

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СМОЛЬЯНОВА ОЛЕКСАНДРА ВІКТОРІВНА

УДК 616.12-008.315:616.61-008.6]-053.9-082.4-037:614.21

ДИСЕРТАЦІЯ

**КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ У
ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Олександра СМОЛЬЯНОВА

Науковий керівник – **Ханюков Олексій Олександрович**,
доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Смольянова О.В. Комплексний підхід до прогнозування госпіталізацій у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та порушенням функції нирок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності прогнозування госпіталізацій у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою функцією нирок шляхом виділення груп ризику на основі даних клініко-лабораторних досліджень і рівню прихильності до лікування, та визначення впливу зазначених факторів на показники якості життя (ЯЖ) та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Для досягнення поставленої мети у дослідження було залучено 93 пацієнта похилого віку (за класифікацією ВООЗ, 2015 р.) з ХСН II стадії на фоні артеріальної гіпертензії (АГ) II стадії, 1-2 ступеня, та ШКФ >45 мл/хв/1,73 м². Середній вік складав 64 [62; 68] років, частка чоловіків – 37,6% (35/93). Тривалість АГ становила 8 [7; 10] років. Скарги на задишку на момент включення у дослідження мали усі пацієнти, на перебої в роботі серця – 19,3%, на неможливість знаходитися у горизонтальному положенні – 55,9% пацієнта. При об'єктивному обстеженні усі хворі мали набряки на нижніх кінцівках, у 21,5% хворого виявлялося набухання яремних вен, у 49,5% – вислуховувалися хрипи над легеньми (ознака лівошлуночкової недостатності). Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) становив 155 [150; 163] мм.рт.ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – 88 [79; 92] мм.рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – 74 [68; 79] ударів за хвилину (уд/хв). Середній бал за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС) становив 5 [3; 7] балів, результат за Мінесотським опитувальником ЯЖ хворих з ХСН

(МОЯЖСН) – 50 [39; 61] балів. Середні тенденції показника креатиніну були 92 [88; 99] мкмоль/л, ШКФ – 61,1 [56,6; 68] мл/хв/1,73 м². Частка хворих з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² складала 45,2% (42/93). При ехокардіографічному дослідженні фракція викиду (ФВ) була 61,3 [56; 67,8] %, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІМ МЛШ) – 110 [100,7; 130,6] г/м², розмір лівого передсердя (ЛП) – 4,1 [3,9; 4,3] см.

ШКФ під час спостереження була статистично значущо нижчою у старіших хворих ($p < 0,05$), з вищим показником САТ ($p < 0,05$), у жінок ($p < 0,01$), при наявності захворювання кістково-суглобового апарату ($p < 0,01$), у неприхильних до лікування хворих ($p < 0,05$), при меншій дистанції, що пройдено під час тесту з 6-хвилинною ходою (Т6Х) ($p < 0,01$). При побудові ліній тренду спостерігалось зниження ШКФ при збільшенні суми балів за ШОКС. Рівень ШКФ зворотно корелював з віком хворого, тривалістю АГ, показником САТ, кількістю балів за ШОКС, а також прямо – з прихильністю до лікування, дистанцією, що пройдено під час Т6Х.

За час дослідження Δ ШКФ становила 3,4 [-0,9; 7,1] мл/хв/1,73 м². Найбільша кількість пацієнтів мала поліпшення через рік спостереження – 68,8% (95 % довірчій інтервал (ДІ) 58,8 – 77,3%), зниження до 5 мл/хв/1,73 м² спостерігалось у 17,2% (95 % ДІ 10,9 – 26,1%), а більше 5 мл/хв/1,73 м² – у 11,8% (95 % ДІ 6,7 – 20%). Погіршення ШКФ відбулося у 29% (95% ДІ 20,8 – 38,9%) пацієнтів з медіаною зниження -3,3 [-5,8; -1,7] мл/хв/1,73 м². Хворі з погіршенням не відрізнялися від тих, у кого воно не сталося, за тривалістю АГ ($p = 0,11$), гендерним розподілом ($p = 0,43$), часткою курців ($p = 0,99$), показниками, що отримано під час ехокардіографічного дослідження (ІМ МЛШ, г/м² ($p = 0,62$), ФВ, % ($p = 0,27$), розмір ЛП, см ($p = 0,32$)). Проте вони були вірогідно старішими ($p = 0,04$) та мали гіршу прихильність до лікування ($p < 0,01$). Кількість хворих, що були госпіталізовані під час першого та другого півріччя спостереження, була вірогідно більшою у групі з погіршенням функції нирок ($p < 0,01$ для обох півріччя). Виявлено асоціативний зв'язок між погіршенням функції нирок та стаціонарним лікуванням у перші ($\phi = 0,45$) та другі ($\phi = 0,39$)

6 місяців спостереження. Шанс мати погіршення функції нирок у пацієнта з когорти прихильних до лікування був у 5,88 разів меншим у порівнянні з неприхильними (відношення шансів (ВШ)=0,17, 95% ДІ 0,06 – 0,5). Після корекції на рівень прихильності за допомогою логістичного регресійного аналізу достовірними предикторами погіршення функції нирок залишалися показники 2 візиту (6 місяців): Т6Х ≤ 321 м – ВШ 3,98 (95% ДІ 1,32 – 11,99), вислуховування дрібнопухирчастих хрипів над легенями – ВШ 2,99 (95% ДІ 1,03 – 8,62), ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² – ВШ 3,06 (95% ДІ 1,09 – 8,54), а також госпіталізації протягом першого – ВШ 5,76 (95% ДІ 1,81 – 18,26) та другого – ВШ 4,42 (95% ДІ 1,45 – 13,48) півріч спостереження.

Під час оцінки толерантності до фізичного навантаження неприхильні до лікування пацієнти як з когорти з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², так і з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², проходили статистично значуще меншу відстань під час Т6Х ($p < 0,05$) порівняно з більш прихильними. Подальше порівняння неприхильних хворих виявило, що підгрупа з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² мала менші середні тенденції дистанції, що пройдено під час Т6Х, порівняно з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), протягом усього спостереження.

Виявлено, що показник ЯЖ неприхильних до лікування пацієнтів був вірогідно гіршим у порівнянні з показником більш прихильних: 59 [48; 62] та 41 [35; 53] бал, $p < 0,01$, – під час стаціонарного етапу; 47 [42; 52] та 30 [28; 40] балів, $p < 0,01$, – через 6 місяців (амбулаторно); 48 [38; 54] та 29 [27; 40] балів, $p < 0,01$, – через 12 місяців (амбулаторно) (більша кількість балів за МОЯЖСН – гірша ЯЖ). Статистично значуща різниця показника ЯЖ під час дослідження зберігалася між неприхильними та недостатньо прихильними пацієнтами в незалежності від попадання у групу з ШКФ \geq та < 60 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,01$).

