348 ^a
ПШ, см	4,2 (3,44; 4,83)	4,2 (3,56; 4,79)	0,855 ^a
Стінка ПШ, см	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,52; 0,65)	0,852 ^a
TAPSE, мм	10 (8,35; 15,1)	13 (10,5; 17)	0,071 ^a
TAPSE/ СТЛА	0,18 (0,13;0,26)	0,26 (0,17; 0,37)	0,030^a
СТЛА, мм рт. ст.	60 (50; 65)	55 (45; 61,5)	0,030^b
сер.СТ ЛА, мм рт. ст.	45 (40; 50)	40 (36; 45)	0,350 ^b

Продовження табл. 6.5

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=61	Пацієнти, що не досягли ККТ Me(LQ; HQ) n=59	P
E/E'	16 (11,2; 20,8)	14,5 (10,8; 22,3)	0,552 ^a
ПЗВД, %	6,2 (3,7; 8,5)	6,67 (4,7; 9,3)	0,088 ^b

Примітка. Усі відмінності між групами статистично не достовірні $p > 0,05$.

^a Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок

^b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЛП – ліве передсердя; КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка; іКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму; КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка; іКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму; КДР – кінцево-діастолічний розмір; КСР – кінцево-систолічний розмір; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Тзс ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; Т МШП – товщина міжшлуночкової перетинки; іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ПП- праве передсердя; ПШ – правий шлуночок; TAPSE - систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; E/E' – відношення максимальної швидкості раннього наповнення шлуночка до пікової швидкості руху латеральної мітрального кільця в ту же частину серцевого циклу; СТЛА – тиск в легеневій артерії; сер.СТЛА – середній тиск в легеневій артерії.

Показник індексу м'язової маси кінцівок наближався до достовірної різниці ($p = 0,054$) в сторону менших його значень в групі пацієнтів, які досягли ККТ (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6

Маса та показники окремих тканинних компартментів у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від досягнення ними ККТ

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=44	Пацієнти, що не досягли ККТ Me (LQ; HQ) n=33	P
Маса жирової тканини, г	24737,9 (16951,9; 31740,1)	27066,1 (18367,4; 36259,6)	0,112 ^a
% жирової тканини	31,8 (22,7; 35,9)	29,2 (24,6; 37,6)	0,441 ^a
Маса жирової тканини/зріст, г/см	147,7 (92,4; 179,3)	154,7 (105,8; 213,2)	0,111 ^a
Індекс жирової тканини, кг/м ²	8,86 (5,38; 10,58)	8,84 (6,1; 11,8)	0,151 ^a
Нежирова маса м'яких тканин, г	53601,8 (47785,8; 60031,9)	57328,1 (48156,8; 63618,2)	0,245 ^a
Нежирова маса м'яких тканин/зріст, г/см	307,0 (283,3; 337,3)	332,8 (283,6; 356,4)	0,158 ^a
М'язова маса кінцівок, г	22339,5 (20044,9; 25677,7)	22912,1 (20065,2; 28103,8)	0,160 ^a
Індекс м'язової маси кінцівок, кг/м ²	7,39 (6,66; 8,11)	7,99 (6,92; 9,10)	0,054 ^a
Мінеральна маса кісткової тканини, г	2927,9 (2436,6; 3332,1)	3146,7 (2726,4; 3334,9)	0,119 ^a
Мінеральна маса кісткової тканини/зріст, г/см	17,0 (14,2; 18,7)	17,8 (16,1; 19,1)	0,060 ^a
Мінеральна щільність кісток, кг/м ²	1,342 (1,165; 1,421)	1,316 (1,274; 1,425)	0,262 ^b

При побудові регресійної моделі Кокса було проаналізовано 94 клініко-інструментальних параметра. В уніваріантній регресійній моделі предикторами досягнення ККТ виявились ФК за NYHA, втрата $\geq 6\%$ маси тіла за останні 6 місяців, систолічний і діастолічний артеріальний тиск, наявність у пацієнта інфаркту міокарда в анамнезі та стенокардії, анемія, число госпіталізацій за останній рік та параметри, що відображають функціональний стан пацієнта (дистанція 6-хвилинної ходи, число розгинань нижньої кінцівки). Ризик настання ККТ також був вищим при меншій сумі балів за анкету Університету Дюка, а також більшій сумі балів за опитувальником MLHFQ і за шкалою DEFS (табл.6.7).

Таблиця 6.7

Клінічні та функціональні предиктори досягнення ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців	1,195	0,276	18,690	1	3,304	1,922	5,680	0,000
САТ, мм рт ст	-0,027	0,012	4,696	1	0,974	0,951	0,997	0,030
ДАТ, мм рт ст	-0,048	0,017	8,587	1	0,953	0,922	0,984	0,003
Стенокардія	0,723	0,261	7,663	1	2,061	1,235	3,439	0,006
ФК за NYHA	0,842	0,209	16,198	1	2,322	1,540	3,499	0,000
Анемія	1,073	0,283	14,348	1	2,923	1,678	5,091	0,001
ІМ в анамнезі	0,761	0,260	8,571	1	2,139	1,286	3,560	0,003

Продовження табл. 6.7

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95 % довірчий інтервал		p
						НМ	ВМ	
Число госпіталізацій за останній рік	0,287	0,099	8,431	1	1,332	1,098	1,616	0,004
Результати тесту з 6- хвилинною ходою	-0,005	0,002	7,049	1	0,995	0,991	0,999	0,008
Результати тесту з розгинанням нижньої кінцівки	-0,048	0,020	5,956	1	0,953	0,917	0,991	0,015
Сума балів якості життя за анкетною MLHFQ	0,030	0,009	11,741	1	1,030	1,013	1,048	0,001
Сумма балів за анкетною університета Дюка	-0,027	0,011	6,259	1	0,973	0,953	0,994	0,012
Сумма балів за шкалою DEFS	0,032	0,013	6,205	1	1,032	1,007	1,058	0,013
Примітка. САТ-систолический артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск; ФК - функціональний клас; ІМ- інфаркт міокарда; MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS - Dutch Exertion Fatigue Scale								

При аналізі антропометричних показників було виявлено, що ризик розвитку ККТ достовірно вище при нижчих значеннях ІМТ, окружності

плеча напруженої та ненапруженої руки, стегна, товщини ШЖС над біцепсом і трицепсом, розрахункового % жирової маси тіла (табл.6.8).

Таблиця 6.8.

Антропометричні предиктори досягнення ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ

ЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95 % довірчий інтервал		P
						НМ	ВМ	
ІМТ, кг/м ²	-0,071	0,027	6,966	1	0,931	0,884	0,982	0,008
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,126	0,034	13,518	1	0,882	0,825	0,943	0,000
Окружність плеча напруженої руки	-0,121	0,031	15,406	1	0,886	0,834	0,941	0,000
Різниця між окружностями напруженої та ненапруженої руки	-0,230	0,107	4,627	1	0,795	0,645	0,980	0,031
Окружність стегна	-0,085	0,024	12,027	1	0,919	0,876	0,964	0,001
Товщина ШЖС над біцепсом	-0,060	0,029	4,416	1	0,942	0,890	0,996	0,036
Товщина ШЖС над трицепсом	-0,056	0,018	10,062	1	0,945	0,913	0,979	0,002
% ЖМТ за формулою	-0,031	0,014	4,687	1	0,970	0,943	0,997	0,030

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла; ШЖС – шкірно-жирова складка; ЖМТ – жирова маса тіла

При аналізі лабораторних показників встановлено, що предикторами досягнення ККТ є нижчі рівні еритроцитів, гемоглобіну, натрію, відносної кількості лімфоцитів, холестерину, а також вищі рівні сечової кислоти і СРП. Ехокардіографічними предикторами настання ККТ виявилися ФВ ЛШ, розмір лівого передсердя, показник TAPSE, а також його співвідношення до систолічного тиску в легеневій артерії, індекс кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку. Також ризик досягнення ККТ є більшим при більш низьких значеннях потік-залежної вазодилататорної відповіді (табл.6.9).

Таблиця 6.9.

Лабораторні та інструментальні предиктори досягнення ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

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

Продовження табл. 6.9

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95 % довірчий інтервал		P
						НМ	ВМ	
ФВ ЛЖ	-0,043	0,020	4,554	1	0,958	0,921	0,996	0,033
ІКДО ЛЖ	0,009	0,004	5,068	1	1,009	1,001	1,017	0,024
СТЛА	0,042	0,014	8,845	1	1,043	1,015	1,073	0,003
Примітка. СРП - С-реактивний протеїн; ПЗВД - потікзалежна вазодилатація; ЛП - ліве передсердя; TAPSE- систолічна екскурсія трикуспідального кільця; СТЛА - систолічний тиск в легеневій артерії; Тзс ЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка; ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка; ІКДО ЛШ - індекс кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка								

Також нами виявлені зворотні кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти в крові та показником ПЗВД ($r=-0,207$, $p=0,025$), між показником окружності плеча та інтерлейкіном-6 ($r=-0,246$, $p=0,019$), а СРП - з окружністю плеча ($r=-0,226$, $p=0,014$) та окружністю стегна ($r=-0,308$, $p=0,001$).

За даними покрокового мультиваріантного аналізу предикторами настання ККТ виявилися окружність плеча ненапруженої руки, рівень СРП в крові і показник потік-залежної вазодилататорної відповіді плечової артерії (табл.6.10).

Таблиця 6.10.

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

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

На наступному етапі нашої роботи було проведено аналіз тих же показників у 77 пацієнтів, доповнений параметрами денситометрії. Варто відзначити, що крім зазначених вище предикторів, на досягнення ККТ впливають показник E/E', індекс м'язової маси кінцівок, індекс жирової маси і співвідношення жирової маси до зросту (табл.6.11).

Таблиця 6.11.

Предиктори досягнення ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за результатами уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95% ДІ		P
						НМ	ВМ	
Вік	0,014	0,016	0,776	1	1,014	0,983	1,046	0,378

Продовження табл. 6.11

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95% ДІ		P
						НМ	ВМ	
Стать	-0,326	0,413	0,622	1	0,722	0,321	1,623	0,430
ІМТ, кг/м ²	-0,063	0,031	4,081	1	0,939	0,884	0,998	0,043
Маса тіла, кг	-0,018	0,009	4,036	1	0,982	0,964	1,000	0,045
САТ, мм рт.ст.	-0,018	0,015	1,547	1	0,982	0,954	1,010	0,214
ДАТ, мм рт ст	-0,035	0,019	3,455	1	0,966	0,931	1,002	0,063
ЧСС, уд/хв	-0,010	0,012	0,706	1	0,990	0,968	1,013	0,401
ІХС	0,750	0,525	2,040	1	2,116	0,757	5,921	0,153
Стенокардія	0,921	0,308	8,909	1	2,511	1,372	4,596	0,003
ІХС+АГ	0,576	0,440	1,719	1	1,780	0,752	4,214	0,190
АГ	0,482	0,440	1,204	1	1,620	0,684	3,834	0,272
ФП	-0,253	0,309	0,671	1	0,776	0,423	1,423	0,413
ДКМП	-0,638	0,525	1,477	1	0,528	0,189	1,479	0,224
ФК за NYHA	0,780	0,240	10,533	1	2,181	1,362	3,493	0,001
ЦД	0,047	0,418	0,012	1	1,048	0,462	2,376	0,911
Анемія	0,882	0,353	6,241	1	2,415	1,209	4,822	0,012
ІМ в анамнезі	0,875	0,306	8,168	1	2,399	1,316	4,370	0,004
Реваскуляризаційні процедури	0,302	0,325	0,862	1	1,352	0,715	2,557	0,353
Тривалість СН	0,001	0,004	0,140	1	1,001	0,994	1,009	0,708
Тривалість АГ	0,020	0,015	1,672	1	1,020	0,990	1,020	0,196
Тривалість ІХС	0,003	0,023	0,021	1	1,003	0,959	1,050	0,886
Тривалість ДКМП	-0,054	0,106	0,260	1	0,947	0,770	1,166	0,610
Тривалість ФП	0,036	0,060	0,364	1	1,037	0,922	1,165	0,546
Число госпіталізацій за останній рік	0,181	0,125	2,110	1	1,198	0,939	1,530	0,146

Продовження табл. 6.11

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95% ДІ		P
						НМ	ВМ	
Тест з 6-хв.ходою	-0,003	0,002	1,331	1	0,997	0,993	1,002	0,249
Тест з підняттям нижньої кінцівки	-0,052	0,024	4,735	1	0,949	0,906	0,995	0,030
Окружність плеча ненапруженої руки	-0,093	0,037	6,266	1	0,911	0,847	0,980	0,012
Окружність плеча напруженої руки	-0,095	0,034	7,987	1	0,909	0,851	0,971	0,005
Окружність талії	-0,019	0,012	2,224	1	0,982	0,958	1,006	0,136
Окружність стегна	-0,061	0,027	4,952	1	0,941	0,892	0,993	0,026
Товщина ШЖС над біцепсом	-0,047	0,030	2,447	1	0,954	0,899	1,012	0,118
Товщина ШЖС над трицепсом	-0,054	0,021	6,437	1	0,947	0,909	0,988	0,011
Товщина ШЖС під лопаткою	-0,014	0,014	1,007	1	0,986	0,959	1,014	0,316
Товщина ШЖС в паховій ділянці	-0,013	0,012	1,067	1	0,987	0,964	1,012	0,302
% ЖМТ за формулою	-0,025	0,019	1,728	1	0,976	0,940	1,012	0,189
Сума балів за анкетую MLHFQ	0,024	0,010	5,190	1	1,024	1,003	1,045	0,023
Сума балів за анкетую ун.Дюка	-0,019	0,012	2,680	1	0,981	0,959	1,004	0,102
Сума балів за шкалою депресії Бека	0,031	0,035	0,795	1	1,031	0,964	1,104	0,373

Продовження табл. 6.11

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95% ДІ		P
						НМ	ВМ	
Сума балів за анкетною DEFS	0,020	0,015	1,848	1	1,020	0,991	1,051	0,174
Еритроцити	-0,320	0,252	1,612	1	0,726	0,443	1,190	0,204
Гемоглобін	-0,011	0,009	1,493	1	0,989	0,971	1,007	0,222
Гематокрит	-4,509	2,653	2,888	1	0,011	0,001	1,997	0,089
Лейкоцити	0,147	0,065	5,128	1	1,158	1,020	1,316	0,024
Лімфоцити,%	-0,028	0,019	2,267	1	0,972	0,937	1,009	0,132
Лімфоцити,абсол.	-0,098	0,191	0,263	1	0,907	0,624	1,318	0,608
Калій	0,138	0,473	0,085	1	1,148	0,454	2,903	0,771
Натрій	-0,071	0,049	2,040	1	0,932	0,846	1,027	0,153
Сечова кислота	0,003	0,001	4,413	1	1,003	1,001	1,005	0,036
Креатинін	0,005	0,003	2,458	1	1,005	0,999	1,012	0,117
ШКФ	-0,005	0,009	0,264	1	0,995	0,977	1,014	0,607
Білірубін	0,005	0,006	0,642	1	1,005	0,993	1,016	0,423
АЛТ	0,007	0,009	0,578	1	1,007	0,989	1,026	0,447
АСТ	0,019	0,015	1,516	1	1,019	0,989	1,049	0,218
Холестерин	-0,207	0,148	1,949	1	0,813	0,608	1,087	0,163
Тригліцериди	0,101	0,320	0,099	1	1,106	0,591	2,070	0,753
ХС ЛПНГ	-0,299	0,150	3,983	1	0,742	0,553	0,995	0,046
ХС ЛПВГ	-0,424	0,681	0,387	1	0,655	0,172	2,487	0,534
Альбумін	0,002	0,034	0,004	1	1,002	0,937	1,072	0,952
СРП	0,048	0,033	2,052	1	1,049	0,983	1,120	0,152
Глюкоза	-0,016	0,096	0,029	1	0,984	0,816	1,187	0,865
Лептин	-0,011	0,011	1,116	1	0,989	0,968	1,010	0,291
Інтерлейкін-6	0,001	0,010	0,007	1	1,001	0,981	1,021	0,932
ПЗВД	-0,161	0,051	9,993	1	0,851	0,770	0,941	0,002