Під час усього дослідження зворотній зв'язок зберігався між показником ЯЖ та рівнем прихильності до лікування (під час госпітального етапу – $r_s = -0,48$ (95 % ДІ -0,62 – -0,31, $p < 0,05$), через 6 місяців – $r_s = -0,59$ (95 % -0,71 – -0,44, $p < 0,05$) та 12 місяців – $r_s = -0,57$ (95 % ДІ -0,69 – -0,42, $p < 0,05$) спостереження). Визначено, що показник ЯЖ був прямо пов'язаний з рівнем САТ,

вислуховуванням хрипів при аускультатії легень, ФК за NYHA, та зворотно – з дистанцією, що пройдено під час Т6Х, і показником ШКФ.

Прихильність до лікування залишалася достовірним предиктором ЯЖ (за даними лінійного регресійного аналізу): гірша прихильність до лікування призводила до погіршення ЯЖ. Прихильність до лікування пояснювала 23%, 34% та 31% дисперсії показника ЯЖ у пацієнтів під час 1, 2 та 3 візитів відповідно. За допомогою медіаторного аналізу продемонстровано, що рівень САТ є фактором, який обумовлює наявність зв'язку між рівнем прихильності до лікування та показником ЯЖ.

За час 6-місячного спостереження 21 з 93 хворих був госпіталізований з приводу ХСН (23% (95% ДІ 15 – 32%)). Між когортами госпіталізованих та негоспіталізованих пацієнтів виявлено значущу різницю за тривалістю АГ, роки, – 10 [8; 11] і 8 [7; 10] ($p=0,02$) та показником САТ, мм.рт.ст., – 149 [143; 152] і 142 [137; 148] ($p<0,01$). Показник госпіталізації корелював з рівнем САТ ($r_s=0,31$ (95% ДІ 0,11 – 0,48), $p<0,05$) та тривалістю АГ ($r_s=0,24$ (95% ДІ 0,04 – 0,42), $p<0,05$). При клінічній оцінці у госпіталізованих частіше виявляли хрипи у легенях (67% проти 14%, $p<0,01$), вищий ФК за NYHA (для I ФК – 0% проти 44%, для II ФК – 95% проти 53%, $p<0,01$), а при Т6Х вони проходили у середньому меншу дистанцію (287 [282; 311] м проти 364 [309; 404] м, $p<0,01$). Для госпіталізації виявлено наявність зв'язку з попередніми проявами лівошлуночкової недостатності (вислуховування дрібнопухирчастих хрипів над легенями) ($\phi=0,5$), з ФК за NYHA ($r_s=0,38$ (95% ДІ 0,19 – 0,54), $p<0,05$), з дистанцією, що пройдено під час Т6Х ($r_s=-0,4$ (95% ДІ -0,56 – -0,21), $p<0,05$). Пацієнти, що у майбутньому потребували стаціонарного лікування, мали вищий показник ЯЖ у балах (вищий показник – гірша ЯЖ за МОЯЖСН) – 49 [44; 57] проти 40 [30; 47] при $p<0,01$, та гірший рівень прихильності (2 бали обрали 91% проти 43%), $p<0,01$). Знайдено взаємозв'язок госпіталізації з показником ЯЖ у балах ($r_s=0,38$ (95% ДІ 0,19 – 0,54), $p<0,05$) та з рівнем прихильності ($r_s=-0,4$ (95% ДІ -0,56 – -0,21), $p<0,05$).

Групи значуще відрізнялися за рівнем креатиніну, (88 [86; 95] проти 83 [79; 89] мкмоль/л, $p=0,02$) та ШКФ (59,8 [56; 70,2] проти 69,9 [64,2; 79,7] мл/хв/1,73 м², $p<0,01$) у тих, хто потребував і не потребував стаціонарного лікування відповідно. Виявлено взаємозв'язок між госпіталізацією і рівнем креатиніну ($r_s=0,25$ (95% ДІ 0,05 – 0,43), $p<0,05$) та рівнем ШКФ ($r_s=-0,29$ (95% ДІ -0,47 – -0,09), $p<0,05$). Кількість пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² у групі госпіталізованих була більшою – 61,8% проти 19,4%, $p<0,001$; між даними показниками було виявлено асоціацію середньої сили ($\phi=0,39$).

Для подальшого дослідження неперервні змінні ЯЖ, ШКФ, САТ, ШОКС та Т6Х були перекодовані у дихотомічні (ЯЖ_{кат}, ШКФ_{кат}, САТ_{кат}, ШОКС_{кат}, Т6Х_{кат} відповідно) за допомогою ROC-аналізу. Отримані шляхом зазначеного аналізу значення, а також розподіл показника у госпіталізованих та негоспіталізованих пацієнтів становили – ЯЖ_{кат} >41 балів (86% проти 42%, $p<0,05$), САТ_{кат} >142 мм.рт.ст. (76% проти 46%, $p=0,03$), ШОКС_{кат} >3 балів (81% проти 39%, $p<0,001$), Т6Х_{кат} ≤ 311 м (81% проти 28%, $p<0,05$), прихильність до лікування_{кат} ≤ 2 бали (91% проти 43%, $p<0,01$), ШКФ_{кат} $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² (62% проти 19%, $p<0,001$). Між показником госпіталізації виявлено зв'язок середньої сили з ЯЖ_{кат} ($\phi=0,37$), ШКФ_{кат} ($\phi=0,39$), ШОКС_{кат} ($\phi=0,35$), прихильністю до лікування ($\phi=0,4$), слабкої сили з САТ_{кат} ($\phi=0,25$) та відносно сильний зв'язок з Т6Х_{кат} ($\phi=0,45$). При оцінці рівню впливу означених раніше показників на шанс бути госпіталізованим виявлено, що у хворого рівень САТ >142 мм.рт.ст. збільшує ймовірність у 3,78 рази (ВШ 3,78 (95% ДІ 1,25 – 11,43)), ЯЖ >41 балів – у 8 разів (ВШ 8,4 (95% ДІ 2,27 – 31,1)), ШОКС >3 бали – у 6,68 разів (ВШ 6,68 (95% ДІ 2,0 – 22,26)), Т6Х ≤ 311 м – в 11 разів (ВШ 11,1 (95% ДІ 3,3 – 36,88)), вислуховування дрібнопухирчастих хрипів над легенями – у 12 разів (ВШ 12,4 (95% ДІ 4,02 – 38,26)), рівень ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² – у 6,7 разів (ВШ 6,73 (95% ДІ 2,34 – 19,35)); прихильність до лікування ≥ 3 бали, навпаки, зменшує шанс бути госпіталізованим у 12,5 разів (ВШ 0,08 (95% ДІ 0,02 – 0,37)).

Для передбачення ймовірності госпіталізації на основі предикторів, що можуть бути використані на амбулаторному рівні, було побудовано модель: $p = \exp(-4,65 - 2,18x_1 + 2,43x_2 + 1,63x_3 + 2,7x_4) / (1 + \exp(-4,65 - 2,18x_1 + 2,43x_2 + 1,63x_3 + 2,7x_4))$, де p – вірогідність госпіталізації, $-4,65$ – вільний член, x_1 – бінарний показник прихильності до лікування, x_2 – наявність хрипів у легенях, x_3 – бінарний показник ШКФ, x_4 – NYHA, II ФК. Між показниками моделі відсутня колінеарність, залишки за моделлю не мали систематичного відхилення. Модель добре узгоджується з вихідними даними (показник Хосмера-Лемешова – $0,65$ ($p=0,96$), перевірка за методом максимальної правдоподібності – $\chi^2=43,78$, $df=4$, $p<0,001$). Частка збігу фактичної та передбаченої за допомогою моделі належності спостережень до категорій «госпіталізованих» та «негоспіталізованих» становила 82% (95% ДІ $73 - 88\%$). За даними AUC ($0,91$ (95% ДІ $0,83 - 0,96$), $p<0,001$) рівняння має відмінну прогностичну здатність та перевищує AUC для кожної зі змінних, що увійшли до нього, окремо. За результатом моделі оптимальним порогом відсікання за результатами ROC-аналізу є показник $>0,155$ (точка Йодена – $0,696$, чутливість – $90,48\%$ (95% ДІ $69,6 - 98,8\%$), специфічність – $79,17\%$ (95% ДІ $68,0 - 87,8\%$)), який і використовується у якості класифікатора. При внутрішній валідації за допомогою бутстреп у пакеті Statistica частка збігу складала від 74 до 98% з середнім показником 86% (95% ДІ $77 - 92\%$).

Наукова новизна отриманих результатів. Показано, що у пацієнтів з ХСН та порушеною функцією нирок при рівні ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² неприхильність до лікування призводить до статистично значуще гіршого показника толерантності до фізичного навантаження, визначеного за допомогою Т6Х, у порівнянні з хворими, у яких ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м². Встановлено та обґрунтовано зв'язок між показником ШКФ та рівнем прихильності до лікування, кількістю балів за ШОКС, дистанцією, що пройдено під час Т6Х. Розширено уявлення про прогностичні фактори погіршення ШКФ протягом року у пацієнтів з ХСН на фоні АГ та порушеною функцією нирок. Визначено клініко-лабораторні фактори, що взаємопов'язані з показником ЯЖ

у зазначеної когорти хворих. Встановлено та обґрунтовано наявність зв'язку між рівнем прихильності до лікування та показником ЯЖ. Доведено, що рівень САТ у пацієнтів з ХСН на фоні АГ та зниженою функції нирок є фактором, який обумовлює зв'язок між прихильністю до лікування та ЯЖ. На основі результатів дослідження когорти хворих з ХСН на фоні АГ та зниженою функції нирок доповнено дані щодо прогностичних ФР госпіталізації з приводу ХСН протягом наступних 6 місяців, а також побудовано прогностичну модель для визначення ймовірності означеної несприятливої події.

Теоретична та практична цінність роботи. Для визначення пацієнтів з групи ризику погіршення функції нирок рекомендовано визначати прихильність до лікування з використанням опитувальника Моріскі-Грін та толерантність до фізичного навантаження за допомогою Т6Х. При отриманні ≤ 2 балів за опитувальником Моріскі-Грін та проходженні дистанції ≤ 321 м відносити пацієнта до групи ризику. Для покращення ЯЖ пацієнтів ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок рекомендовано підвищувати прихильність до лікування, особливо до антигіпертензивної терапії. Рекомендовано застосування розробленої моделі прогнозування, що включає показники, які є простими для отримання в амбулаторних умовах (ФК за NYHA, наявність хронічної лівошлуночкової недостатності (вислуховування хрипів над легенями), ШКФ та рівень прихильності до лікування) для виділення пацієнтів групи ризику госпіталізації протягом наступних 6 місяців з метою моніторингу та ранньої корекції виявлених порушень.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, хронічна хвороба нирок, знижена функція нирок, функція нирок, госпіталізація, якість життя, прихильність до лікування, погіршення функції нирок, швидкість клубочкової фільтрації, похилий вік.

ANNOTATION

Smolianova O.V. A comprehensive approach to predicting hospitalisations in elderly patients with chronic heart failure and impaired kidney function. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

The dissertation for the Doctor of Philosophy degree in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation work was performed at the Department of Internal Medicine 3 of the Dnipro State Medical University.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of hospitalisation forecasting in elderly patients with chronic heart failure (CHF) and impaired kidney function by identifying risk groups based on clinical and laboratory research data and a medication adherence level, and determining the impact of these factors on quality of life (QoL) and glomerular filtration rate (GFR).

To achieve the goal, 93 elderly patients (according to the WHO classification, 2015) with CHF II stage with the background of arterial hypertension (AH) stage II, grade 1-2, and impaired kidney function with GFR >45 ml/min/1,73 m². The mean age was 64 [62; 68] years old, and the portion of men was 37,6% (35/93). The mean duration of hypertension was 8 [7; 10] years. At the time of inclusion in the study, shortness of breath was present in all the patients, feeling of rhythm disturbances – in 19,3%, and inability to be in a horizontal position – in 55,9%. On objective examination, all the patients had edema in the lower extremities, 21,5% of patients had jugular vein distension, and 49,5% had fine crackles over the lungs (a sign of left ventricular failure). The mean systolic blood pressure (SBP) was 155 [150; 163] mmHg, diastolic blood pressure (DBP) – 88 [79; 92] mmHg, heart rate (HR) – 74 [68; 79] beats per minute (bpm). The mean score on the Clinical Symptom Rating Scale (CSRS) was 5 [3; 7] points. The result of surveying with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire was found to be 50 [39; 61] points. The mean trends of the creatinine were 92 [88; 99] mmol/l, GFR – 61,1 [56,6; 68] ml/min/1,73 m². The proportion of patients with GFR <60 ml/min/1,73 m² was 45,2%. During the echocardiographic study, the ejection fraction (EF) was 61,3 [56; 67,8] %, left

ventricular myocardial mass index (LV MMI) – 110 [100,7; 130,6] g/m², the left atrium size (LA) – 4,1 [3,9; 4,3] cm.

GFR during observation was significantly lower in older patients ($p < 0,05$), with a higher level of SBP ($p < 0,05$), in women ($p < 0,01$), in the presence of bones and joint diseases ($p < 0,01$), in non-adherent patients ($p < 0,05$), at a shorter distance covered during the 6-minute walk test (6MWT) ($p < 0,01$). When constructing the trend lines, a GFR decrease was observed with an increase in the sum of points according to CSRS. The GFR level was inversely correlated with the patient's age, the AH duration, the SBP level, the number of points on CSRS, as well as directly – with medication adherence and the distance covered during 6MWT.