Продовження табл. 6.11

Показник (коваріата)	B	SE	Wald	d f	BP	95% ДІ		P
						НМ	ВМ	
ЛП	0,635	0,247	6,614	1	1,888	1,163	3,063	0,010
ПП	0,169	0,174	0,943	1	1,184	0,842	1,666	0,332
Об'єм ЛП	0,002	0,002	0,394	1	1,002	0,997	1,006	0,530
ППШ	0,130	0,201	0,415	1	1,138	0,768	1,688	0,519
Стінка ППШ	0,408	1,092	0,140	1	1,504	0,177	12,778	0,709
ТАРСЕ	-0,028	0,042	0,448	1	0,972	0,896	1,056	0,503
ТАРСЕ/СТЛА	-1,988	1,696	1,374	1	0,137	0,005	3,803	0,241
Тзс ЛПШ	-1,097	0,759	2,089	1	0,334	0,075	1,478	0,148
Т мшп	-0,821	0,708	1,346	1	0,440	0,110	1,761	0,246
ФВ ЛПШ	-0,048	0,025	3,811	1	0,953	0,908	1,000	0,051
КДО ЛПШ	0,001	0,002	0,292	1	1,001	0,997	1,006	0,589
іКДО ЛПШ	0,009	0,005	3,323	1	1,009	0,999	1,019	0,068
КСО ЛПШ	0,003	0,003	0,853	1	1,003	0,997	1,009	0,356
іКСО ЛПШ	0,001	0,001	1,031	1	1,001	0,999	1,004	0,310
КДР	0,225	0,202	1,246	1	1,252	0,844	1,859	0,264
КСР	0,290	0,210	1,908	1	1,336	0,886	2,016	0,167
Е/Е'	0,065	0,028	5,262	1	1,067	1,010	1,129	0,022
іММ ЛПШ	-0,003	0,005	0,495	1	0,997	0,987	1,006	0,482
СТЛА	0,034	0,016	4,378	1	1,035	1,002	1,069	0,036
Жирова тканина/зріст	-0,006	0,003	4,758	1	0,994	0,989	0,999	0,029
% жирової тканини	-0,031	0,020	2,360	1	0,970	0,933	1,008	0,124
Індекс жирової тканини	-0,092	0,046	4,057	1	0,912	0,834	0,998	0,044
Кісткова тканина/зріст	-0,073	0,053	1,953	1	0,929	0,838	1,030	0,162

Продовження табл. 6.11

Показник (коваріата)	В	SE	Wald	d f	BP	95% ДІ		Р
						НМ	ВМ	
Щільність кісткової тканини	-0,893	1,062	0,708	1	0,409	0,051	3,278	0,400
М'язова тканина/зріст	-0,005	0,003	2,072	1	0,995	0,989	1,002	0,150
Індекс м'язової тканини кінцівок	-0,280	0,124	5,117	1	0,756	0,593	0,963	0,024

Також нами були визначені прямі достовірні кореляційні зв'язки між показником індексу м'язової маси кінцівок та тривалістю дистанції 6-хвилинної ходи ($r=0,327$, $p=0,025$) і величиною індексу фізичної активності ($r=0,306$, $p=0,007$), а також асоціація з якістю їх життя за Міннесотським опитувальником ($r=-0,370$, $p=0,001$) та зворотній кореляційний зв'язок між індексом м'язової маси кінцівок та СРП ($r=-0,245$, $p=0,034$).

При мультиваріантному аналізі з урахуванням показників денситометрії незалежними предикторами настання ККТ виявилися розмір лівого передсердя, індекс м'язової маси кінцівок, показник потік-залежної вазодилататорної відповіді і наявність інфаркту міокарда в анамнезі (табл.6.12).

Таблиця 6.12.

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

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

6.2. Клінічний прогноз упродовж 12 місяців та його предиктори у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

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-місячньому спостереженні. Пошук граничних значень предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними (детальний опис наведений в розділі 2, підрозділ 2.4). Кінцева точка була комбінованою і визначалася як час до першої госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією ХСН або смерті. Період спостереження склав 12 місяців, середній час до настання комбінованої критичної точки (ККТ) - 8,67 місяців.

За період 12-місячного спостереження із 120 обстежуваних 50 пацієнтів досягли ККТ. Дана група пацієнтів не продемонструвала статистично значущих відмінностей від групи, що її не досягла, за віком, етіологічним фактором СН, наявністю цукрового діабету, фібриляції передсердь, тривалості СН, часткою пацієнтів, що приймали бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів і діуретики. Водночас, серед пацієнтів, що досягли ККТ, було менше осіб, що приймали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або сартани. Також в групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III-IV ФК за NYHA, з втратою маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, анемією та з перенесеним ІМ (таблиця 6.13)[186].

Таблиця 6.13.

**Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ
ЛШ залежно від досягнення ними комбінованої критичної точки
впродовж 12 місяців спостереження**

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ, n=50	Пацієнти, що не досягли ККТ, n=70	P
Вік, роки	62,5 (55,0; 68,0)	62,5 (55,8; 69,0)	0,854
Тривалість СН, місяці	24 (11; 51)	24 (7; 48)	0,985
ІХС, n=104 (86,7%)	47 (94,0%)	57 (81,4%)	0,058
ІХС в поєднанні з АГ, n=100 (83,3 %)	45 (90,0%)	55 (78,6%)	0,136
АГ, n=102 (85,0 %)	45 (90,0%)	57 (81,4%)	0,300
ДКМП, n=15 (12,5%)	3 (6,0%)	12 (17,1%)	0,094
ІМ в анамнезі, n=49 (40,8%)	26 (52,0%)	23 (32,9%)	0,040
ЦД, n=34 (28,3%)	15 (30,0%)	19 (27,1)	0,838
ФП, n=69 (57,5%)	28 (56,0%)	41 (58,6%)	0,852

Продовження табл. 6.13

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ, n=50	Пацієнти, що не досягли ККТ, n=70	P
Анемія, n = 23 (19,2%)	17 (34,0 %)	6 (8,6 %)	0,001
НУНА II, n=46 (38,3%)	10 (20,0%)	36 (51,4%)	0,001
НУНА III-IV, n=74 (61,7%)	40 (80,0%)	34 (48,6%)	0,001
БАБ, n=115 (95,8%)	47 (94,0%)	68 (97,1%)	0,648
іАПФ/сартани, n= 83 (69,2 %)	29 (58,0%)	54 (77,1%)	0,029
АМР, n= 112 (93,3%)	48 (96,0%)	64 (91,4%)	0,466
Діуретики, n= 117 (97,5%)	49 (98,0%)	68 (97,1%)	1,000
Втрата МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців, n= 59 (49,2 %)	36 (72,0%)	23 (32,9%)	0,000
Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ІМ – інфаркт міокарда; ЦД – цукровий діабет; ФП – фібриляція передсердь; БАБ – бета-адреноблокатори; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.			

В групі пацієнтів, що досягли ККТ, відзначалися більш низькі величини систолічного і діастолічного артеріального тиску, окружностей плеча напруженої і ненапруженої руки, стегна, товщини ШЖС над трицепсом, % ЖМТ. Дані лабораторних досліджень свідчать про більш низькі рівні гемоглобіну, загального холестерину, альбуміну, а також про більш високі рівні СРП в даній групі пацієнтів. Рівень інтерлейкіну 6 наближався до достовірної різниці в сторону більших його значень в групі

пацієнтів, що досягли ККТ . Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив в групі пацієнтів, які досягли ККТ, достовірно вищі значення розміру ЛП, нижчі значення співвідношення TAPSE/СТЛА, TAPSE , більш високі індекси КДО ЛШ та КСО ЛШ, більш високі показники СТЛА та нижчі значення потік-залежної вазодилататорної відповіді (таблиця 6.14).

Таблиця 6.14.

Показники інструментального, лабораторного обстеження та антропометричні параметри у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від досягнення ними комбінованої критичної точки впродовж 12 місяців спостереження.

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ, n=50	Пацієнти, що не досягли ККТ, n=70	P
САТ, мм рт. ст.	110 (104; 120)	120 (110; 120)	0,008
ДАТ, мм рт.ст.	70 (70; 80)	80 (70; 80)	0,002
ЛП, см	4,95 (4,48; 5,40)	4,75 (4,35; 5,00)	0,025
TAPSE	10 (8; 14)	13 (11; 17)	0,022
TAPSE/СТЛА	0,18 (0,13; 0,24)	0,27 (0,17; 0,38)	0,006
іКДО ЛШ	112,7 (90,1; 142,8)	95,8 (82,1; 125,3)	0,036
іКСО ЛШ	82,9 (67,7; 111,0)	71,8 (54,5; 99,0)	0,019
СТЛА	60 (50; 65)	55 (45; 63)	0,026
ПЗВД, %	5,71 (3,7; 7,43)	6,72 (5,01; 9,23)	0,016
Гемоглобін, г/л	139 (120; 156)	145 (136; 156)	0,046
Холестерин, ммоль/л	4,0 (3,5; 4,5)	4,4 (3,7; 5,1)	0,035
Альбумін, г/л	36 (35; 39)	38 (35; 41)	0,012
СРП, мг/л	6,0 (3,0; 9,3)	4,0 (2,0; 6,9)	0,024
Інтерлейкін-6, пг/мл	4,82 (3,34; 17,24)	3,51 (1,75; 9,46)	0,052
Окружність плеча ненапруженої руки, см	28,5 (26,4; 32,0)	31,0 (28,0; 34,0)	0,003

Продовження табл. 6.14

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ, n=50	Пацієнти, що не досягли ККТ, n=70	P
Окружність плеча напруженої руки, см	31,0 (27,8; 33,6)	33,3 (30,0; 36,6)	0,002
Окружність стегна, см	48 (46; 53)	52 (48; 57)	0,013
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	10 (6; 14)	13 (8; 22)	0,017
% ЖМТ	27,7 (19,8; 34,4)	29,7 (24,6; 36,8)	0,048
Примітки. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЛП – ліве передсердя; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії; ПЗВД – потікзалежна вазодилататорна відповідь; іКДО ЛШ – індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; іКСО ЛШ – індекс кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка; % ЖМТ – відсоток жирової маси тіла.			

Також у пацієнтів, що досягли ККТ, виявлено більш низькі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходи і число розгинань нижньої кінцівки в стандартизованій пробі, більша сума балів за шкалою DEFS), вони мали більші суму балів за Міннесотським опитувальником та шкалою депресії Бека, меншу суму балів за анкетною університету Дюка (таблиця 6.15).

Для з'ясування референтних значень клініко-інструментальних показників, асоційованих з ризиком настання комбінованої критичної точки, застосовувався кластерний аналіз. Результати кластерного аналізу представлені в таблиці 6.16.

Таблиця 6.15.

Показники стандартизованого анкетування та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від досягнення ними комбінованої критичної точки впродовж 12 місяців спостереження.

Показники	Пацієнти, що досягли ККТ, n=50	Пацієнти, що не досягли ККТ, n=70	P
Анкета MLHFQ, бали	57 (45; 66)	46 (36,8; 59)	0,004^b
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	14,3 (7,2; 25)	19 (13,5; 31,5)	0,011^b
Шкала депресії Бека, бали	4 (2; 6,3)	2 (1; 5)	0,014^b
Шкала DEFS, бали	20 (12; 28,3)	14 (9; 20,3)	0,006^a
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів	20 (12; 30)	21 (15;32)	0,043^b
Дистанція 6-хв ходи, м	250 (191,3; 330)	300 (260; 370)	0,008^a
а Розраховано з використанням Т - критерію для незалежних вибірок			
b Розраховано з використанням критерію Манна – Уїтні			
Примітка. MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; DEFS – Dutch Exertion Fatigue Scale.			

Таблиця 6.16

Предиктори досягнення ККТ у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВЛШ за результатами кластерного аналізу

Параметр	Граничне значення	a	b	c	d	χ^2	p	ВШ	НГ	ВГ
Втрата МТ за останні 6 місяців, %	>6,03	14	48	36	22	17,635	0,000	5,610	2,528	12,453

Продовження табл. 6.16

Параметр	Граничне значення	a	b	c	d	χ^2	p	ВШ	НГ	ВГ
Втрата МТ за останні 6 місяців, кг	>4,5	14	44	36	26	12,829	0,000	4,352	1,985	9,540
ІМТ, кг/м ²	≤31,225	39	39	11	31	5,425	0,020	0,355	0,156	0,805
Окружність плеча ненапруженої руки, см	≤32,5	45	43	5	27	10,758	0,001	0,177	0,062	0,502
Окружність плеча напруженої руки, см	≤35	46	45	4	25	10,759	0,001	0,157	0,050	0,486
Окружність стегна, см	≤50	32	26	18	44	7,383	0,007	0,332	0,156	0,706
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	≤24	48	55	2	15	5,923	0,015	0,153	0,033	0,702
Товщина ШЖС в паховій ділянці, мм	≤8,5	13	7	37	63	4,286	0,038	0,316	0,116	0,864
% ЖМТ за формулою Durnin-Womersley	≤16,7	9	3	41	67	4,667	0,031	0,204	0,052	0,797

Продовження табл. 6.16

Параметр	Граничне значення	a	b	c	d	χ^2	p	ВШ	НГ	ВГ
Індекс м'язової маси кінцівок, кг/м ²	≤8,96	34	30	2	11	4,759	0,029	0,160	0,033	0,782
СРП	>4,52	14	37	36	31	7,150	0,007	3,069	1,407	6,697
Холестерин	≤4,5	40	40	10	30	5,867	0,015	0,333	0,144	0,772
ПЗВД	≤9,09	44	51	4	19	5,277	0,022	0,244	0,070	0,772
TAPSE	≤11	16	12	8	32	8,390	0,004	0,188	0,064	0,551
TAPSE/СТЛА	≤0,27	21	25	3	19	5,351	0,021	0,188	0,049	0,724
Сума балів за MLHFQ	>61	27	60	23	10	13,166	0,000	5,111	2,141	12,204
Сума балів за анкетною ун. Дюка	≤8,575	15	5	35	65	9,387	0,002	0,179	0,060	0,535
Сума балів за шкалою DEFS	>22	27	58	23	11	11,404	0,001	4,492	1,917	10,523
Результати тесту з 6 хв. ходьбою, м	≤255	18	12	16	39	6,493	0,011	0,274	0,107	0,696
Результати тесту на витривалість 4-голового м'язу стегна	≤12	13	4	21	47	9,954	0,002	0,137	0,040	0,472

За даними проведеного аналізу найбільш інформативними предикторами настання критичної комбінованої події виявилися відсоток втрати МТ за останні 6 місяців ($\chi^2 = 17,635$), сума балів за Міннесотським опитувальником ($\chi^2 = 13,166$), кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців ($\chi^2 = 12,829$), сума балів за шкалою DEFS ($\chi^2 = 11,404$), окружність плеча напруженої ($\chi^2 = 10,759$) та ненапруженої руки ($\chi^2 = 10,758$), результати тесту на витривалість 4-голового м'язу стегна ($\chi^2 = 9,954$), сума балів за анкетною університету Дюка ($\chi^2 = 9,387$), показник TAPSE ($\chi^2 = 8,390$), окружність стегна ($\chi^2 = 7,383$). Менш інформативними, але статистично достовірними, виявилися такі показники, як рівень СРП ($\chi^2 = 7,150$), результати тесту з 6-хвилинною ходьбою ($\chi^2 = 6,493$), товщина ШЖС над трицепсом ($\chi^2 = 5,923$), рівень загального холестерину ($\chi^2 = 5,867$), ІМТ ($\chi^2 = 5,425$), TAPSE/СТЛА ($\chi^2 = 5,351$), ПЗВД ($\chi^2 = 5,277$), індекс м'язової маси кінцівок ($\chi^2 = 4,759$), % ЖМТ за формулою Durnin-Womersley ($\chi^2 = 4,667$), товщина ШЖС в паховій ділянці ($\chi^2 = 4,286$).

З метою оцінки кумулятивного виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛПШ виконаний аналіз методом Каплана-Майєра з побудовою кривих, що продемонстрував достовірне зменшення часу до настання комбінованої критичної події при втраті маси тіла $>6,03$ % за останні 6 місяців (рис.6.1).

В результаті кластерного аналізу було визначено 2 групи пацієнтів з ХСН за кількістю втрачених кілограмів за останні 6 місяців, в яких істотно відрізнялась 12-місячна виживаність. Відмінності в 12-місячній кумулятивній виживаності, оціненої за пороговим значенням кількості втрачених кілограмів за попередні 6 місяців, у виявлених групах були статистично достовірними за логранговим критерієм ($p < 0,001$) на користь гіршої виживаності в групі з втратою $>4,5$ кг (рис.6.2).

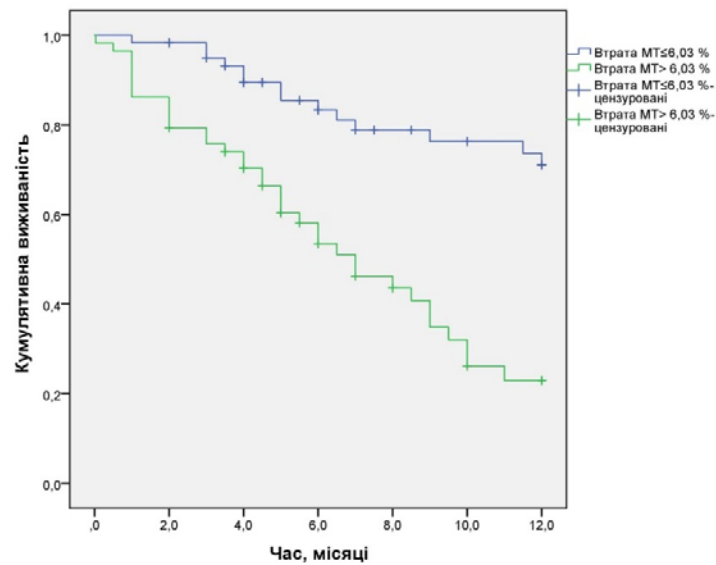


Рисунок 6.1. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від відсотка втрати МТ за останні 6 місяців (логранговий тест: $p < 0,001$).

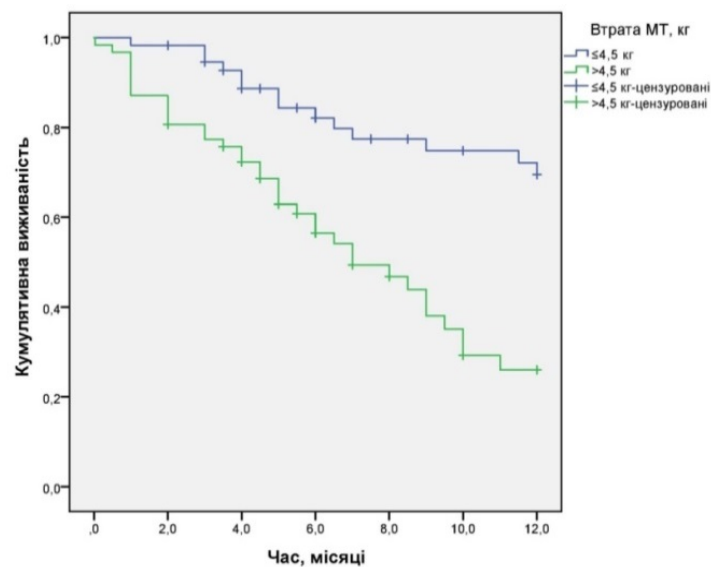


Рисунок 6.2. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від кількості втрачених кілограм за останні 6 місяців (логранговий тест: $p < 0,001$)

Аналіз виживаності досліджуваних пацієнтів з ХСН показав, що гірші клінічні наслідки даного синдрому виявляються у пацієнтів зі значеннями окружностей плеча ненапруженої $\leq 32,5$ см та напруженої руки ≤ 35 см,

стегна ≤ 50 см, товщини ШЖС над трицепсом ≤ 24 мм та в паховій ділянці $\leq 8,5$ см (рис.6.3; 6.4; 6.5; 6.6; 6.7).

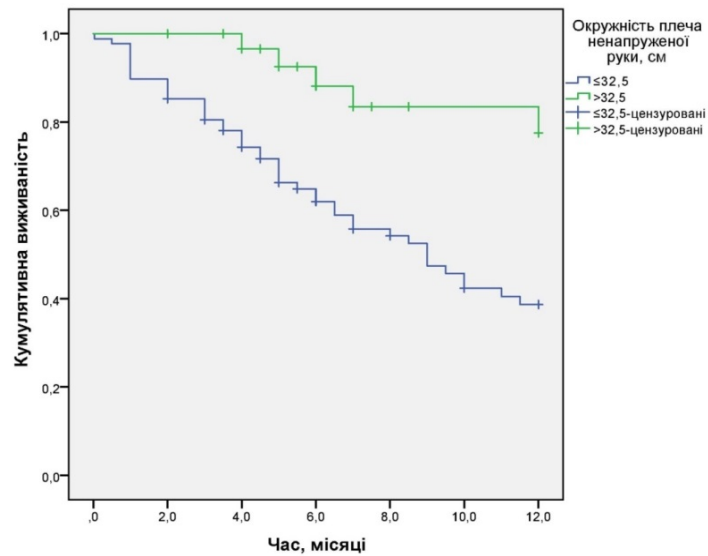


Рисунок 6.3. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності плеча ненапруженої руки (логранговий тест: $p=0,001$)

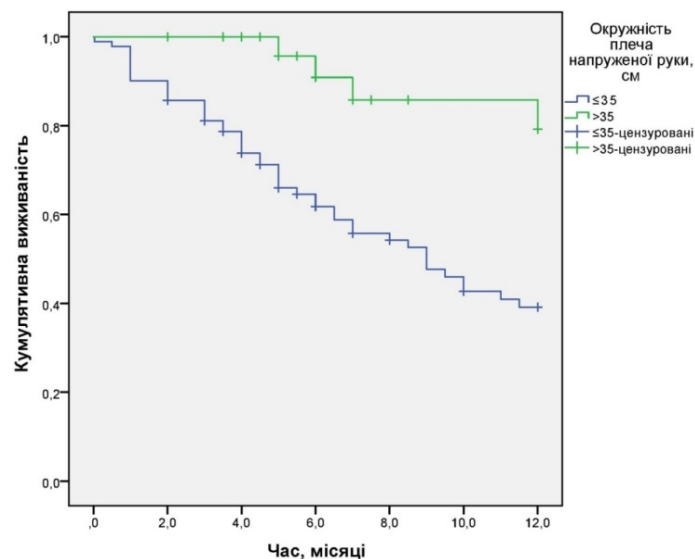


Рисунок 6.4. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності плеча напруженої руки (логранговий тест: $p=0,001$)

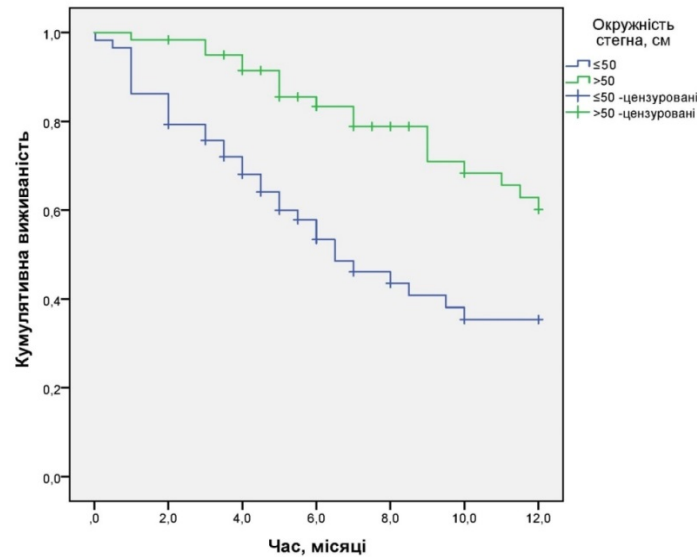


Рисунок 6.5. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності стегна (логранговий тест: $p=0,001$)

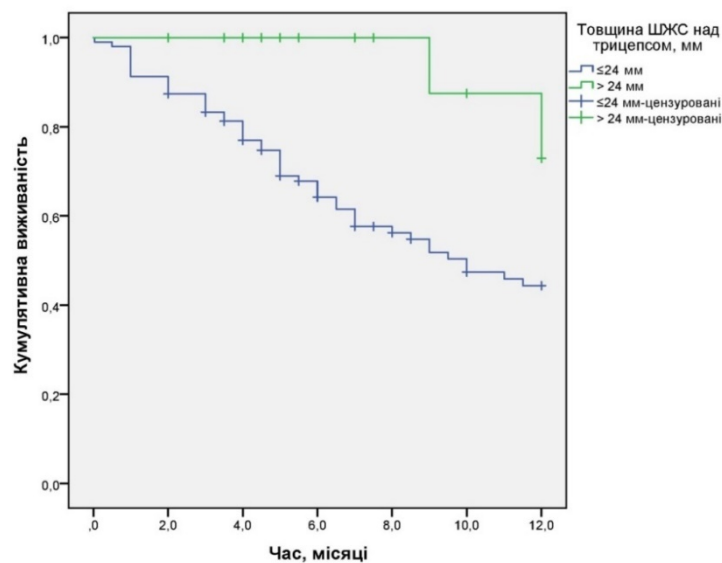


Рисунок 6.6. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення товщини ШЖС над трицепсом (логранговий тест: $p=0,019$)

Кращий клінічний прогноз стосовно настання ККТ мали пацієнти з більшими значеннями ІМТ. Середній час до настання ККТ в групі пацієнтів з $\text{ІМТ} > 31,23 \text{ кг/м}^2$ становив 10,02 місяців, а в групі пацієнтів з $\text{ІМТ} \leq 31,23 \text{ кг/м}^2$ - 7,98 місяців. Відмінність між кривими виживаності Каплана-Мейєра за логранговим критерієм статистично вірогідна - $p=0,018$ (рис. 6.8).

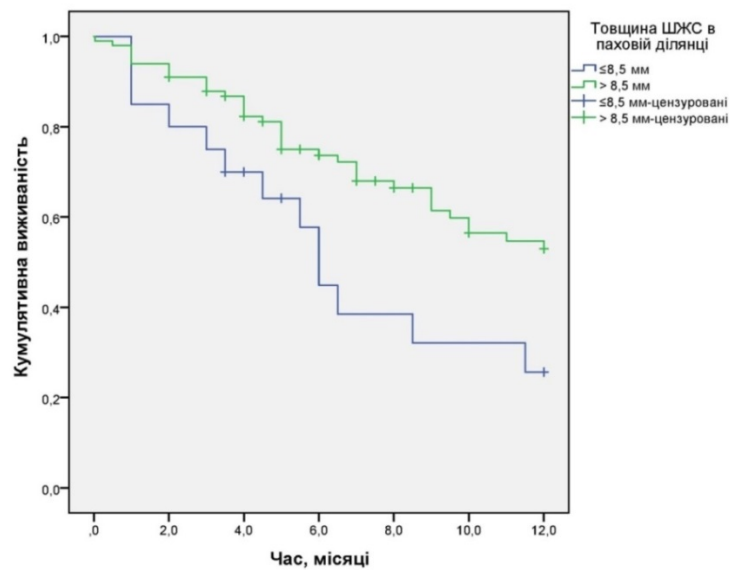


Рисунок 6.7. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення товщини ШЖС в паховій ділянці (логранговий тест: $p=0,015$)

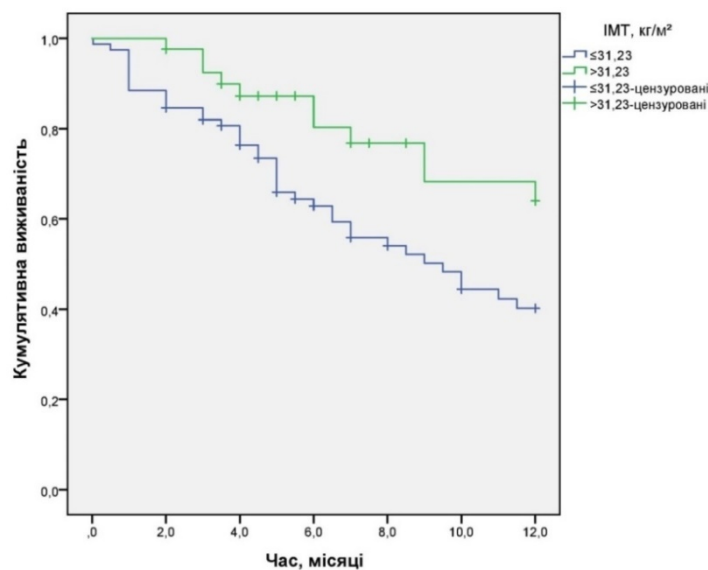


Рисунок 6.8. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення ІМТ (логранговий тест: $p=0,018$).

Також шанси кращого клінічного прогнозу мали пацієнти з більшими значеннями % ЖМТ (рис.6.9).

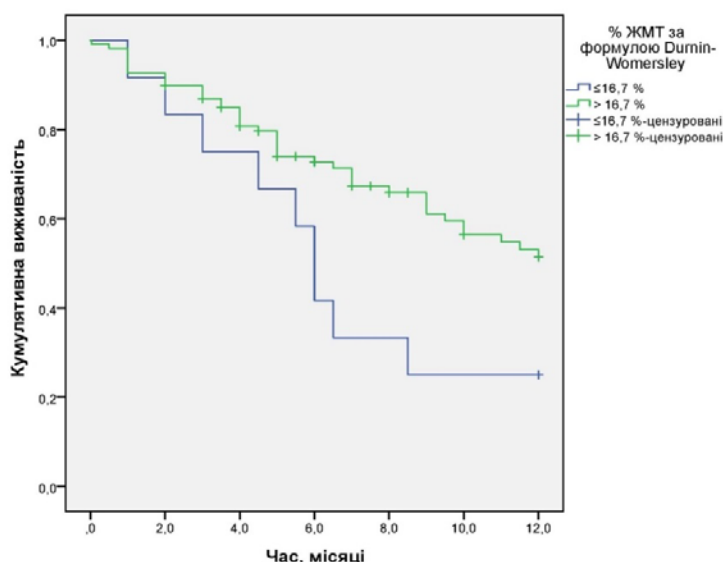


Рисунок 6.9. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення % ЖМТ (логранговий тест: $p=0,032$)

Висновки до розділу 6

За даними уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса клінічними предикторами настання ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ виявилися втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, ФК за NYHA, наявність анемії, стенокардії, інфаркт міокарда в анамнезі, число госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску. Ризик настання ККТ пов'язаний з більш низьким ІМТ і розрахованим відсотком жирової маси тіла, меншими окружностями плеча, стегна, показниками товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, меншими показниками індексів м'язової маси кінцівок і жирової маси, а також співвідношенням жирової маси до зросту. Ризик настання ККТ асоційований з більш низькими показниками гемоглобіну, еритроцитів, відносної кількості лімфоцитів, холестерину, натрію, і більш високими рівнями СРП і сечової кислоти. Ризик настання ККТ також є вищим при більших розмірах лівого передсердя, показниках іКДО ЛШ і СТЛА, менших показниках ФВ ЛШ, TAPSE і співвідношенні TAPSE до СТЛА. Предикторами настання ККТ є

показник ПЗВД, результати тесту з 6-хвилинною ходьбою і з розгинанням нижньої кінцівки, суми балів за анкетами MLHFQ, університету Дюка і DEFS. За даними мультиваріантного регресійного аналізу за методом Кокса предикторами досягнення ККТ пацієнтами з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, потік-залежної вазодилататорної відповіді, більш високі рівні СРП, розміри лівого передсердя.

Отже, частота настання комбінованої критичної події у пацієнтів із ХСН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ впродовж 12 місяців складає 41,7 %. За результатами кластерного аналізу інформативними предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з ХСН протягом 12 місяців є кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців $>4,5$ кг, втрата МТ $> 6,03\%$ за останні 6 місяців, показники окружності плеча ненапруженої руки $\leq 32,5$ см, напруженої руки ≤ 35 см, стегна ≤ 50 см, товщини ШЖС над трицепсом ≤ 24 мм та в паховій ділянці $\leq 8,5$ мм, $\% ЖМТ \leq 16,7\%$, індекс м'язової маси кінцівок $\leq 8,96$ кг/м², ІМТ $\leq 31,2$ кг/м², рівень СРП $>4,52$ мг/л, холестерину крові $\leq 4,5$ ммоль/л, ПЗВД $\leq 9,09\%$, показники TAPSE ≤ 11 мм та співвідношення TAPSE до СТЛА $\leq 0,27$, сума балів за Міннесотським опитувальником >61 бала, за шкалою DEFS >22 балів, за анкетой університету Дюка $\leq 8,575$, результат тесту з 6-хвилинною ходьбою ≤ 255 м та з розгинанням нижньої кінцівки ≤ 22 . Результати вимірювання антропометричних показників, що відображають стан нутритивного статусу пацієнтів з ХСН, мають перевагу перед результатами денситометричного визначення тканинних складових тіла у стратифікації їх довготермінового клінічного ризику. Отримані дані можуть бути використані з метою формування груп активного диспансерного спостереження пацієнтів з ХСН та ФВЛШ $\leq 35\%$.