During the study, Δ GFR was 3,4 [-0,9; 7,1] ml/min/1,73 m². After a year of observation the most of patients – 68,8% (95% confidence interval (CI) 58,8 – 77,3%) – had an improvement in GFR, a decrease up to 5 ml/min/1,73 m² was observed in 17,2% (95% CI 10,9 – 26,1%), and more than 5 ml/min/1,73 m² – in 11,8% (95% CI 6,7 – 20%). Deterioration of GFR occurred in 29% (95% CI 20,8 – 38,9%) of patients, in whom the mean decrease level was -3,3 [-5,8; -1,7] ml/min/1,73 m². Patients with kidney function deterioration did not differ from those who had not have it in terms of the AH duration ($p = 0,11$), gender distribution ($p = 0,43$), the smokers proportion ($p = 0,99$), echocardiographic indicators (LV MMI, g/m² ($p = 0,62$), EF, % ($p = 0,27$), the LA size, cm ($p = 0,32$)). However, they were more likely to be older ($p = 0,04$) and had worse medication adherence ($p < 0,01$). The number of patients who were hospitalised during the first and second half-years of observation was significantly higher in the group with kidney function deterioration ($p < 0,01$ for both half-years). The association between the worsening of kidney function and inpatient treatment in the first ($\varphi = 0,45$) and second ($\varphi = 0,39$) half-year of observation was revealed. The odds of having worsening kidney function in a patient from the adherent cohort was 5,88 times lower compared to nonadherents (odds ratio (OR)=0,17, 95% CI 0,06 – 0,5). After adjustment for the level of adherence using logistic regression analysis, the parameters of the 2nd visit (6 months) remained reliable predictors of renal function deterioration: $6MW \leq 321$ m

– OR 3,98 (95% CI 1,32 – 11,99), a presence of fine crackles over the lungs – OR 2,99 (95% CI 1,03 – 8,62), GFR \leq 59,9 ml/min/1,73m² – OR 3,06 (95% CI 1,09 – 8,54), as well as hospitalisations during the first – OR 5,76 (95% CI 1,81 – 18,26) and the second – OR 4,42 (95% CI 1,45 – 13,48) half-year of observation.

In exercise tolerance assessment, non-adherent patients from both the GFR cohorts (<60 mL/min/1,73 m² and GFR \geq 60 mL/min/1,73 m²) covered a statistically significantly shorter distance during the 6MWT if compared with more adherent ones (p<0,05). When further comparing nonadherent patients, it was found that the subgroup with GFR <60 ml/min/1,73 m² had smaller mean trends of the distance covered during 6MWT (p<0,05) if compared with GFR \geq 60 mL/min/1,73 m² throughout the entire observation period.

It was found that the QoL of non-adherent patients was significantly worse if compared to this indicator of more adherent ones: 59 [48; 62] and 41 [35; 53] scores, p<0,01 – during the inpatient treatment; 47 [42; 52] and 30 [28; 40] scores, p<0,01 – after 6 months (outpatient); 48 [38; 54] and 29 [27; 40] scores, p<0,01 – after 12 months (outpatient). A statistically significant difference in the QoL during the study was preserved between non-adherent and more adherent to medication patients, regardless of whether they fell into the group with GFR \geq or <60 ml/min/1.73 m² (p<0,01).

Throughout the study, the inverse relationship between the QoL score and the medication adherence level was present (at the hospital stage – $r_s = -0,48$ (95 % CI -0,62 – -0,31, p<0,05), in 6 months – $r_s = -0,59$ (95 % CI -0,71 – -0,44, p<0,05) and in 12 months – $r_s = -0,57$ (95 % CI -0,69 – -0,42, p<0,05) of observation). It was determined that the QoL score was directly related to the SBP level, auscultation of fine crackles over the lung, NYHA FC, and inversely related – to the distance covered during 6MWT and the GFR indicator.

Medication adherence remained a reliable predictor of QoL (according to linear regression analysis): worse adherence resulted in worse QoL. Adherence to treatment explained 23%, 34%, and 31% of the variance in patient QoL at visits 1, 2, and 3, respectively. With the mediator analysis, it was demonstrated that the SBP

level is a factor that determines the existence of a relationship between the medication adherence level and the QoL score.

During the 6-month follow-up, 21 of 93 patients were hospitalised for CHF (23% (95% CI 15 – 32%)). A statistically significant difference was found in the duration of AH, years, – 10 [8; 11] vs 8 [7; 10] ($p=0,02$), as well as in the SBP level, mm Hg, – 149 [143; 152] vs 142 [137; 148] ($p<0,01$) in hospitalised and non-hospitalised patients, respectively. A relationship was found between hospitalisation and SBP level ($r_s=0,31$ (95% CI 0,11 – 0,48), $p<0,05$) and duration of AH ($r_s=0,24$ (95% CI 0,04 – 0,42), $p<0,05$). During the clinical assessment, hospitalised patients were more likely to have fine crackles over the lungs (67% vs 14%, $p<0,01$), a higher NYHA FC (for FC I – 0% vs 44%, for FC II – 95% vs 53%, $p <0,01$), and they covered the shorter distance in the 6MWT (287 [282; 311] m vs 364 [309; 404] m, $p<0,01$). For hospitalisation, there was an association with previous manifestations of left ventricular failure (fine crackles over the lungs) ($\phi=0,5$), with NYHA FC ($r_s=0,38$ (95% CI 0,19 – 0,54), $p<0,05$), with the distance covered during 6MWT ($r_s=-0,4$ (95% CI -0,56 – -0,21), $p<0,05$). Hospitalised patients had higher points in QoL (a higher score means the worse QoL according to MLHFQ) – 49 [44; 57] vs 40 [30; 47] scores, $p<0,01$, and the worse level of adherence (2 points were chosen by 91% vs 43%), $p<0,01$). It was found a relationship between hospitalisation with the QoL indicator ($r_s=0,38$ (95% CI 0,19 – 0,54), $p<0,05$) and with the medication adherence level ($r_s=-0,4$ (95% CI -0,56 – -0,21), $p<0,05$).

The groups significantly differed in creatinine level, mmol/l (88 [86; 95] vs 83 [79; 89], $p=0,02$) and GFR, ml/min/1,73 m² (59,8 [56; 70,2] vs 69,9 [64,2; 79,7], $p<0,01$) in those who needed and did not need hospital admission, respectively. Relationships between hospitalisation and a creatinine level ($r_s=0,25$ (95% CI 0,05 – 0,43), $p<0,05$) and a GFR level ($r_s=-0,29$ (95% CI -0,47 – -0,09), $p<0,05$) were found. The number of patients with GFR <60 ml/min/1,73 m² in the hospitalised group was higher – 61,8% versus 19,4%, $p<0,001$; an association of medium strength was found between these indicators ($\phi=0,39$).