Результати досліджень, які викладені в даному розділі надані у наступних публікаціях:

1. 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. <https://doi.org/10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.3342>
2. 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. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.6.5364>.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є серйозною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з її дедалі зростаючою поширеністю, високою смертністю та значними витратами на охорону здоров'я. Поширеність ХСН зростає з віком, її частота подвоюється приблизно кожні 10 років у чоловіків та кожні 7 років у жінок після 55 років; очікується, що число хворих людей буде зростати зі збільшенням загальної тривалості життя [187]. Пацієнти із ХСН характеризуються тяжким перебігом хвороби, значною кількістю госпіталізацій і, навіть на тлі адекватної терапії, неухильним прогресуванням захворювання. Сучасні погляди дозволяють розглядати ХСН як системну патологію. Встановлено, що патологічні зміни стосуються не тільки серцево-судинної системи, але й ниркової, нейроендокринної, імунної, опорно-рухової, гематологічної та шлунково-кишкової систем, а також нутритивного статусу. Втрата маси тіла (МТ) та розвиток кахексії при тривалому перебігу серцевої недостатності нині розглядається як серйозне ускладнення ХСН, що асоційоване з прогресуванням клінічної симптоматики та спостерігається, за різними даними, у 10–42 % випадків ХСН [8, 188, 189]. Відомо, що серцева кахексія є фактором зниження виживаності при ХСН незалежно від інших основних характеристик, таких як вік, функціональний клас, фракція викиду і фізична спроможність [66]. Наразі проблемі втрати МТ у пацієнтів з ХСН приділяється недостатньо уваги через переважання в популяції хворих з нормальним та підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), при якому втрата МТ лишається клінічно малопомітною. Згідно зі статистичними оцінками, поширеність ненавмисної втрати маси, яка визначається як втрата 6% або більше маси тіла протягом 6-12 місяців [13], коливається від 12 до 16% у стабільних амбулаторних хворих із серцевою недостатністю (СН) [66], до 50% у пацієнтів з тяжкою СН [190]. Встановлено, що рівень смертності пацієнтів з серцевою недостатністю і прогресуючою втратою МТ може

сягати 50% впродовж 18 місяців [191]. Втрата МТ у пацієнтів з ХСН сполучена зі скаргами на слабкість, підвищену втомлюваність та зниження працездатності, погіршенням якості життя [145] та негативним чином впливає на довготривалий прогноз виживаності та госпіталізованості у зв'язку з клінічною декомпенсацією [134]. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі втрати МТ у пацієнтів з ХСН вивчені недостатньо. Бракує досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення у даних пацієнтів клінічних факторів, асоційованих з втратою МТ, а також присвячених аналізу залежності параметрів, що характеризують нутритивний стан пацієнта, масу та співвідношення окремих тканин тіла (м'язова, жирова та кісткова) з одного боку, та показників довготривалого клінічного прогнозу – з іншого.

Враховуючи вищенаведене, *метою* роботи було 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 вирішувалися наступні *завдання*:

1. Оцінити частоту випадків втрати МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців серед пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ ≤ 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 ≤ 35 %.

5. Визначити прогностичне значення втрати МТ та його тканинних складових, а також антропометричних показників 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.

Обстежено 120 пацієнтів з ХСН II-IV ФК за НУНА 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)), що спостерігались у відділі серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска». 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). Відсоток пацієнтів, що перенесли ІМ в анамнезі дорівнював 40,8%. Супутню ФП мали 57,5 % пацієнтів, 28,3 % мали цукровий діабет II типу, у 19,2 % виявлена анемія. 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. 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. Всі вищезазначені обстеження проводилися в еуволемічному стані пацієнтів. Лікування пацієнтів здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів, що включало призначення інгібіторів АПФ або сартанів, β -адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів а також діуретиків. Критерієм розподілу пацієнтів за групами була ненавмисна втрата маси тіла $\geq 6\%$ від загальної маси тіла за останні 6 місяців згідно визначення кахексії за Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування ХСН [13]. Відомості щодо динаміки МТ за зазначений період отримували з анамнестичних даних та даних медичної документації пацієнтів.

На першому етапі роботи (розділ 3) була визначена поширеність феномену втрати МТ у загальній групі пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, включених у дане дослідження. Серед наших пацієнтів цей феномен спостерігався у 59 (49,2%) пацієнтів. Далі нами оцінювалися відмінності між групою пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ та групою без зазначеної ознаки за клініко-демографічними показниками та структурою фармакотерапії. Виявлено, що зазначені групи не мали статистично значущих відмінностей за статевим розподілом, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), фібриляції передсердь (ФП),

цукрового діабету (ЦД), ниркової дисфункції, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), частотою перенесеного інфаркта міокарда (ІМ) та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. В той же час, серед пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців на відміну від пацієнтів без зазначеної ознаки виявилася достовірно більшою частка пацієнтів III-IV ФК за NYHA та більша частка осіб з анемією.

За деякими даними клас серцевої недостатності за NYHA є одним з предикторів зниження маси тіла [192]. Припускається, що вищий клас серцевої недостатності за NYHA позитивно корелює із захворюваністю і смертністю пацієнтів з ХСН, оскільки, зокрема, рівень анаболічних гормонів зменшується зі збільшенням класу NYHA [193]. Janikowska і співавт. виявили зворотну залежність між класом за NYHA та рівнями таких гормонів анаболічної дії як дегідроепіандростерону, загального та вільного тестостерону ($p < 0,01$), зниження кожного з яких, у свою чергу, розглядається як самостійний негативний прогностичний фактор при ХСН та втрати МТ [193]. Також у дослідженні Агаїґо JP було виявлено пряму залежність між прогресуючою втратою маси тіла у пацієнтів з ХСН та величиною класу за NYHA ($p < 0,001$) [188]. Відомо, що анемія є важливим коморбідним станом при ХСН, її поширеність сягає 55% у пацієнтів з ХСН [195], а її наявність сполучена зі зниженою толерантністю до фізичних навантажень та гіршою якістю життя [195].

Варто зазначити, що 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. Також виявлено, що пацієнти обох груп не відрізнялися за тривалістю серцевої недостатності, ІХС та АГ. У даному контексті варто навести дані Anker et al., які продемонстрували, що в 34% пацієнтів з серцевою недостатністю, які

попри оптимальне амбулаторне стандартне лікування, мали прогресуючу втрату МТ протягом 48-місячного періоду спостереження [66].

При порівнянні груп пацієнтів за віком, показниками стандартизованого анкетування та толерантності до фізичного навантаження, виявлено, що 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 ходи ($p=0,006$). Наявність симптомів депресії у пацієнтів з ХСН розглядається не тільки як чинник зниження фізичної, психологічної та соціальної активності, але як і предиктор ненавмисної втрати МТ та незалежний прогностичний фактор смертності [196]. Отже, вищенаведені дані дозволяють розглядати пацієнтів в втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців як клінічно більш тяжких. Це підтверджується виявленими статистично значущими кореляційними зв'язками між кількістю втрачених кілограмів та балами за анкетною MLHFQ ($r=0,544$, $p=0,001$), університета Дюка ($r=-0,465$, $p=0,001$), шкалою DEFS ($r=0,398$, $p=0,001$) та депресії Бека ($r=0,306$, $p=0,001$). Оскільки, з втратою МТ у пацієнтів з ХСН тісно сполучене зниження їх функціональної здатності, очікуваним є виявлений в них гірший стан якості їх життя. Показано, що майже половина пацієнтів з СН мають симптоми слабкості, які не демонструють чіткої залежності від віку та класу NYHA [197].

В групах з втратою МТ $\geq 6\%$ та без такої ознаки нами не виявлено достовірних відмінностей за частотою серцевих скорочень, рівнем систолічного артеріального тиску, більшістю показників структурно-функціонального стану лівого шлуночка (табл.3.3, розділ 3). Ці результати збігаються з даними, отриманими в попередньо проведених дослідженнях, які свідчать про те, що прогресуюча втрата МТ при ХСН не була пов'язана зі структурними змінами лівого шлуночка, які оцінювались за допомогою ехокардіографії [198] або магнітно-резонансної томографії [199]. Відсутність

залежності вираженості втрати МТ від показників системної гемодинаміки та маркерів дисфункції й ремоделювання лівого шлуночка (ФВ ЛШ, ІКДО ЛШ) може свідчити на користь провідної ролі системних патофізіологічних механізмів, залучених у процес втрати маси тіла.

Водночас, у нашому дослідженні в групі пацієнтів з наявним кахектичним процесом виявилися більшими розміри правого передсердя та шлуночка, рівень тиску в легеневій артерії, показник E/E'; показник TAPSE, який опосередковано вказує на порушення систолічної функції правого шлуночка, в цій групі був достовірно нижчим. Зв'язок прогресуючої втрати МТ з порушенням функції правого шлуночка був виявлений у дослідженні V. Melenovsky et al. [126], в якому взяли участь 408 пацієнтів. Причинно-наслідкові зв'язки між кахектичним процесом і порушенням функції правого шлуночка вивчались в декількох дослідженнях [200, 201]. Існує гіпотеза, що тривала дисфункція правого шлуночка призводить до хронічного системного венозного застою, в тому числі у печінці (з чим можуть бути пов'язані підвищені рівні білірубіну та зниження її холестеринутворюючої здатності), а також у венах кишечника, що, у свою чергу, є причиною анорексії та підвищення проникності ендотоксинів – ліпополісахаридів (ЛПС) клітинних стінок грамнегативних бактерій кишечника у системний кровотік через слизову оболонку останнього; ЛПС, як відомо, виступають одним з індукторів системного запалення [202]. Так, циркулюючі ендотоксини взаємодіють з CD 14 рецепторами імунокомпетентних клітин, що стимулює синтез ними прозапальних цитокінів [203], які здатні чинити апоптоз тканин-мішеней (скелетні м'язи, жирова тканина, міокард, лімфоцити). Роль прозапальних цитокінів, таких як туморнекротичний фактор- α , IL 6, IL 1, у прогресуванні кахектичного процесу, є доведеною [204].

Важливим видається виявлений нами факт зв'язку ендотеліальної дисфункції з втратою МТ у пацієнтів з ХСН. Гірший стан ендотелійзалежної вазодилататорної відповіді у пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$, найбільш ймовірно, відображає більш тяжкий у цілому функціональний стан пацієнтів

(клас за NYHA). Відомо, що тяжкість клініко-функціонального стану останніх прямо корелює з вираженістю активації нейрогуморальних факторів, серед яких прозапальні цитокіни, ангіотензин II, альдостерон. Кожен з останніх пригнічує функцію ендотелію при ХСН [205]. Потенційна роль ендотеліальної дисфункції у погіршенні перфузії тканин при ХСН, зокрема, скелетних м'язів, продемонстрована раніше [206]. Виявлені у наших хворих з втратою МТ $\geq 6\%$ більш високі значення систолічного тиску в легеневій артерії (за співставного стану систолічної функції лівого шлуночка в обох групах) можна пояснити гіршим станом ендотеліальної функції, яка носить системний характер та, як відомо, грає значну роль в регуляції судинного тону.

При аналізі лабораторних показників, виявлено, що групи пацієнтів не відрізнялись за основними показниками загального аналізу крові, окрім рівнів гемоглобіну та гематокриту, які виявилися статистично достовірно меншими в групі пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$. Натомість, пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ мали достовірно вищі рівні С-реактивного протеїну ($p < 0,001$), інтерлейкіну-6 ($p = 0,005$), сечової кислоти ($p = 0,004$), білірубіну ($p = 0,009$), АСТ ($p = 0,002$). Рівні холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької густини, лептину, альбуміну та натрію були нижчими в групі пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$. Відомо, що сечова кислота є біомаркером оксидантного стресу [207], а інтерлейкін-6 та СРП - системної імунізапальної відповіді [115], які розглядаються як важливі патофізіологічні компоненти прогресування ХСН. Виявлену нами різницю у рівнях лептину можна б було пояснити меншою кількістю жирової тканини у групі пацієнтів з втратою МТ, оскільки лептин секретується виключно адипоцитами пропорційно масі жирової тканини [208]. Однак проведений додатковий аналіз рівнів лептину при співставленні груп за кількістю жирової маси продемонстрував збереження нижчих рівнів лептину у пацієнтів з втратою МТ. Відомо, що лептин гальмує харчову поведінку шляхом стимулювання центру насичення, пригнічуючи секрецію орексигенного нейропептиду Y та

стимулює ліполіз жирів, що призводить до активації центру теплопродукції [209]. Також відомо, що кахексія при ХСН асоційована з підвищенням концентрації в плазмі ТНФ- α та інших цитокінів, які прямопропорційно збільшують концентрацію лептину в плазмі [210]. Отже, було висунуте припущення, що підвищенні рівні лептину можуть сприяти втраті МТ у пацієнтів з ХСН. Однак результати інших досліджень також продемонстрували низькі його рівні у даної категорії пацієнтів, навіть після корегування груп за показниками жирової маси тіла [211]. Відомо, що експресія і секреція лептину регулюється за допомогою низки факторів: збільшується під впливом інсуліну, глюкокортикоїдів, ТНФ- α , естрогенів, а знижується за допомогою β 3-опосередкованих симпатичних стимулів, андрогенів, вільних жирних кислот, гормону росту, греліну [212]. Активація симпатичної нервової системи розглядається як ключовий інгібітор вивільнення лептину. Отже, поясненням низьких рівнів лептину в наших пацієнтів з втратою МТ можуть виступати механізми пригнічення синтезу лептину, які протидіють дії таких чинників, як TNF α , інсулін, кортикостероїди, - ймовірно опосередковані через активацію симпатичної нервової системи.

Результати порівняльного аналізу груп були підтверджені відповідними кореляційними зв'язками. Так, кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців прямо корелювала з рівнем СРП ($r=0.570$, $p=0.001$), білірубіну ($r=0.327$, $p=0.001$), сечової кислоти ($r=0.263$, $p=0.004$), розміром правого шлуночка ($r=0.307$, $p=0.001$), рівнем систолічного тиску в легеневій артерії ($r=0.305$, $p=0.001$) та обернено – з рівнем ПЗВД ($r=-0.426$, $p=0.001$), холестерину ($r=-0.339$, $p=0.001$), тригліцеридів ($r=-0.222$, $p=0.015$), лептину ($r=-0.310$, $p=0.002$), альбуміну ($r=-0.187$, $p=0.040$).

В результаті порівняння даних антропометричних вимірювань визначено, що пацієнти з втратою МТ ≥ 6 % за останні 6 місяців мали менші масу тіла, ІМТ, площу поверхні тіла, окружності плеча напруженої та ненапруженої руки, талії та стегна. Крім того, товщина шкірно-жирової

складки виявилась статистично достовірно меншою в ділянці над біцепсом, трицепсом, під лопаткою та в паховій ділянці у вищезгаданій групі пацієнтів. Розрахунковий за формулою Durnin-Womersley відсоток жирової маси тіла (ЖМТ) був достовірно менший в групі пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$.

За даними денситометричного дослідження встановлено, що пацієнти з втратою маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців мали достовірно менші відсоток жирової тканини ($p=0,002$), масу жирової ($p=0,000$) та нежирової м'якої тканини ($p=0,004$), індекси жирової ($p=0,000$) та м'язової тканини кінцівок ($p=0,000$). Пацієнти обох груп не відрізнялись за показниками мінеральної кісткової маси.

Дані порівняльного аналізу груп також були підтверджені відповідними кореляційними зв'язками. Кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців обернено корелювала з масою тіла ($r=-0.308$, $p=0.001$), ІМТ ($r=-0.332$, $p=0.001$), площею поверхні тіла ($r=-0.263$, $p=0.004$), окружностями плеча напруженої ($r=-0.354$, $p=0.001$) та ненапруженої руки ($r=-0.365$, $p=0.001$), талії ($r=-0.261$, $p=0.004$) та стегна ($r=-0.396$, $p=0.001$), товщиною ШЖС над біцепсом ($r=-0.203$, $p=0.026$), трицепсом ($r=-0.283$, $p=0.002$), під лопаткою ($r=-0.299$, $p=0.001$), та в паховій ділянці ($r=-0.191$, $p=0.036$), масою жирової тканини ($r=-0.404$, $p=0.001$), співвідношенням жирової тканини до зросту ($r=-0.389$, $p=0.001$), індексом жирової тканини ($r=-0.362$, $p=0.001$), нежировою масою м'яких тканин ($r=-0.320$, $p=0.005$) та індексом м'язової маси кінцівок ($r=-0.469$, $p=0.001$).

Результати порівняння груп за антропометричними показниками та показниками денситометрії свідчать про втрату у пацієнтів м'язової та жирової тканини. Втрата скелетних м'язів є клінічно значущим аспектом, оскільки визначає фізичну працездатність пацієнтів з серцевою недостатністю [213]. Варто відзначити, що м'язова маса втрачається при хронічних захворюваннях раніше, ніж жирова тканина [204]. Отже, втрата жирової тканини у наших пацієнтів може вказувати на значний ступінь прогресування захворювання. Найбільш чутливими до прогресування ХСН є

м'язова та жирова тканини, отже втрата МТ у наших пацієнтів відбувалась за їх рахунок, при цьому маса кісткової тканини суттєво не змінювалась.

Виявлені вище згадані достовірні відмінності між групами зберігались при співставленні останніх за віком, що дозволяє виключити вплив даного фактору на втрату МТ у нашої когорти пацієнтів.

Подальшим етапом нашої роботи було встановлення предикторів втрати МТ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (розділ 4). Згідно результатів бінарної логістичної регресії, окрім більш старшого віку, клінічними предикторами втрати МТ виявилися NYHA клас, ІХС та наявність анемії. Вищий шанс втрати МТ мали особи з гіршою якістю життя, більшою кількістю балів за шкалою депресії Бека та за шкалою втомлюваності після фізичних навантажень. У той же час менший шанс розвитку прогресуючої втрати МТ мали пацієнти з більш високим рівнем фізичної активності і кращою ПЗВД. Проведене дослідження дозволило підтвердити дані про зв'язок втрати МТ у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ з віком. Відомо, що втрата м'язової маси збільшується з віком, оскільки процеси синтезу білків в організмі по мірі старіння знижуються, що є наслідком зниження рівнів тестостерону та інших анаболічних гормонів [214]. Втрата МТ при ХСН частіше спостерігалась у пацієнтів III - IV ФК за NYHA, що було сполучене з їх гіршими функціональними можливостями (за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою й оцінки індексу фізичної активності за допомогою анкети DASI); це закономірно знайшло своє відображення в гіршій якості життя таких пацієнтів. Роль основної патології (ІХС) як предиктора втрати МТ у пацієнтів з ХСН можна розглядати з точки зору спільності їх патофізіологічних механізмів, зокрема прозапальної активації. Відомо, що запалення відіграє важливу роль в прогресуванні атеросклерозу; підвищений рівень високочутливого С-реактивного протеїну є важливим фактором ризику системного атеросклерозу та прямо пов'язаний з виникненням його клінічних ускладнень [215].

В нашому дослідженні ризик втрати МТ був асоційований з більш високими показниками СРП, сечової кислоти, а також аспаратамінотрансферази (АСТ), і зниженими рівнями гемоглобіну, гематокриту, холестерину, тригліцеридів і альбуміну.

Отримані дані узгоджуються з даними інших дослідників щодо ролі хронічного запалення в розвитку та прогресуванні ХСН, маркером якого є рівень СРП [216]. Є відомості, що пацієнти з більш високими рівнями СРП мають ознаки більш тяжкої СН [217]. Попередні дослідження також підтверджують предикативну роль СРП у розвитку втрати МТ у пацієнтів з ХСН [135]. Існують дані, що інтерлейкін-6, продукція якого моноцитами/макрофагами, гладком'язовими клітинами судин, фібробластами стимулюється гіпоксичним стресом, у свою чергу, стимулює синтез СРП в печінці. Водночас, ймовірно, СРП виступає не тільки маркером слабкоінтенсивного запалення при ХСН, а може самотійно сприяти її прогресуванню. Так, СРП посилює запальну реакцію шляхом індукції цитокінів, які сприяють апоптозу клітин міокарда і, отже, дисфункції лівого шлуночка [120]. Крім того, СРП знижує експресію оксиду азоту [218], сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції, що відповідає отриманим нами результатам щодо гіршого стану ПЗВД у групі пацієнтів з втратою МТ. До чинників, які впливають на зниження синтезу оксиду азоту при ХСН, належать активація оксидантного стресу, підвищений синтез вазоконстрикторів та прозапальних цитокінів. Важливу роль у пошкодженні клітин відіграє індукцибельна NO-синтаза, синтез якої значно зростає під дією прозапальних цитокінів. Утворений у великих кількостях NO має токсичний ефект, пов'язаний як з прямою дією на залізовмісні ферменти клітини, так і з утворенням вільнорадикальної сполуки – пероксинітриту, що індукує пошкодження ДНК клітин та їх апоптоз [219]. Дисфункція ендотелію, а точніше порушення його вазодилаторної спроможності, виступає причиною зниження потенціалу регуляції периферичного кровотока, а отже, і перфузії скелетних м'язів. В свою чергу в якості одного з чинників зниження

маси периферичних м'язів виступає їх гіперперфузія та хронічна гіпоксія, притаманна ХСН.

Роль зниженого рівня холестерину, як фактора, асоційованого з втратою МТ при ХСН можна пов'язати зі здатністю ліпідів зв'язувати полісахаридний ендотоксин, продукований у кишківнику при тяжкій СН. Це, зокрема, може слугувати поясненням того, чому низький рівень холестерину в сироватці крові є незалежним прогностичним фактором негативних наслідків при ХСН [220].

Також нами виявлено, що шанс втрати МТ $\geq 6\%$ у наших пацієнтів зростає при збільшенні розмірів правого передсердя (ВШ = 1.65, 95 % ДІ 1.10-2.66), правого шлуночка (ВШ = 2.12, 95 % ДІ 1.29-3.68), систолічного тиску в легеневій артерії (ВШ = 1.08, 95 % ДІ 1.04-1.13), показника E/E' (ВШ = 1.12, 95 % ДІ 1.05-1.20). Більш високі показники діастолічного артеріального тиску, TAPSE і відношення TAPSE до СТЛА асоційовані з більш низьким шансом втрати МТ $\geq 6\%$. Виявлений нами зв'язок між втратою МТ у пацієнтів з ХСН і порушенням функції правих відділів серця знаходить своє підтвердження в проведених раніше дослідженнях [126,200, 221]. Згідно даних M.Valentova і колег, недостатність правого шлуночка гемодинамічно пов'язана з венозною гіперемією шлунково-кишкового тракту. Набряк слизової кишківника асоційований з дискомфортом у животі, втратою апетиту і постпрандіальним насиченням, що сприяє погіршенню споживання їжі і прогресуванню втрати МТ [200]. Інший механізм, як вже обговорювалось, полягає в тому, що венозний застій в стінці кишківника може сприяти розвитку серцевої кахексії через індуковану ендотоксинами продукцію прозапальних цитокінів [222]. Припускають, що персистуючий хронічний набряк стінки кишківника при тяжкій, асоційованій в тому числі з кахексією, СН, сприяє постійній транслокації ендотоксинів в кровотік навіть у стабільних пацієнтів.

Що стосується антропометричних параметрів, то нами виявлено, що ризик втрати МТ $\geq 6\%$ знижується при більш високих значеннях

окружностей плеча напруженої і ненапруженої руки, талії і стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, під лопаткою і в паховій ділянці.

За даними мультиваріантної регресійної моделі незалежними предикторами втрати МТ $\geq 6\%$ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є вік, рівень СРП, III-IV ФК за NYHA, більш низькі рівні холестерину, а також більш низькі показники потікзалежної вазодилататорної відповіді і окружності стегна.

Отже, з урахуванням отриманих нами даних, можна обґрунтовано припустити, що в розвитку втрати МТ у досліджуваних хворих відіграють роль такі механізми як порушення функції ендотелію, зниження кровотоку у скелетних м'язах та активація процесів системного запалення.

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 (розділ 5). Для оцінки та порівняння кривих виживання та настання комбінованої події використовували логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана-Мейера. Максимальний термін спостереження пацієнтів склав 48 місяців.

Відомо, що втрата МТ протягом 6 місяців асоційована зі збільшенням ризику смерті, так, кожен 1 % втрати МТ підвищує ризик летального наслідка на 5 % (95 % ДІ: 3.3-6.6) [223]. В проведеному нами дослідженні достовірно гірший прогноз щодо виживання та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) мали пацієнти з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, що підтверджує прогностичну значущість наявного кахектичного процесу у даній категорії пацієнтів. Середній час виживання для пацієнтів з втратою МТ $\geq 6\%$ склав 20,6 місяців, у той час як для досліджуваних без даної ознаки – 35,1 місяців. Варто відзначити, що після корекції груп за віком, різниця у виживанні та настанні ККП зберігалась, що свідчить про вплив на гірший клінічний прогноз саме втрати МТ.

Враховуючи труднощі, які можуть виникнути у практичних лікарів стосовно оцінки динаміки маси тіла у пацієнтів з ХСН, на наступному етапі ми намагались визначити цінність антропометричних показників у стратифікації ризику фатальних подій у даної категорії пацієнтів, порівнюючи відповідні актуарні криві в двох групах пацієнтів, що були сформовані за принципом «значення показника більше або менше медіани для всієї групи» (розділ 5, підрозділ 5.1). Нами встановлено, що нижчі показники окружності плеча ($Me=30$ см) та стегна ($Me=51$ см), які головним чином відображають м'язову масу кінцівок, у таких пацієнтів чітко асоційовані з гіршими прогнозом. Відомо, що клінічні наслідки втрати м'язової тканини є суттєвими; зменшення її маси пов'язане із збільшенням смертності [224], зниженням функціональної здатності, втратою працездатності, зниженням якості життя [225]. Підтвердженням клінічної ролі вищезазначених прогностичних показників можуть слугувати отримані нами достовірні кореляційні зв'язки окружності плеча з якістю життя пацієнтів ($r=-0.210$, $p=0.021$) та окружності стегна з функціональними показниками (дистанція з 6-хвилинною ходьбою ($r=0.222$, $p=0.042$), індекс фізичної активності ($r=0.245$, $p=0.007$)).

Показники ІМТ, окружності талії продемонстрували достатню інформативність щодо виживання, однак показали низьку прогностичну значимість щодо настання комбінованої критичної події (ККП), отже, використання їх в якості маркерів клінічного прогнозу певною мірою обмежене. Показники товщини ШЖС над трицепсом та % ЖМТ показали достатню інформативність тільки щодо прогнозу настання ККП вищевказаної категорії пацієнтів.

З гіршим прогнозом як виживання, так і з настанням ККП асоціюються нижчі показники товщини ШЖС над біцепсом ($Me=4$ мм) та під лопаткою ($Me=21$ мм).

В нашій роботі ми виявили зв'язок ІМТ з виживанням, однак ми не виявили вплив ІМТ на настання ККП. При вивченні показників ШЖС, що

відображають жирову масу, нами встановлено, що більші показники товщини ШЖС над біцепсом та під лопаткою пов'язані з кращим виживанням пацієнтів. Вивчення показників, що характеризують ШЖС, продемонструвало, що прості прямі виміри товщини ШЖС над біцепсом та під лопаткою на відміну від розрахункового показника % ЖМТ демонструють перевагу у прогнозуванні виживання та досягнення комбінованої критичної події пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Виявлена нами статистично висока прогностична інформативність певних антропометричних показників, а саме - окружності плеча, стегна, товщини ШЖС над біцепсом, під лопаткою, дозволяє рекомендувати проведення антропометричних вимірів у всіх пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ з метою стратифікації їх клінічного ризику.

На наступному етапі нашої роботи (розділ 5, підрозділ 5.2) ми вивчали прогностичне значення втрати маси окремих складових тіла у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, показники яких були визначені за допомогою денситометрії. Вивчення прогностичної інформативності кожного з показників денситометрії проводили порівнюючи відповідні актуарні криві в двох групах пацієнтів, що були сформовані за принципом «значення показника більше або менше медіани для всієї групи (n=77)».

За результатами дослідження з гіршим 48-місячним прогнозом виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ асоціюються нижчі показники індексу м'язової маси кінцівок, співвідношення нежирової м'якої тканини до зросту, а також у чоловіків – показники індексу жирової тканини, та % жирової тканини.

Показники кісткового компоненту тіла не продемонстрували інформативності щодо прогнозу довгострокового виживання та настання комбінованої критичної події вищевказаної категорії пацієнтів, що може бути пов'язане з домінуючою роллю в клінічному прогнозі втрати м'язової та жирової тканин.

Обговорюючи отримані у даному розділі результати, слід, насамперед, зазначити, що зв'язок саркопенії з підвищеним ризиком смертності від усіх причин серед пацієнтів з ХСН доведений раніше [226]. Патогенетичні механізми розвитку саркопенії у хворих з ХСН є багатофакторними. Посилена нейрогуморальна активація при ХСН сприяє втраті м'язової маси за допомогою декількох механізмів. Зокрема, ангіотензин II ініціює розпад білка за рахунок зниження активності інсуліноподібного фактору росту-1 [227], сприяє посиленню оксидантного стресу через активацію NADPH-оксидази [78], зниженню апетиту через зміну експресії нейропептиду Y в гіпоталамусі [82] та підвищенню синтезу прозапальних цитокінів [83]. Підвищений рівень маркерів запалення, таких як фактор некрозу пухлин-альфа, С-реактивний протеїн та інтерлейкін-6, корелює зі зниженням м'язової маси та сили, що свідчить про питомий внесок цього механізму у розвиток саркопенії. Із втратою м'язової маси при ХСН також пов'язані ендотеліальна дисфункція, зниження кровотоку в скелетних м'язах за рахунок зменшеного серцевого викиду, зниження рівня анаболічних та збільшення рівня катаболічних гормонів [228].

Прогностична роль жирової тканини у пацієнтів з ХСН досі обговорюється, що пов'язано з так званим «парадоксом ожиріння». Більшість досліджень, що повідомляли про парадокс ожиріння [229,230], використовували ІМТ для класифікації ожиріння. Хоча ІМТ є найпоширенішим показником визначення надмірної ваги та ожиріння як в епідеміологічних дослідженнях, так і в клінічних випробуваннях, очевидно, що він не обов'язково відображає справжню кількість жирової маси. Отже, для більш достовірної оцінки впливу ожиріння на прогноз в нашому дослідженні ми використали показники жирової маси тіла, визначені за допомогою денситометрії. Отримані результати підтверджують зв'язок більших значень жирової маси тіла з кращим прогнозом виживання у чоловіків (а саме - % ЖМТ, індексу жирової маси). Причини парадоксу ожиріння при ХСН залишаються неясними. Обговорюється «захисний»

вплив у даній категорії пацієнтів підвищеного рівня ліпопротеїдів, що можуть зв'язувати ліпополісахариди, які стимулюють вивільнення запальних цитокінів [231].

Наступний етап нашої роботи був спрямований на виявлення прогностичних факторів розвитку несприятливих подій (смерті і госпіталізації) у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ ≤ 35 % при довгостроковому спостереженні (розділ 6). Проведені раніше дослідження демонстрували зв'язок втрати маси тіла з виживанням пацієнтів з ХСН, проте в кожному з них було використано обмежене число параметрів, що характеризують даний феномен. У зв'язку з цим актуальним для клініцистів є вивчення особливостей перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, пошук клінічних, антропометричних, лабораторних, гемодинамічних і рентгенологічних прогностичних факторів.

Впродовж 48-місячного спостереження 120 пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ 61 (50,8%) пацієнт досяг ККТ, з них у 40 (65,6%) був наявний феномен втрати МТ. Дана група пацієнтів не продемонструвала статистично значущих відмінностей від групи, що її не досягла, за віком, етіологічним фактором СН, наявністю ЦД, ФП, тривалості СН, структурою лікування (а саме - прийомом бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або сартанів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів і діуретиків). У той же час в групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III-IV ФК за NYHA ($p=0,000$), з втратою маси тіла $\geq 6\%$ за останні 6 місяців ($p=0,000$), анемією ($p=0,001$). У даній групі відзначалися більш низькі величини систолічного ($p=0,01$) і діастолічного артеріального тиску ($p=0,05$), ІМТ ($p=0,013$), окружностей плеча напруженої ($p=0,001$) і напруженої руки ($p=0,001$), стегна ($p=0,015$), товщини ШЖС над біцепсом ($p=0,047$), трицепсом ($p=0,002$), і в паховій ділянці ($p=0,005$), а також розрахований % ЖМТ ($p=0,004$). Дані лабораторних досліджень свідчать про більш низькі рівні гемоглобіну ($p=0,029$), відносного числа лімфоцитів ($p=0,015$), загального холестерину

($p=0,008$), альбуміну ($p=0,026$), а також про більш високі рівні інтерлейкіну-6 ($p=0,050$) в даній групі пацієнтів. Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив в групі пацієнтів, які досягли ККТ, достовірно нижчі величини ФВ ЛШ ($p=0,036$), співвідношення TAPSE/СТЛА ($p=0,030$), більш високі індекси КДО ЛШ ($p=0,005$) і КСО ЛШ ($p=0,005$), більш високі показники СТЛА ($p=0,030$). Також у цих пацієнтів виявлено більш низькі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходи і число розгинань нижньої кінцівки в стандартизованій пробі, більша сума балів за шкалою DEFS). Показник індексу м'язової маси кінцівок наближався до достовірної різниці ($p=0,054$) в сторону менших його значень в групі пацієнтів, які досягли ККТ. Отже, можна констатувати, що пацієнти, які досягли ККТ мали більш тяжку СН.