For further study, continuous variables of QoL, GFR, SBP, CSRS, and 6MWT were recoded into dichotomous ones (QoL_{cat}, GFR_{cat}, SBP_{cat}, CSRS_{cat}, 6MWT_{cat}, respectively) using ROC analysis. The values obtained by this analysis, as well as the distribution of the indicator in hospitalised and non-hospitalised patients, were as next – QoL_{cat} >41 points (86% vs 42%, p<0,05), SBP_{cat} >142 mm Hg (76% vs 46%, p=0,03), CSRS_{cat} >3 points (81% vs 39%, p<0,001), 6MWT_{cat} ≤311 m (81% vs 28%, p<0,05), medication adherence_{cat} ≤2 points (91% vs 43%, p<0,01), GFR_{cat} ≤59,9 ml/min/1,73 m² (62% vs 19%, p<0,001). It was found relationships of hospitalisation and QoL_{cat} (φ=0,37), GFR_{cat} (φ=0,39), CSRS_{cat} (φ=0,35), medication adherence_{cat} (φ=0,4), SBP_{cat} (φ=0,25) and 6MWT_{cat} (φ=0,45). When assessing the level of influence of the previously defined indicators on the chance of being hospitalised, it was revealed that the patient's SBP level of >142 mmHg increases the probability by 3,78 times (OR 3,78 (95% CI 1,25 – 11,43)), QoL > 41 points – by 8 times (OR 8,4 (95% CI 2,27 – 31,1)), CSRS > 3 points – by 6,68 times (OR 6,68 (95% CI 2,0 – 22,26)), results of 6MWT ≤ 311 m – by 11 times (OR 11,1 (95% CI 3,3 – 36,88)), auscultation of fine crackles over the lungs – by 12 times (OR 12,4 (95% CI 4,02 – 38,26)), GFR ≤59,9 ml/min/1.73 m² – by 6,7 times (OR 6,73 (95% CI 2,34 – 19,35)); medication adherence ≥3 points, on the contrary, reduces the chance of being hospitalised by 12,5 times (HR 0,08 (95% CI 0,02 – 0,37)).

To forecast the likelihood of hospitalisation based on predictors that can be used in outpatient settings, a model was built: $p = \exp(-4,65 - 2,18x_1 + 2,43x_2 + 1,63x_3 + 2,7x_4) / (1 + \exp(-4,65 - 2,18x_1 + 2,43x_2 + 1,63x_3 + 2,7x_4))$, where p is hospitalisation probability, -4,65 – intercept, x₁ – binary indicator of medication adherence, x₂ – the presence of fine crackles over the lungs, x₃ – binary indicator of GFR, x₄ – NYHA, II FC. There was no collinearity between the model parameters, and the model residuals had no systematic deviation. The model agrees well with the original data (the Hosmer–Lemeshow test – 0,65 (p=0,96), checking with the maximum likelihood method – $\chi^2=43,78$, df=4, p<0,001). The proportion of coincidence between the actual observations and predicted by the model belonging to the categories of "hospitalised" and "non-hospitalised" was 82% (95% CI 73 – 88%).

According to the AUC (0,91 (95% CI 0,83 – 0,96), $p < 0,001$), the model has an excellent predictive ability and exceeds the AUC for each of the variables included in the equation separately. According to the result of the model, the optimal cut-off threshold according to the results of the ROC analysis is $>0,155$ (Yoden's point – 0,696, sensitivity – 90,48% (95% CI 69,6 – 98,8%), specificity – 79,17% (95 % CI 68,0 – 87,8%)), which is used as a classifier. Internal validation with bootstrap in the Statistica package has revealed the percentage of agreement ranged from 74 to 98% with a mean of 86% (95% CI 77 – 92%).

The scientific novelty of the results obtained. It was shown that in patients with CHF and impaired kidney function at a GFR <60 ml/min/1,73 m², non-adherence to treatment leads to a statistically significantly worse indicator of exercise tolerance, determined using 6MWT, compared to patients in whom GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². The relationship between the GFR indicator and the medication adherence level, the number of points on the CSRS, and the distance covered during 6MWT were established and substantiated. The concept of prognostic factors for the GFR deterioration during a year in patients with CHF on the background of AH and impaired kidney function has been expanded. Clinical and laboratory factors associated with the QoL score in the specified cohort of patients were determined. The existence of a relationship between the medication adherence level and the QoL score was established and justified. It has been proven that the level of SBP in patients with CHF on the background of AH and impaired kidney function is a factor that determines the relationship between medication adherence and QoL. Based on the study results of the patients cohort with CHF on the background of AH and impaired kidney function, the data on prognostic risk factors of hospitalisation for CHF during the next 6 months were supplemented, and a prognostic model was also built to determine the probability of the specified adverse event.

The practical significance of the results obtained. To identify patients from the risk group of renal function decline, it is recommended to determine medication adherence using the Morisky-Green scale and exercise tolerance using 6MWT. If ≤ 2 scores are obtained according to the Morisky-Green scale and the distance covered is

≤ 321 m, the patient should be classified as a risk group. To improve the QoL of CHF patients with a background of AH and impaired kidney function, it is recommended to increase medication adherence, especially to antihypertensive therapy. It is recommended to use the developed prediction model, which includes indicators that are easy to obtain in an outpatient setting (NYHA FC, presence of chronic left ventricular failure (auscultation of fine crackles over the lungs), GFR and medication adherence level) to identify patients at risk of hospitalisation within the next 6 months in order to monitor and early correct the detected violations.

Key words: chronic heart failure, heart failure, arterial hypertension, hypertensive disease, chronic kidney disease, decreased renal function, hospitalisation, quality of life, medication adherence, kidney function decline, kidney function, renal function impairment, glomerular filtration rate, the elderly.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 4 (162). С. 204 – 208. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-204-208> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).

2. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Якість життя та прихильність до лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021. №43. С. 40 – 48. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-05> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).

3. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Фактори, що обумовлюють зв'язок між прихильністю до лікування та якістю життя у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок: кореляційний аналіз. Буковинський медичний вісник. 2021. №3 (99). С. 138 – 143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.21> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).

4. Khaniukov O.O., Smolianova O.V. Medication adherence and decreased kidney function as predictors of hospitalization for chronic heart failure in elderly patients. Art of Medicine. 2021. №3 (19). С. 88 – 94. <https://doi.org/10.21802/artm.2021.3.19.88> (Особистий внесок – аналіз

літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).

5. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149 – 153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153> *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

1. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Швидкість клубочкової фільтрації як предиктор госпіталізацій з приводу хронічної серцевої недостатності у хворих з артеріальною гіпертензією та хронічною хворобою нирок. Актуальні питання клінічної медицини: мат. XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (19 листопада 2021 р.), м.Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». С. 283 – 285 *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

2. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Якість життя у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок в залежності від прихильності до лікування. Всеукраїнська науково-практична конференція з сімейної медицини «Від науки до практики». (9 – 10 лютого 2022 р.), м.Дніпро: Дніпровський державний медичний університет. Постерна доповідь. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22639.10409> *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення постерної доповіді).*

3. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Якість життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок в залежності від прихильності до лікування і швидкості клубочкової фільтрації. // Modern science: innovations and prospects (July 24 – 26, 2022). Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden. 2022. P. 21 - 27. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

4. Khaniukov O.O., Smolianova O.V. Dynamics of glomerular filtration rate depending on medication adherence in patients with chronic heart failure associated with hypertension and decreased renal function. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (м.Київ, 20 – 23 вересня 2022 р.). Український кардіологічний журнал. Т.29. Додаток 1. С. 108. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

5. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Функція нирок та прихильність до лікування як предиктори клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (19 – 20 жовтня 2022 р.), м.Дніпро: Дніпровський державний медичний університет. Постерна доповідь. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.10784.25603> *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оформлення постерної доповіді).*

6. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Аналіз показника швидкості клубочкової фільтрації в залежності від клінічних характеристик та результату тесту з 6-хвилинною ходою у хворих з хронічною серцевою недостатністю. Актуальні питання клінічної медицини: мат. XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (24 – 25

листопада 2022 р.), м.Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». С. 180 – 182. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Сучасні світові тенденції лікування хронічної серцевої недостатності: фокус на валсартан. Практикуючий лікар. 2021. № 1. С. 57-61. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7522738> *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання статті).*

2. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Маркери, що можуть бути використані для оцінки необхідності госпіталізації у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду в амбулаторних умовах // Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22 – 25 вересня 2020 р.) – Український кардіологічний журнал, 2020, Т.27, Д. 2. С. 103-104. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК ТА СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ СУЧАСНИХ ДАНИХ ЩОДО ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ, ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЗНИЖЕНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК.....	32
1.1. Сучасні уявлення про епідеміологію, механізми розвитку, прогноз та вартість лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.....	32
1.2. Артеріальна гіпертензія та хронічна хвороба нирок як фонові стани при хронічній серцевій недостатності.....	36
1.3. Проблема госпіталізацій у хворих з хронічною серцевою недостатністю; вплив артеріальної гіпертензії, зниженої функції нирок та прихильності до лікування на цей показник	44
1.4. Попередження госпіталізацій як обов'язковий напрям терапії хронічної серцевої недостатності.....	50
1.5. Якість життя, прихильність до лікування у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок.....	54
1.6. Предиктори погіршення швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок.....	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	61
2.1. Дизайн дослідження.....	61
2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження	63
2.3. Методи досліджень	69
2.3.1. Клініко-діагностичні методи дослідження.....	69
2.3.2. Статистичні методи дослідження.....	72
РОЗДІЛ 3. РІЧНА ДИНАМІКА ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ	

НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК, ПРЕДИКТОРИ ЇЇ ПОГІРШЕННЯ.....	77
3.1. Швидкість клубочкової фільтрації в залежності від клініко-демографічних показників та прихильності до лікування в динаміці.....	77
3.2. Зміни швидкості клубочкової фільтрації протягом року.....	88
3.3. Предиктори погіршення функції нирок.....	91
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ ТА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ТЕРАПІЇ.....	102
4.1. Характеристика пацієнтів в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації та прихильності до лікування.....	102
4.2. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в залежності від швидкості клубочкової фільтрації та прихильності до лікування.....	107
РОЗДІЛ 5. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК, ВПЛИВ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК.....	118
5.1. Клініко-лабораторна характеристика хворих в залежності від прихильності до призначеної терапії у динаміці.....	119
5.2. Середній показник та структура якості життя в залежності від швидкості клубочкової фільтрації та прихильності до лікування.....	124
5.3. Прихильність до лікування, якість життя, та фактори, що з ними пов'язані, у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та порушення функції нирок.....	126
5.4. Фактори, що обумовлюють вплив прихильності до лікування на якість життя.....	131

РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК	135
6.1. Порівняльний аналіз когорт госпіталізованих та негоспіталізованих хворих.....	135
6.2. Характеристики хворих, які пов'язані з госпіталізацією протягом наступних 6 місяців.....	138
6.3. Предиктори госпіталізації амбулаторних хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та порушення функції нирок протягом наступних 6 місяців.....	140
6.4. Модель прогнозування ймовірності госпіталізації хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та порушення функції нирок протягом 6 місяців	146
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ...	155
ВИСНОВКИ.....	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	168
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	169
ДОДАТКИ.....	199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК ТА СКОРОЧЕНЬ

AUC	area under ROC curve (укр., площа під ROC-кривою)
DALY	«disability-adjusted life years» (укр., втрачені роки здорового життя)
J	індекс Йодена
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
МОЯЖСН	Мінесотський опитувальник якості життя хворих із ХСН
NYHA	New York Heart Association
ROC	receiver operating characteristic (укр., робоча характеристика приймача)
r_s	коефіцієнт кореляції Спірмена
Se	sensitivity (укр., чутливість)
Sp	specificity (укр., специфічність)
YLD	«years lost due to disability» (укр., кількість років, прожитих з захворюванням)
β (SE)	коефіцієнт регресії зі стандартною похибкою
ΔШКФ₃	зміни ШКФ протягом року
φ	коефіцієнт асоціації
АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
БРА	блокатори рецепторів ангіотензину
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	відношення шансів
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	довірчий інтервал
ЄТК	Європейське товариство кардіологів
ЗПАЛ	захворювань, що піддаються амбулаторному лікуванню
іАПФ	інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

ІММ ЛШ	індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
КСА	кістково-суглобовий апарат
ЛГ	легенева гіпертензія
ЛЗ	лікарський засіб
ЛШ	лівий шлуночок
ПШ	правий шлуночок
РААС	ренин-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	систоличний артеріальний тиск
ССЗ	серцево-судинні захворювання
Т6Х	тест з 6-хвилинною ходьбою
УТК	Українське товариство кардіологів
ФВ	фракція викиду
ФК	функціональний клас
ФП	фібриляція передсердь
ФР	фактор ризику
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХСН	хронічна серцева недостатність
ХСНзбФВ	хронічна серцева недостатність зі збереженою фракція викиду
ХСНзнФВ	хронічна серцева недостатність зі зниженою фракція викиду
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦВТ	центральний венозний тиск
ЦД	цукровий діабет
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШОКС	шкала оцінки клінічного стану
ЯЖ	якість життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У світі близько 64,3 млн хворих живуть з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [1], і прогнозується подальше збільшення кількості людей з цим синдромом [2–11]. Артеріальна гіпертензія (АГ) разом з ішемічною хворобою серця (ІХС) займає першу позицію серед основних чинників ХСН [5, 12–16], виходячи вперед у країнах Латинської Америки і Східної Європи [12, 13] та Сполученому Королівстві [5]. Крім того, АГ призводить до порушення функції нирок [17–19], і, після цукрового діабету (ЦД), є другою за частотою серед причин розвитку діалізної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) [17].