За даними уніваріантного регресійного аналізу за методом Кокса клінічними предикторами настання ККТ у пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ виявилися втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців, ФК за NYHA, наявність анемії, стенокардії, ІМ в анамнезі, число госпіталізацій за останній рік, нижчі рівні САТ і ДАТ.

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які показали, що втрата МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців асоціюється з менш сприятливим прогнозом у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ [66]. Саме даний критерій Європейське товариство кардіологів рекомендує розглядати в якості ознаки кахексії [13], а точніше кахектичного процесу. Слід зазначити, що даний критерій носить багато в чому суб'єктивний характер, і може бути неточним, оскільки у реальній практиці не завжди можуть бути враховані зміни маси тіла, пов'язані з формуванням затримки рідини у пацієнтів. В той же час, за нашими даними, параметрами, що об'єктивно відбивають зменшення маси тіла у пацієнтів з ХСН і є пов'язаними з прогнозом, очевидно, можуть виступати прості антропометричні показники - окружність плеча, стегна, товщини ШЖС над біцепсом, трицепсом, розрахунковий % жирової маси тіла.

В результаті виконаного дослідження вдалося встановити роль низки показників, що також можуть прогнозувати настання ККП у пацієнтів з ХСН – це результати тесту з 6-хвилинною ходьбою та розгинанням нижньої кінцівки, сума балів за MLHFQ, шкалою DEFS, рівень холестерину, відносна кількість лімфоцитів, ФВ ЛШ, розмір лівого передсердя, показник TAPSE/СТЛА, індекс КДО ЛШ. Серед зазначених показників TAPSE/СТЛА вказує на предиктивну роль правошлуночкової дисфункції в розвитку несприятливих подій у таких пацієнтів. Відомо, що дисфункція ПШ пов'язана з гіршим прогнозом при СН [126,232].

Окрім зазначених вище показників, виявилось, що інформативністю щодо довгострокового прогнозу володіють показники імунного запалення (СРП), ендотеліальної дисфункції, гіперурикемія. Предиктивну роль зазначених факторів відбиває тісний зв'язок слабоінтенсивного імунного запалення, оксидантного стресу (маркером якого є рівень циркулюючої сечової кислоти [233]) та ЕД, яка у свою чергу індукується в тому числі оксидантним стресом [234]. В нашому дослідженні виявлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти в крові та показником потікзалежної вазодилаторної відповіді ($r=-0,207$, $p=0,025$). ЕД знижує вазодилаторну складову регуляції периферичного кровоплину, що сприяє активації ядерного фактору транскрипції κB (NF- κB), і в результаті - зниженню синтезу м'язового білку [235]. Непрямим підтвердженням зв'язку вищезазначених прозапальних та прооксидантних механізмів зі зниженням м'язової маси у пацієнтів з ХСН можуть слугувати виявлені достовірні кореляційні зв'язки між показником окружності плеча та інтерлейкіном-6 ($r=-0,246$, $p=0,019$), а СРП - з окружністю плеча ($r=-0,226$, $p=0,014$) та окружністю стегна ($r=-0,308$, $p=0,001$).

Наше дослідження продемонструвало прогностичне значення певних показників денситометрії, а саме - індексу м'язової маси кінцівок, індексу жирової маси тіла та співвідношення жирової маси до зросту, які є найбільш об'єктивними параметрами, що характеризують компонентний склад тіла

[236]. Незалежний предиктор настання ККТ - індекс м'язової маси кінцівок - вказує на переважну роль втрати м'язової маси в формуванні кахектичного стану. Непрямим підтвердженням клінічної ролі втрати м'язової маси пацієнтів з ХСН можуть бути отримані нами прямі достовірні кореляційні зв'язки між показником індексу м'язової маси кінцівок та тривалістю дистанції 6-хвилинної ходи ($r=0,327$, $p=0,025$) і величиною індексу фізичної активності ($r=0,306$, $p=0,007$), а також асоціація з якістю їх життя за Міннесотським опитувальником ($r=-0,370$, $p=0,001$).

Відомо, що прозапальні цитокіни, які активуються при ХСН, стимулюють катаболічні процеси та апоптоз міоцитів скелетних м'язів [237]. Це відображає кореляційний зв'язок між індексом м'язової маси кінцівок та СРП ($r=-0,245$, $p=0,034$).

Механізм втрати жирової маси при ХСН вивчений недостатньо. Відомо, що в цьому процесі приймають участь натрійуретичні пептиди, прозапальні цитокіни, катехоламіни. Встановлено, що натрійуретичні пептиди підвищують секрецію адипонектину, при цьому плазмові рівні останнього зворотно корелюють з індексом маси тіла та з відсотком жирової маси [238]. Також відомо, що передсердний натрійуретичний пептид сприяє ліполізу жирової тканини і підвищує рівень циркулюючих вільних жирних кислот і окислення ліпідів [239]. В дослідженні Lavie et al. було продемонстровано, що жирова маса є сильним та незалежним предиктором виживання [240].

За даними мультиваріантного регресійного аналізу за методом Кокса предикторами досягнення ККТ пацієнтами з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ виявилися наявність документованого інфаркту міокарда в анамнезі, менші показники окружності плеча ненапруженої руки, індексу м'язової маси кінцівок, потікзалежної вазодилататорної відповіді, більш високі рівні СРП та розмір лівого передсердя.

На попередньому етапі нашої роботі ми виявили прогностичні фактори розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті і

госпіталізації) в нашій когорті пацієнтів при довгостроковому спостереженні [2]. Виходячи з цього, останнім етапом нашого дослідження стало з'ясування референтних значень відповідних клініко-інструментальних показників, найтіснішим чином асоційованих з ризиком настання вищезазначеної клінічної точки для якомога більш обґрунтованого визначення тактики ведення таких пацієнтів (розділ 6, підрозділ 6.2).

За період 12-місячного спостереження із 120 обстежуваних 50 (41,7 %) пацієнтів досягли ККТ. Дана група пацієнтів не продемонструвала статистично значущих відмінностей від групи, що її не досягла, за віком, етіологічним фактором СН, наявністю ЦД, ФП, тривалості СН, часткою пацієнтів, що приймали бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів і діуретики. Водночас, серед пацієнтів, що досягли ККТ, було менше осіб, що приймали іАПФ або сартани. Також в групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III-IV ФК за NYHA ($p=0,001$), з втратою МТ $\geq 6\%$ за останні 6 місяців ($p=0,000$), анемією ($p=0,001$), з перенесеним ІМ ($p=0,040$). В групі пацієнтів, що досягли ККТ, відзначалися більш низькі величини систолічного ($p=0,008$) і діастолічного артеріального тиску ($p=0,002$), окружностей плеча напруженої ($p=0,002$) і ненапруженої руки ($p=0,003$), стегна ($p=0,013$), товщини ШЖС над трицепсом ($p=0,017$), % ЖМТ ($p=0,048$). Дані лабораторних досліджень свідчать про більш низькі рівні гемоглобіну ($p=0,046$), загального холестерину ($p=0,035$), альбуміну ($p=0,012$), а також про більш високі рівні СРП ($p=0,024$) в даній групі пацієнтів. Рівень інтерлейкіну 6 наближався до достовірної різниці в сторону більших його значень в групі пацієнтів, що досягли ККТ ($p=0,052$). Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив в групі пацієнтів, які досягли ККТ, достовірно вищі значення розміру ЛП ($p=0,025$), нижчі значення співвідношення TAPSE/СТЛА ($p=0,006$), TAPSE ($p=0,022$), більш високі індекси КДО ЛШ ($p=0,036$) та КСО ЛШ ($p=0,019$), більш високі показники СТЛА ($p=0,026$) та нижчі значення потік-залежної вазодилаторної відповіді ($p=0,016$). Також у пацієнтів, що досягли ККТ,

виявлено більш низькі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходи ($p=0,008$) і число розгинань нижньої кінцівки в стандартизованій пробі ($p=0,043$), більша сума балів за шкалою DEFS ($p=0,006$)), вони мали більші суму балів за Міннесотським опитувальником ($p=0,004$) та шкалою депресії Бека ($p=0,014$), меншу сума балів за анкетною університету Дюка ($p=0,011$).

За даними кластерного аналізу найбільш інформативними предикторами настання критичної комбінованої події виявилися % втрати МТ за останні 6 місяців $> 6,03\%$ ($\chi^2=17,635$), сума балів за Міннесотським опитувальником > 61 бала ($\chi^2=13,166$), кількість втрачених кілограмів останні 6 місяців $> 4,5$ кг ($\chi^2=12,829$), сума балів за шкалою DEFS > 22 ($\chi^2=11,404$), окружність плеча напруженої ≤ 35 см ($\chi^2=10,759$) та ненапруженої руки $\leq 32,5$ см ($\chi^2=10,758$), результати тесту на витривалість 4-голового м'язу стегна ≤ 22 ($\chi^2=9,954$), сума балів за анкетною університету Дюка $\leq 8,575$ ($\chi^2=9,387$), показник TAPSE ≤ 11 мм ($\chi^2=8,390$), окружність стегна ≤ 50 см ($\chi^2=7,383$). Менш інформативними, але статистично достовірними, виявилися такі показники, як рівень СРП $> 4,52$ мг/л ($\chi^2=7,150$), результати тесту з 6-хвилинною ходою ≤ 255 м ($\chi^2=6,493$), товщина ШЖС над трицепсом ≤ 24 мм ($\chi^2=5,923$), рівень загального холестерину $\leq 4,5$ ммоль/л ($\chi^2=5,867$), ІМТ $\leq 31,2$ кг/м² ($\chi^2=5,425$), TAPSE/СТЛА $\leq 0,27$ ($\chi^2=5,351$), ПЗВД $\leq 9,09\%$ ($\chi^2=5,277$), індекс м'язової маси кінцівок $\leq 8,96$ кг/м² ($\chi^2=4,759$), % ЖМТ за формулою Durnin-Womersley $\leq 16,7\%$ ($\chi^2=4,667$), товщина ШЖС в паховій ділянці $\leq 8,5$ мм ($\chi^2=4,286$).

Виявлений нами граничний показник відсотка втрати МТ за попередні 6 місяців (6,03 %) практично співпав з актуальним критерієм серцевої кахексії, рекомендованим Європейським товариством кардіологів з діагностики та лікування ХСН [13]. Також варто зауважити, що втрата навіть 4,5 кг за попередні 6 місяців, яка часто залишається поза увагою лікарів, була достовірно пов'язана з гіршим однорічним прогнозом у пацієнтів з ХСН.

Отримані нами дані щодо кращого прогнозу у пацієнтів з ІМТ $>31,23$ кг/м² підтверджують раніше встановлений факт так званого «парадоксу ожиріння» у пацієнтів з ХСН. Однак дослідження, проведене Oreopoulos та колегами з метою оцінки зв'язку між показниками прямого вимірювання складу тіла за допомогою денситометрії та прогностичними факторами у 140 хворих з ХСН, продемонструвало, що у 41 % обстежених пацієнтів ІМТ помилково ототожнюється з кількістю жирової маси. Так, ІМТ корелював як з м'язовою масою ($r = 0,72$), так і з відсотком жирової маси ($r = 0,67$) [241]. Отже, очевидно, прямі показники складу тіла можуть бути кращими маркерами для оцінки прогностичної ролі нутритивного статусу у пацієнтів з ХСН. В нашому дослідженні індекс м'язової маси кінцівок продемонстрував кращий зв'язок з виживаністю, ніж показники жирової маси.

Відомо, що співвідношення TAPSE/СТЛА, що є маркером правошлуночкової дисфункції, $< 0,36$ мм/мм рт.ст. є незалежним прогностичним показником смертності у пацієнтів з СН із зниженою або збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [242]. На відміну від вищезазначених результатів в нашому дослідженні в когорті пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ ≤ 35 % даний показник мав вплив на прогноз при значенні $< 0,24$ мм / мм рт.ст. Отже, оцінка співвідношення TAPSE/СТЛА може сприяти виявленню пацієнтів із гіршим прогнозом і повинна бути тією частиною звичайного обстеження пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ, яку доцільно брати до уваги з огляду на стратифікацію ризику таких пацієнтів.

Дані нашого дослідження також продемонстрували, що стандартизоване анкетування, тест з 6-хвилинною ходою та з розгинанням нижньої кінцівки можуть слугувати додатковими критеріями несприятливого клінічного прогнозу впродовж найближчого року.

У нашому дослідженні довели свою високу прогностичну цінність такі антропометричні показники як окружність плеча ненапруженої та напруженої руки, стегна, товщина ШЖС над трицепсом, в паховій ділянці та розрахунковий % ЖМТ. Також нами визначено, що результати вимірювання

антропометричних показників, які відображають стан нутритивного статусу пацієнтів з ХСН, не поступаються перед результатами денситометричного визначення тканинних складових тіла у стратифікації їх довготермінового клінічного ризику.

Отже, отримані результати дослідження свідчать про доцільність оцінки низки визначених антропометричних показників для стратифікації ризику пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ.

Отримані у роботі дані можуть бути використані з метою формування групи більш активного амбулаторного спостереження пацієнтів з ХСН та $\text{ФВЛШ} \leq 35 \%$.

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 асоціювалась 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 мультиваріантного 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

НУНА (ВШ=77,15; $p=0,001$), нижчі рівні холестерину (ВШ=0,42; $p=0,028$), а також нижчі показники потік-залежної вазодилататорної відповіді і окружності стегна.

5. Втрата МТ ≥ 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 ≤ 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 ≤ 35 %.

6. Незалежними предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ є наявність інфаркту міокарда в анамнезі (ВР=1,95; $p=0,032$), менші показники окружності плеча ненапруженої руки (ВР = 0,88; $p=0,000$), індексу м'язової маси кінцівок (ВР=0,70; $p=0,011$), потік-залежної вазодилататорної відповіді (ВР=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 ≤ 35 см, стегна ≤ 50 см, товщини ШЖС над трицепсом ≤ 24 мм та в паховій ділянці $\leq 8,5$ мм, % ЖМТ $\leq 16,7\%$, індекс м'язової маси кінцівок $\leq 8,96$ кг/м², ІМТ $\leq 31,2$ кг/м², рівень СРП $>4,52$ мг/л, холестерину крові $\leq 4,5$ ммоль/л, ПЗВД $\leq 9,09$ %, показники TAPSE ≤ 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 ходою ≤ 255 м та з розгинанням нижньої кінцівки ≤ 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 $\text{МТ} \geq 6\%$ або 4,5 кг.

2. Врахування таких антропометричних показників як окружність плеча напруженої $\leq 35\text{ см}$ та ненапруженої руки $\leq 32,5\text{ см}$, окружність стегна $\leq 50\text{ см}$, товщина ШЖС над трицепсом $\leq 24\text{ мм}$ та в паховій ділянці $\leq 8,5\text{ мм}$, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Savarese G, Lund L. Global Public Health Burden of Heart Failure. 2017; 3(1): 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
3. Bytyci I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(1): 63–68. doi: 10.5152/akd.2014.5731
4. Carlson H. Managing the Effects of Cardiac Cachexia. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2014; 16(1): 15-20. doi: 10.1097/NJH.0000000000000039
5. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, et al. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* (2019). <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09890-2>
6. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП, Яновський ГВ. Предиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA. *Серце і судини*. 2009;1:81-5.
7. Griva M. Cardiac cachexia – Up-to-date 2015. *Cor at Vasa*. 2016; 58 (4): 431-438. Doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.08.003.
8. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J et al. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine*. 2013;43(3):626–634.
9. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Багрий АЕ, Дзяк ГВ, редактори. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Київ: МОПІОН. 2016; 52 с.
10. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1:4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005.

11. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531–539.
12. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7–11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
14. Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM et al. Characteristics of hospitalizations for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med.* 2016;129(635):e15–26. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.007
15. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251–259. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
16. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25:1214–20. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.006.
17. Packer M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease // *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 3—11.
18. Калюжин ВВ, Тепляков АТ, Вечерский ЮЮ, Рязанцева НВ, Хлапов АП. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007;4: 71–79.
19. Обрезан АГ, Куликов НВ. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные

- позиции. Российский кардиологический журнал 2017; 9 (149): 83–92. Doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
20. Kırallı K, Özer T, Mert Özgür M. Pathophysiology in Heart Failure. 2017. DOI: 10.5772/66887.
 21. Yoshida T, Delafontaine P. An Intronic Enhancer Element Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor Expression during Satellite Cell Differentiation, and Its Activity Is Suppressed in Congestive Heart Failure. J Biol Chem. 2016; 291 (49): 25578-25590. DOI: 10.1074/jbc.M116.752501
 22. Cannavo A, Liccardo D, Eguchi A, et al. Myocardial pathology induced by aldosterone is dependent on non-canonical activities of G protein-coupled receptor kinases. Nat Commun. 2016; 7: 10877. doi: 10.1038/ncomms10877.
 23. Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D, et al. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor System in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018. doi.org/10.1155/2018/1204598.
 24. Обрезан АГ, Куликов НВ. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал 2017; 9 (149): 83–92 doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
 25. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. JRSM Cardiovasc Dis. 2019; 8: 2048004019843047. doi:10.1177/2048004019843047
 26. Alem MM. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3198. doi:10.3390/ijms20133198
 27. Визир ВА, Березин АЕ. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Терапевт. арх. 2000;4: 77 —80.

28. Полунина ЕА. Сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков и активность супероксиддисмутазы как маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26 (1): 122–130. Doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-122-130.
29. Драпкина ОМ, Палаткина ЛЮ. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2013;14(6):341-346.
30. Evans AT, Gupta R. Approach to the patient with unintentional weight loss. UpToDate. 2016.
31. Bosch X, Monclus E, Escoda O, et al. Unintentional weight loss: Clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. PLoS One. 2017; 12(4): e0175125. doi:10.1371/journal.pone.0175125.
32. Metalidis C, Knockaert DC, Bobbaers H, Vanderschueren S. Involuntary weight loss. Does a negative baseline evaluation provide adequate reassurance? Eur J Intern Med. 2008;19: 345–349. doi:10.1016/j.ejim.2007.09.019.
33. De Stefani CF, Pietraroia SP, Fernandes-Silva MM, et. al. Observational Evidence for Unintentional Weight Loss in All-Cause Mortality and Major Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2018; 8: 15447. doi:10.1038/s41598-018-33563-z.
34. JafariNasabian P, InglisJE, KellyOJ, Ilich JZ. Osteosarcopenic obesity in women: Prevalence, impact and management challenges. International Journal of Women's Health 2017; 9:33–42. Doi:10.1530/JOT-16-0089.
35. Ilich JZ, KellyOJ, InglisJE. Osteosarcopenic Obesity Syndrome: What is it and how can it be identified and diagnosed?Current Gerontology and Geriatrics Research 2016; 2016: 7325973. doi:10.1155/2016/7325973.
36. JafariNasabian P, Inglis JE , Reilly W, et al. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake Journal of Endocrinology. 2017; 234(1): R37-R51. DOI: 10.1530/JOE-16-0603.

37. Cruz-Jentoft AJ, Bacys JP, Bauer JM, Boirie V, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
38. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med* 2011;27: 337–339.
39. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-63.
40. Mitchell W.K., Williams J., Atherton P. et al. Sarcopenia, dynapenia and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in physiology*. 2012;3: 260.
41. Iannuzzi-Sucich M, Prcstwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2002;57:772-7.
42. Tyrovolas S, Koyanagi A, Olaya B, Ayuso-Mateos JL, Miret M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M, Haro JM. Factors associated with skeletal muscle mass, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: a multi-continent study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 312–321
43. Поворознюк ВВ, Дзерович НН. Саркопения и возраст: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Біль. Суглоби. Хребет* 2012; 3(7): 7-13.
44. Kalyani RR, Corriere M & Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet*. 2014; 2: 819–829. doi:10.1016/S2213-8587(14)70034-8.
45. Vandervoort AA. Aging of human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17-25.
46. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:400-407.
47. Кравчун ПГ, Лапшина ЛА, Золотайкина ВИ, Борзова ЕЮ. Потеря

- массы тела и кахексия. Новости медицины и фармации. 2015; 6 (535): 22-27.
48. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017; 2: 17023. doi:10.1038/sigtrans.2017.23.
 49. Morley JE, Thomas DR, Wilson MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 83 (4): 735–743. Doi.org/10.1093/ajcn/83.4.735.
 50. Curcio F, Testa G, Liguori I. Sarcopenia and Heart Failure. *Nutrients*. 2020; 12, 211. doi:10.3390/nu12010211.
 51. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF- α -induced lipolysis in human adipocyte. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;318:168–75.
 52. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(6):1345-1350.
 53. Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ. Testosterone and sarcopenia. *World J Mens Health*. 2018. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180001>.
 54. BhasinS, TaylorWE, SinghR, et al. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol Med Sci*. 2003;58A:1103–10.
 55. MalkinCJ, PughPJ, JonesRD, KapoorD, ChannerKS, JonesTH.The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*.2004;89:331–8
 56. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Soc Med*. 1967; 21(3): 122–128. Doi: 10.1136/jech.21.3.122.
 57. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:269–278.
 58. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:310–314.

59. Erlandson MC, Lorbergs AL, Mathur S, Cheung AM. Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *Eur J Radiol.* 2016;85:1505–1511.
60. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:187–189.
61. Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Orea-Tejeda A, et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. *Nutrition.* 2012;28:886–891.
62. Scott JM, Martin DS, Ploutz-Snyder R, et al. Panoramic ultrasound: a novel and valid tool for monitoring change in muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:475–481.
63. Trullas JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, RICA Investigators et al. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):306–311
64. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108(1): 74–80. doi:10.5935/abc.20160142.
65. von Haehling S, Anker SD Treatment of cachexia: An overview of recent developments. *Int J Cardiol.* 2015; 184:736-42
66. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet.* 2003; 361 (9363): 1077-83. Doi:10.1016/S0140-6736(03)12892-9.
67. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность.* 2013; (81): 379-472.
68. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest.* 1999;115(3):836-47. DOI:10.1378/chest.115.3.836.

69. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793–799
70. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* 1997;349(9058):1050-3. Doi:10.1016/S0140-6736(96)07015-8.
71. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223–1230.
72. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675.
73. Zamora E, Díez-López C, Lupón J, et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002468. doi:10.1161/JAHA.115.002468
74. Mann D. Innate Immunity and the Failing Heart. *Circ Res.* 2015;116(7):1254-1268.
75. Lena A, Ebner N, Anker MS. Cardiac cachexia. *European Heart Journal Supplements.* 2019; 21: L24-L27. Doi.org/10.1093/eurheartj/suz241.
76. Ramesh S, Wildey GM, Howe PH. Transforming growth factor β (TGF β)-induced apoptosis. *Cell Cycle.* 2009; 8(1): 11-17. Doi:10.4161/cc.8.1.7291.
77. Shefer G, Van de Mark DP, Richardson JB, Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Dev Biol* 2006; 294(1): 50-66.
78. Wei Y, Sowers J, Nistala R, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2006; 281(46):35137-46. DOI:10.1074/jbc.M601320200.
79. Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci.* 2011;342(2):143–147. doi:10.1097/MAJ.0b013e318222e620

80. Коваленко ВМ, Мхітарян ЛС, Орлова НМ, та ін. Особливості оксидантного стресу та його основних компонентів в умовах коронарогенних і некоронарогенних захворювань серця. Український кардіологічний журнал. 2011; 3: 39–42.
81. Beckman J.S. Nitric oxide reversibly inhibits Fas-induced apoptosis / J.S. Beckman, W.H. Koppenol. *J Biol Chem.*–1997.–Vol.272. – P.240–245.
82. Yoshida T, Semprun-Prieto L, Wainford R, et al. Angiotensin II reduces food intake by altering orexigenic neuropeptide expression in the mouse hypothalamus. *Endocrinology* 2012;153(3):1411–20. DOI:10.1210/en.2011-1764.
83. Zhang L, Du J, Hu Z, Han G, et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(3):604-12. DOI:10.1681/ASN.2008060628.
84. Tabony A, Yoshida T, Galvez S, Higashi Y, et al. Angiotensin II upregulates protein phosphatase 2C α and inhibits AMP-activated protein kinase signaling and energy balance leading to skeletal muscle wasting. *Hypertension* 2011; 58(4):643-649. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.111.174839.
85. Barclay RD, Burd NA, Tyler C, et al. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. *Front. Nutr.* 2019. Doi.org/10.3389/fnut.2019.00146.
86. Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circulation Research.*2016;118:1151–1169. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
87. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone . *The Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38 (2): 443 - 452.
88. Onder G, Liperoti R, Russo A, Soldato M, Capoluongo E, Volpato S. et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the ilSIRENTE study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E829–34.

89. Dalla LL, Ravara B, Volterrani M, Gobbo V, Della Barbera M, Angelini A. et al. Beneficial effects of GH/IGF-1 on skeletal muscle atrophy and function in experimental heart failure. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C138–44.
90. Scott JM, Martin DS, Ploutz-Snyder R, Matz T, Caine T, Downs M, Hackney K, Buxton R, Ryder JW, Ploutz-Snyder L. Panoramic ultrasound: a novel and valid tool for monitoring change in muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:475–481.
91. Josiak K, Jankowska EA, Piepoli MF, Banasiak W, Ponikowski P. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: significance of anabolic-androgenic hormones. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5:287–96
92. Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Increased plasma myostatin in heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2011; 13: 734–736.
93. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, et al. Ghrelin. *Mol. Metab*. 2015; 4: 437–460.
94. Von Haehling S et al. Nutrition, metabolism, and complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007;73(2):298-309.
95. André TR, Santos AL, Neto IG. Cardiac cachexia syndrome. *EMJ Cardiol*. 2017;5(1):101-107.
96. Tan C, Green P, Taroulal N, et al. The Role of Neuropeptide Y in Cardiovascular Health and Disease. *Front Physiol*. 2018; 9: 1281. Doi: 10.3389/fphys.2018.01281.
97. Арутюнов ГП, Костюкевич ОИ. Питание больных хронической сердечной недостаточностью. *Международный медицинский журнал*. 2006; 4: 48-53.
98. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. *Медгиз*. 1950; 496
99. Звенигородская ЛА, Макарьева ЕД, Крюкова НБ. Изменение тонкой кишки у больных с ХСН. *Рос. гастроэнтерол. журн*. 1998; 2: 70.
100. Арутюнов ГП, Серов РА. Морфофункциональные изменения тонкой кишки и поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической

- сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2001; 2: 127–131.
101. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008;155:883-889
 102. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1561-1569.
 103. Niebauer J, Volk H, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 1838-1842.
 104. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90:464-470.
 105. Drummond MJ, Dickinson JM, Fry CS, Walker DK, Gundermann DM, Reidy PT. et al. Bed rest impairs skeletal muscle amino acid transporter expression, mTORC1 signaling, and protein synthesis in response to essential amino acids in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302:E1113–22.
 106. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Xu L, Wolfe RR, Evans WJ. Bed rest worsens impairments in fat and glucose metabolism in older, overweight adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:363–70.
 107. Drummond MJ, Timmerman KL, Markofski MM, Walker DK, Dickinson JM, Jamaluddin M. et al. Short-term bed rest increases TLR4 and IL-6 expression in skeletal muscle of older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305:R216–23.
 108. Keller-Ross ML, Larson M, Johson BD. Skeletal Muscle Fatigability in Heart Failure. *Front. Physiol*. 2019; 10:129. Doi:10.3389/fphys.2019.00129.
 109. Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, Valentova M, Konishi M, Ishida J. et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating HF (SICA-HF). *J Am Med Dir Asso*. 2017;18:240–5

110. Fedele F, Mancone M, Chilian WM, et al. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108(6): 387. doi:10.1007/s00395-013-0387-4.
111. Park k, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(9): 1213–1225. doi:10.3346/jkms.2015.30.9.1213.
112. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation.* 2002; 106: 3073–3078. Doi: 10.1161/ 01.cir. 0000041431.57222.af.
113. Timmerman KL, Volpi E. Endothelial Function and the Regulation of Muscle Protein Anabolism in Older Adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(1):44-50. doi:10.1016/j.numecd.2012.03.013.
114. Adebayo SO, Olunuga TO, Durodola A, at al. Heart failure: Definition, classification, and pathophysiology – A mini-review. *Nigerian journal of cardiology.* 2017; 14(1) : 9-14. Doi:10.4103/0189-7969.201913.
115. Токмачев РЕ, Будневский АВ, Кравченко АЯ. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2016;9:106-110. doi: 10.17116/terarkh2016889106-110
116. Белюк СН, Снежицкий ВА. Роль иммунной активации и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к лечению. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2010;4:32-35.
117. Шаап ЛА, Плуйм СМ, Диг ДГ, Харрис ТБ, Кричевский СБ, Ньюман АБ и другие. Более высокий уровень маркеров воспаления у пожилых людей: ассоциации с 5-летним изменением мышечной массы и мышечной силы. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 1183–9.
118. Stanciu AE. Chapter Two - Cytokines in heart failure. *Advances in Clinical Chemistry.* 2019; 93: 63-113. Doi:10.1016/bs.acc.2019.07.002.

119. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovascular Research*. 2020; 116 (1): 91–100. Doi.org/10.1093/cvr/cvz198.
120. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018; 9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
121. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Advances in Clinical Chemistry*. 2009;48: 111-136. Doi.org:10.1016/S0065-2423(09)48005-3.
122. Deokar SA, Dandekar SP, Shinde GA, et al. Role of serum interleukin-6 in heart failure. *International Journal of Advances in Medicine*. 2018; 5(4): 936-940. Doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20183123.
123. Sproston NR, Mohtadi ME, Slevin M, et al. The Effect of C-Reactive Protein Isoforms on Nitric Oxide Production by U937 Monocytes/Macrophages. *Front Immunol*. 2018; 9: 1500. doi:10.3389/fimmu.2018.01500.
124. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-2168. DOI:10.1161/01.cir/102.18.2165.
125. Urschel K, Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon*. 2015; 7: 9-25. Doi.org: 10.2147/IJICMR.S64894.
126. Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA et al. Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1660–1670.
127. Szabo T, Postrach E, Mähler A, et al. Increased catabolic activity in adipose tissue of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1131-7. doi: 10.1093/eurjhf/hft067.
128. Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage II-A. *Georgian Med News*. 2017;267:43–48.

129. Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(1):28–38.
130. Zhu T, Cui L, Zhu N, Wang J, Geng Z, Li Z. Analysis of bone mineral density in patients with chronic heart failure. *J Clin Cardiol.* 2016;32:811–814.
131. Qian C, Xu S. Observation of osteoporosis in elderly patients with congestive heart failure. *Chin J Rural Med Pharm.* 2014;21:10–11.
132. Xing W, Lv X, Gao W, et al. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2018;13:343–353. doi:10.2147/CIA.S154356.
133. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the osteoporotic fractures in men study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(7): 735–740.
134. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, Clemenza F, Tognoni G, Anand IS, Cohn JN, Anker SD, Tavazzi L, Latini R; GISSI-HF and Val-HeFT Investigators. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:424–433.
135. Song EK, Lee Y, Moser DK, Dekker RL, Kang SM, Lennie TA. The link of unintentional weight loss to cardiac event-free survival in patients with heart failure Brief title: Weight loss, depressive symptoms, and hsCRp. *J Cardiovasc Nurs.* 2014;29 (5):439–447.
136. Zamboni M, Rossi AP, Corzato F, Bambace C, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013; 13: 58–67.
137. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7: 246–260.
138. Steinborn W, Anker SD. Cardiac Cachexia: Pathophysiology and Clinical Implications. *Basic Appl Myol.* 2003; 13 (4): 191-201.