Поширеність усіх трьох станів зростає з віком [4, 5, 11, 16, 18–22], тому, приймаючи до уваги сталу тенденцію до постаріння населення [23], зокрема і в Україні [6, 23, 24], кількість пацієнтів з цими захворюваннями буде надалі збільшуватись.

Означені патологічні стани мають спільні ланки патогенезу [21, 25–30], і поганий контроль однієї з хвороб призводить до погіршення перебігу інших, що спричиняє подальшу декомпенсацію та погіршення прогнозу хворого [25–28, 31–43]. Тому для ефективного управління перебігом захворювань та покращення прогнозу пацієнта, особливо в умовах обмежених ресурсів, необхідним є виділення груп ризику для більш ретельного моніторингу та своєчасної корекції лікування. Одним зі шляхів реалізації цього підходу є пошук предикторів небажаного результату.

Враховуючи, що знижена функція нирок, з одного боку, впливає на погіршення перебігу ХСН і АГ [25, 27, 28, 31, 33, 43, 44], та збільшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень [21, 25, 28, 37, 45–47], а з іншого – пов'язана зі швидкістю подальшого погіршення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [47], попередження її подальшого зниження має бути окремою терапевтичною метою [47, 48].

Відомо, що ХСН входить в п'ятірку лідерів серед хронічних захворювань, що піддаються амбулаторному лікуванню (ЗПАЛ), як за частотою, так і за вартістю стаціонарної терапії [49–53], становлячи для систем охорони здоров'я значний та дедалі зростаючий тягар [49, 53–57]. Причому кількість госпіталізацій збільшується з віком [58–61], а прогноз хворого значно погіршується як під час, так і після цієї події [14, 60, 62–66]. Виходячи з раніше зазначеного, зниження функції нирок та госпіталізація з приводу ХСН окремо асоційовані з гіршим прогнозом у хворого з ХСН, та прогноз стає ще гіршим за умови комбінації цих факторів, а вірогідність госпіталізації збільшується зі зниженням ШКФ [33, 36, 66–68].

Тому попередження стаціонарного лікування у цієї когорти хворих шляхом стратифікації з виділенням групи «високого ризику» є актуальним напрямом для вивчення [46, 56, 69–72]. Важливим є те, що у багатьох пацієнтів з ХСН спостерігається поступова еволюція застійних ознак і симптомів, пропонуючи потенційне «терапевтичне вікно», в якому ефективна корекція терапії може призупинити подальше погіршення і запобігти необхідності госпіталізації [56, 70, 71]. І перспективним та практично орієнтованим є пошук предикторів, що є простими і недорогими для отримання у щоденній клінічній практиці [62, 69, 72–74].

Впровадження у лікування терапії, що заснована на доказах, призвело до суттєвого подовження життя пацієнтів з ХСН [75]. Проте «побічним» ефектом цього стало збільшення кількості пацієнтів зі значними проявами захворювання [76], результатом чого є погіршення якості життя (ЯЖ) [76–78]. Важливість його вивчення, особливо у пацієнтів похилого віку, з одного боку, підкреслюється у в клінічних рекомендаціях щодо лікування ХСН Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [46], а з іншого боку – зумовлено тим, що пацієнти похилого віку надають перевагу кращій якості, ніж кількості життя [79]. Крім того, покращення ЯЖ розглядається Американською асоціацією серця як одна з трьох цілей терапії (разом з покращанням здоров'я та зниженням вартості лікування) пацієнтів з серцево-судинними

захворюваннями (ССЗ) [80]. А вплив на цей показник є основою пацієнт-центрованого менеджменту [80, 81].

Пацієнти похилого віку з ХСН на фоні АГ та порушеної функції нирок знаходяться у групі ризику гіршої ЯЖ [82, 83]. Проте наскільки прояви ХСН впливають на ЯЖ пацієнтів з АГ та порушенням функції нирок, а також наскільки окремі фактори при зазначених станах впливають на цей показник у пацієнтів похилого віку залишається недослідженим.

Прихильність до лікування залишається наріжним каменем у лікуванні ХСН, адже постійна блокада патогенетичних ланок захворювання запобігає його прогресуванню та декомпенсації [46], що призводить до зниження рівню госпіталізацій [3, 12, 84–86], зменшення тягаря симптомів, що пов'язано з ЯЖ [87–89]. Також у ряді досліджень було показано, що пацієнти з ХСН та порушенням функції нирок мають нижчий рівень прихильності до лікування [86, 90]. Актуальність дослідження цієї проблеми додатково підкреслюється тим, що у рекомендаціях ЄТК, прихильність згадується у розділі «Прогалини в доказах», і особливий акцент зроблено на прихильність до лікування серед людей похилого віку [46].

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця в поєднанні з коморбідними станами», № державної реєстрації 0117U004729, та «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», № державної реєстрації 0120U102731.

Мета роботи. Підвищення ефективності прогнозування госпіталізацій у хворих з ХСН та зниженою функцією нирок шляхом виділення груп ризику на основі даних клініко-лабораторних досліджень і рівню прихильності до лікування, та визначення впливу зазначених факторів на показник ЯЖ та ШКФ.

Завдання дослідження.

1. Визначити особливості перебігу ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок у пацієнтів в залежності від рівню ШКФ та прихильності до лікування.

2. З'ясувати характер змін ШКФ в залежності від клініко-лабораторних показників та прихильності до лікування.

3. Встановити предиктори погіршення функції нирок протягом року.

4. Дослідити характер зв'язків показника ЯЖ з клініко-лабораторними характеристиками хворих з ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок.

5. Дослідити вплив прихильності до лікування та ниркової функції на показник ЯЖ хворих з ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок.

6. Визначити предиктори та розробити модель прогнозування госпіталізації протягом наступних 6 місяців у хворих з ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок.

Об'єкт дослідження. ХСН на фоні АГ та порушення функції нирок.

Предмет дослідження. Клінічний перебіг ХСН, ШКФ, ЯЖ, прихильність до лікування, госпіталізація з приводу ХСН.

Методи дослідження.