139. Von Haehling, S. The wasting continuum in heart failure: From sarcopenia to cachexia. *Proc. Nutr. Soc.* 2015;74: 367–377
140. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschope C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013; 34: 512–519.
141. Emami A, Saitoh M, Valentova M, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: Results from the Studies Investigating Co-Morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20: 1580–1587.
142. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 162(2):77-85.
143. Hajahmadi M, Shemshadi S, Khalilipour E, et al. Muscle wasting in young patients with dilated cardiomyopathy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8: 542–548
144. Yin J, Lu X, Qian Z, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics.* 2019; 9(14): 4019-4029. doi: 10.7150/thno.33000.
145. Kato A. Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure. *Future Cardiol.* 2013; 9(6): 767–770. doi: 10.2217/fca.13.74.
146. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008; 156(1): 13-22. DOI:10.1016/j.ahj.2008.02.014.
147. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *European Journal of Heart Failure.* 2007; 9 (4): 397-402. Doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.016.

148. Zuchinali P, Souza GC, Alves FD, et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(5):434–441. doi:10.5935/abc.20130185.
149. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) programme. *Eur Heart J.* 2008;29:2641–2650.
150. Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet.* 2002; 359(9310): 926–930.
151. Packer M, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651–8.
152. Clark AL, Coats AJ, Krum H, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8: 549–556
153. Воронков ЛГ, Богачова НВ, Гавриленко ТІ, та ін. Клініко-гемодинамічні ефекти лікування карведилолом у хворих з хронічною серцевою недостатністю: зв'язок лабораторних показників і параметрів вегетативної регуляції ритму серця. *Український кардіологічний журнал.* 2004.
154. Wiens M, Etminan M, Gill SS, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observation studies. *J. Intern. Med.* 2006; 260(4): 350–362.
155. Anker SD, Lechat P, Dargie HJ. Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: results from the CIBIS-II study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:156A–7A.

156. Burton LA, Mcmurdo ME, Struthers AD. Mineralocorticoid antagonism: a novel way to treat sarcopenia and physical impairment in older people? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:725-9.
157. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study-ELITE II. *J Card Fail*. 1999; 5(2):146-54.
158. Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1218–1223.
159. Morris JH, Chen L. Exercise training and heart failure: a review of the literature. *Card Fail Rev*. 2019; 5(1): 57–61.doi:10.15420/cfr.2018.31.1.
160. Van Craenenbroeck EM. Exercise training as therapy for chronic heart failure. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017; 14 (43).
161. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716–8695716.
162. Souza RW, Piedade WP, Soares LC, et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions. *PLoS One*. 2014;9(10):e110020.
163. Deurenberg P, Weststrate J, Seidell J. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991; 65(2): 105-114.
164. Stevens L, Coresh J, Greene T. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate . *N Engl J Med*. 2006; 354: 2473–2483.
165. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-6 в биологических жидкостях человека и культурных средах. ЗАЛ «Вектор-Бест» Новосибирск, 20.05.08.-23 с.

166. Жарінов ОЙ, Куць ВО. Електрокардіографія для сімейного лікаря. Київ. Четверта хвиля. 2019. 191 с.
167. Catherine M. Otto. Textbook of clinical echocardiography. 5th Edition: 2013. 576 p.
168. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Поташев СВ. Настанови з клінічної ехокардіографії. Наукова думка. 2018.
169. Лелюк ВГ, Лелюк СЕ. Методика исследования сосудистой системы. Ультразвуковая ангиология. 2003; 4: 83–203.
170. Радченко ВА, Костерин СБ, Дедух НВ, и др. Костная денситометрия в клинической практике. Ортопедия, травматология и протезирование. 2015; 2: 100-107.
171. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166:111-7.
172. Горбачова ВВ. Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності. 2019. 60-61.
173. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Heart Failure. 1987; 3:198-207.
174. Tiesinga LJ, Dassen TW, Halfens RJ. DUFs and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale. Int J Nurs Stud. 1998;35(1-2):115-23. doi:10.1016/s0020-7489(98)00005-4.
175. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB. A brief self-administrated questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). Am. J. Cardiol. 1989; 64: 651-4.
176. Beck AT. Depression Inventory. Philadelphia, PA: Center for Cognitive therapy. 1978.
177. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. К.: Геотар-мед; 2003. 143 с.

178. 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. doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.4856.
179. 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.
180. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в 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. doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.5361.
181. Воронков ЛГ, Войцеховська КВ, Федьків СВ, Коваль ВІ. Антропометричні параметри та показники тканинних компартментів тіла в пацієнтів із 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.
182. 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. DOI:10.21303/2504-5679.2019.00999
183. 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.
DOI 10.32471/umj.1680-3051.133.162828
184. 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.
DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2019-3-34>
185. 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.
doi.org/10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.3342.
186. 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. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.6.5364>
187. Mozaffarian D, Benjamin E, Go A. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016; 133: 447–454.
doi.org/10.1161/CIR/0000000000000366.
188. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, et al. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. Int J Cardiol. 2011;146(3):359–63.
[doi:10.1016/ijcard.2009.07.042](https://doi.org/10.1016/ijcard.2009.07.042)
189. Farkas J, von Haehling S, Kalantar-Zadeh K, et al. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2013;4(3):173–8.
190. Song EK, Lee Y, Moser DK, et al. The link of unintentional weight loss to cardiac event-free survival in patients with heart failure Brief title: Weight loss,

- depressive symptoms, and hsCRP. *J Cardiovasc Nurs.* 2014; 29(5): 439–447. doi:10.1097/JCN.0b013e3182a46ba8.
191. von Haehling, S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2010; 1: 1-5. DOI:10.1007/s13539-010-0002-6.
 192. Al-Omari A, Hweidi I. Predictors of Cardiac Cachexia among Jordanian Chronic Heart Failure Patients. *G J Health Science Nurs.* 2018; 1: 113.
 193. Jankowska E, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006; 114: 1829-1837.
 194. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14056–14074.
 195. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454–2461.
 196. Song EK, Lee Y, Moser DK, et al. The link of unintentional weight loss to cardiac event-free survival in patients with heart failure Brief title: Weight loss, depressive symptoms, and hsCRP. *J Cardiovasc Nurs.* 2014; 29(5): 439–447. doi:10.1097/JCN.0b013e3182a46ba8.
 197. Vitale C, Spoletini I, Rosano G. Frailty in Heart Failure: Implications for Management. *Card Fail Rev.* 2018; 4(2): 104–106. doi:10.15420/cfr.2018.22.2.
 198. Florea V, Henein M, Rauchhaus M, et al. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J.* 2002; 144: 45- 50.
 199. Florea V, Moon J, Pennell D, et al. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol.* 2004; 97: 15-20.
 200. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and

- cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1684-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehw008.
201. Mandeep R. Mehra, MD. Fat, Cachexia, and the Right Ventricle in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(18). Doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.021.
202. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *Journal of Cardiac Failure*. 2015; 21 (12): 973–980.
203. Anker S, Egerer K, Volk H. et al. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1426-1429.
204. Anker S, Ponikowski P, Clark A. et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999; 20: 683-693.
205. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, et al. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019; 3(1): 1-13. Doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006.
206. Воронков ЛГ, Шкурят ІА, Бесага ЄМ. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 2005; 6: 86-90.
207. Тополянская СВ, Вакуленко ОН, Семашкова АЕ, и др. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте. *Клиническая медицина*. 2017; 95(4): 457-464. doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-5-457-464.
208. Ковалева ЮВ. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):356–370. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4- 356-370.

209. Осипова АА. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы. Окружающая среда и энергетическое поведение. 2019; 2: 55-82. DOI: 10.5281/zenodo.3328788
210. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, et al. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 191–198. doi:10.2147/DMSO.S182406.
211. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, et al. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart.* 1999; 82(3): 352–356. doi:10.1136/hrt.82.3.352.
212. Романцова ТИ, Волкова ГЕ. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. *Ожирение и метаболизм.* 2005; 2.
213. Brunjes DL, Kennel PJ, Schulze CP. Exercise capacity, physical activity, and morbidity. *Heart Failure Reviews.* 2017; 22(2):133-139 DOI:10.1007/s10741-016-9592-1.
214. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Japanese Older Adults. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2013; 14: 911-915. DOI:10.1016/j.jamda.2013.08.015.
215. Kumar A, Harsh S, Singh V, Raizada A, Kumar S. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal.* 2015; 67(2): 89-97. doi.org/10.1016/j.ehj.2014.11.005.
216. Кручинкина ЕВ, Рябова ТР, Баталов РЕ, Рябов ВВ. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 238–253. doi.org: 10.20538/1682-0363-2018-4-238–253.
217. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, et al. C-Reactive Protein in Heart Failure Prognostic Value and the Effect of Valsartan. *Circulation.* 2005; 112: 1428–1434.

218. Sproston NR, Mohtadi ME, Slevin M, et al. The Effect of C-Reactive Protein Isoforms on Nitric Oxide Production by U937 Monocytes/Macrophages. *Front. Immunol.* 2018. doi.org/10.3389/fimmu.2018.01500.
219. Пожилова ЕВ, Новиков ВЕ. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2015; 14 (4): 35-41.
220. Zhao Q, Li J, Yang J, Li R. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(9): e6094. doi:10.1097/MD.0000000000006094.
221. Valentova M, von Haehling S, Krause C, et al. Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction. *Int J Cardiol.* 2013; 169: 219–224. doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.134.
222. Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2020. Doi.org/10.1016/j.healun.2020.02.004.
223. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, Yusuf S. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal.* 2008; 29: 2641–2650. doi:10.1093/eurheartj/ehn420.
224. Santanasto AJ, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Body Composition Remodeling and Mortality: The Health Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72 (4): 513–519. DOI:10.1093/Gerona/glw163.
225. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51 (3): 323–30. DOI:10.1046/j.1532-5415.2003.51105.x.

226. Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2016; 215: 301–306. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.128.
227. Brink M, Price S, Chrast J, et al. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 2001; 142(4):1489-96. doi:10.1210/endo.142.4.8082.
228. Collmati A, Marzetti E, Calvani R, et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol.* 2016; 13(7): 615–624. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004.
229. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond).* 2014;38 (8):1110–4.
230. Matsushita M, Shirakabe A, Hata N, et al. Association between the body mass index and the clinical findings in patients with acute heart failure: evaluation of the obesity paradox in patients with severely decompensated acute heart failure. *Heart Vessels.* 2017; 32(5): 600-608. doi:10.1007/s00380-016-0908-9.
231. Rauchhaus M, Koloczek V, Volk H, et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2000;76 (2-3):125–33.
232. Akintunde AA. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria. *Niger Med J.* 2017; 58(1): 7–12. doi:10.4103/0300-1652.218411.
233. Romuk E, Wojciechowska C, et al. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019. doi.org/10.1155/2019/7156038.

234. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009; 73(3): 411-418. DOI:10.1253/circj.cj-08-1102.
235. Thoma A, Lighfoot AP. NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1088: 267-279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12.
236. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, et al. Body Composition by DXA. *Bone.* 2017; 104: 101–105. doi:10.1016/j.bone.2017.06.010.
237. Lavine KJ, Sierra OL. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017; 22(2): 179-189. doi: 10.1007/s10741-016-9593-0.
238. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257 (1): 79-83.
239. Birkenfeld A, Boschmann M, Moro C, et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3622–3628. DOI:10.1210/jc.2004-1953.
240. Lavie C, Milani R, Ventura H. Body Composition and Heart Failure Prevalence and Prognosis: Getting to the Fat of the Matter in the “Obesity Paradox”. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(7): 605–608. doi:10.4065/mcp.2010.0333.
241. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008; 156 (1): 13–22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
242. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure.* 2017; 19(7): 873–879. doi: 10.1002/ehf.664.

Додаток А

Список публікацій здобувача

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Додаток Б

Апробація результатів дисертаційної роботи

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 17 березня 2020 р. та представлені наступних наукових форумах: ІХ Науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ 2019р.); ХХ Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2019р.).

Додаток В

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор
Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
України
д.мед.н. Воловиченко Ю.П.



_____ 2020 р.

Акт впровадження
в навчальний процес кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика

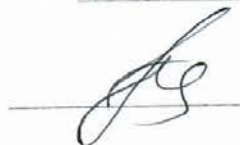
результатів, що отримані при виконанні дисертаційної роботи в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Втрата маси тіла при хронічній серцевій недостатності: механізми та клінічне значення» (наукові керівники: д.мед.н., проф. Воронков Л.Г., керівник відділу серцевої недостатності; д.мед.н., Федьків С.В., завідувач відділу променевої діагностики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова»; виконавець: аспірант Войцеховська К.В.), впроваджені в лекції та семінарські заняття кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика на циклі «Спеціалізація з кардіології».

№ п/п	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та вид видання	Форма впровад- ження	Дата впровад- ження
1.	Рекомендації з оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛПШ впродовж тривалого спостереження. Джерело інформації. Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Воронков Л.Г., Войцеховська К.В., Федьків С.В., Гавриленко Т.І., Коваль В.І. <i>Український кардіологічний журнал</i> . 2019; 5: 33-43.	Лек. Сем.	25.10.2019 04.11.2019

Завідувач кафедри кардіології
НМАПО ім. П.Л.Шупика
професор, д.мед.н.

 М.М. Долженко

Куратор циклу, к.м.н.,
асистент.

 Т.В. Сімагіна

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Обласний медичний

консультативно-діагностичний

центр» Житомирської обласної ради



Дімова В.Ф.

«05» «03» 2020 р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Воронков Л.Г., Войцеховська К.В.

3. Джерело інформації.

Стаття – Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В., Коваль В.І., Бабіч П.М. 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.

4. Де впроваджено: кардіо-диспансерне відділення КНП «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради

5. Термін впровадження:

січень 2020 р. – березень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 120 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ ймовірність настання комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з втратою маси тіла $> 4,5$ кг за останні 6 місяців.

Відповідальна за впровадження,

завідувачка кардіо-диспансерним відділенням  Ільчишина О.В.

«05» 03 2020 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Центру інноваційних
медичних технологій НАМН України

к.м.н. Кризьська Т.П.

« 12 » 03 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШі впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Войцеховська К.В.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В., Коваль В.І., Бабіч П.М. 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.
4. **Де впроваджено:** кардіологічне відділення Центру інноваційних медичних технологій НАМН України
5. **Термін впровадження:**
грудень 2019 р. – березень 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 120 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШі $\leq 35\%$ ймовірність настання комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з показниками $TAPSE \leq 11$ мм та/або співвідношення $TAPSE/СТЛА$ (сistolічний тиск в легеневій артерії) $\leq 0,27$ за даними ультразвукового дослідження серця.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічного відділення

Лук'янова О.В.

« 12 » 03 2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. генерального директора
КНП КОР «Київська
обласна лікарня»

д.мєд.н. Єлагін В.В.

«11» 03 2020р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Войцеховська К.В.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В., Коваль В.І., Бабіч П.М. 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.
4. **Де впроваджено:** консультативно-лікувальне відділення поліклініки КНП КОР «Київська обласна лікарня»
5. **Термін впровадження:**
січень 2020 р. – березень 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 120 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ ймовірність настання комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з окружністю плеча ненапруженої руки $\leq 32,5$ см та/або товщиною шкірно-жирової складки над трицепсом ≤ 24 мм.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача консультативно-лікувального відділення поліклініки

Савицька Л.М.

«11» 03 2020р.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Козлов С.В.

« 03 » березня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Войцеховська К.В.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В., Коваль В.І., Бабіч П.М. 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.
4. **Де впроваджено:** ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
5. **Термін впровадження:**
грудень 2019 р. – березень 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 120 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШІ ймовірність настання комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з індексом м'язової маси кінцівок за даними подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії тіла $\leq 8,96 \text{ кг/м}^2$.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», д.мед.н., професор



Шатило В.Б.

« 03 » березня 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КМКЛ №4

Мостепан Т.В.



» 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Войцеховська К.В.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В., Коваль В.І., Бабіч П.М. 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.
4. **Де впроваджено:** кардіологічне відділення КМКЛ №4
5. **Термін впровадження:**
січень 2020 р. – березень 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 120 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ ймовірність настання комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з відсотком жирової тканини, визначеним за формулою Durnin-Womersley, $\leq 16,7\%$.

Відповідальна за впровадження,
завідуюча кардіологічним відділенням

Лащевська О.І.

10.03.2020 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.м.н., проф. Корнацький В.М.



« 04 » березня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Войцеховська К.В.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Войцеховська К.В., Воронков Л.Г., Федьків С.В., Коваль В.І., Бабіч П.М. 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.
4. **Де впроваджено:** консультативна поліклініка ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска»
5. **Термін впровадження:**
грудень 2019 р. – березень 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 120 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ ймовірність настання комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з окружністю плеча ненапруженої руки $\leq 32,5$ см та/або окружністю стегна ≤ 50 см.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
« 04 » березня 2020 р.

к.м.н. Циж О.В.