Загально-клінічне обстеження (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) та аналіз амбулаторної карти, розрахунок індексу коморбідності Чарлсона, розрахунок балів за шкалою оцінки клінічних симптомів (ШОКС).

Анкетування (Мінесотський опитувальник ЯЖ хворих із ХСН (МОЯЖСН), опитувальник Моріскі-Грін).

Навантажувальні проби (тест з 6-хвилинною ходою (Т6Х)).

Лабораторні методи дослідження (рівень креатиніну крові з наступним розрахунком ШКФ за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, добова протеїнурія).

Інструментальні методи дослідження (ЕхоКГ, ЕКГ, УЗД нирок).

Статистичні методи (описова статистика, міжгрупове порівняння (U критерій Манна-Уїтні, критерій χ^2 Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса),

точний критерій Фішера, критерій Мак-Немара (у т.ч. з поправкою Едвардса), Т критерій Вілкоксона), кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена, коефіцієнт асоціації), лінійний уніваріантний та багатофакторний регресійний аналізи, логістичний уніваріантний та множинний регресійний аналізи, ROC-аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів.

Показано, що у пацієнтів з ХСН та зниженою функцією нирок при рівні ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² неприхильність до лікування призводить до статистично значуще гіршого показника толерантності до фізичного навантаження, визначеного за допомогою Т6Х, у порівнянні з хворими, у яких ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м².

Встановлено та обґрунтовано зв'язок між показником ШКФ та рівнем прихильності до лікування, кількістю балів за ШОКС, дистанцією, що пройдено під час Т6Х.

Розширено уявлення про прогностичні фактори погіршення ШКФ протягом року у пацієнтів з ХСН на фоні АГ та зниженою функцією нирок.

Визначено клініко-лабораторні фактори, що взаємопов'язані з показником ЯЖ у зазначеної когорти хворих. Встановлено та обґрунтовано наявність зв'язку між рівнем прихильності до лікування та показником ЯЖ. Доведено, що рівень САТ у пацієнтів з ХСН на фоні АГ та зниженою функції нирок є фактором, який обумовлює зв'язок між прихильністю до лікування та ЯЖ.

На основі результатів дослідження когорти хворих з ХСН на фоні АГ та зниженою функції нирок доповнено дані щодо прогностичних ФР госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН протягом наступних 6 місяців, а також побудовано прогностичну модель для визначення ймовірності означеної несприятливої події.

Теоретична та практична цінність роботи.

Для виділення хворих з групи ризику погіршення функції нирок рекомендовано визначати прихильність до лікування з використанням опитувальника Моріскі-Грін та толерантність до фізичного навантаження за

допомогою Т6Х. При отриманні ≤ 2 балів за опитувальником Моріскі-Грін та проходженні дистанції ≤ 321 м під час Т6Х відносити пацієнта до групи ризику.

Для покращення ЯЖ пацієнтів ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок рекомендовано підвищувати прихильність до лікування, особливо до антигіпертензивної терапії.

Рекомендовано застосування розробленої моделі прогнозування, що включає показники, які є простими для отримання в амбулаторних умовах (ФК за NYHA, наявність хронічної лівошлуночкової недостатності (вислуховування хрипів над легенями), ШКФ та рівень прихильності до лікування) для виділення пацієнтів групи ризику госпіталізації протягом наступних 6 місяців з метою моніторингу та ранньої корекції виявлених порушень.

Результати дослідження впроваджено у навчально-педагогічний процес у Запорізькому державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Буковинському державному медичному університеті, та у лікувальний процес у Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМНУ, Волинському обласному центрі кардіоваскулярної патології та тромболізу, ТОВ Валеолайф МЦ Валеодіагностик, комунальному некомерційному підприємстві «Центр первинної медико-санітарної допомоги №4» Криворізької міської ради (акти впровадження наведено у Додатку В).

Особистий внесок здобувача. Спільно з керівником д.мед.н., професором Ханюковим О.О. обрано тему, сформовано мету і завдання дослідження. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою. Здобувачем самостійно сформовано карту дослідження, проведено відбір хворих та їх курація, сформовані групи. Особисто на основі отриманих результатів створено базу даних, її статистичний аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Самостійно написано усі розділи дисертаційної роботи, а також статті та тези за її змістом, підготовлено доповіді на конференціях. Автором сумісно з керівником написані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і висновки дисертаційної роботи оприлюднені на XXII Національному конгресі кардіологів України (21 – 24 вересня 2021 р.), м.Київ (постерна доповідь); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р.), м.Запоріжжя (постерна доповідь); Всеукраїнській науково-практичній конференції з сімейної медицини «Від науки до практики» (9 – 10 лютого 2022 р.), м.Дніпро (постерна доповідь); 11th International scientific and practical conference (24 – 26 of July 2022), Stockholm, Sweden; XXIII Національному конгресі кардіологів України (20 – 23 вересня 2022 р.), м.Київ; Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (19 – 20 жовтня 2022 р.), м.Дніпро (постерна доповідь); XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (24 – 25 листопада 2022 р.), м.Запоріжжя.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з яких 5 статей у фахових журналах що входять до Переліку, рекомендованого наказом МОН від 12.03.2020, та 5 робіт у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій, з'їздів і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 211 сторінках друкованого тексту (з них 142 сторінки основної частини). Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, характеристики хворих та методів дослідження, 4 розділів за результатами власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Список літератури містить 238 джерел, з яких 23 – кирилицею, 215 – латиницею. Робота включає 39 таблиць та проілюстрована 34 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ СУЧАСНИХ ДАНИХ ЩОДО ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ, ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЗНИЖЕНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК

1.1. Сучасні уявлення про епідеміологію, механізми розвитку, прогноз та вартість лікування пацієнтів з ХСН

У світі близько 64,3 млн людей живуть з ХСН [1, 16]. Прогнозується подальше постійне зростання цієї цифри як наслідок збільшення популяції [2], старіння населення [2–6], покращення виживаності після встановлення діагнозу [2, 3, 7, 9], використання ефективної медикаментозної терапії [2, 3, 5, 9], та переходу на західний спосіб життя у країнах, що розвиваються [8, 9]. Було підраховано, що якщо скласти разом захворюваність на рак легень, молочної залози, кишківника і простати, то сума буде дорівнювати захворюваності на ХСН [5]. Наведені цифри дозволяють сказати, що вже на сьогодні ми маємо пандемією цього стану [3, 9].

Відповідно до визначення ЄТК (2021 р.), серцева недостатність – це не окремий діагноз, а клінічний синдром, що складається з основних симптомів (наприклад, задишка, набряк гомілок та втома), які можуть супроводжуватися ознаками (наприклад, підвищення тиску в яремних венах, хрипи в легенях і периферичний набряк) [91]. Цей стан можна розглядати як неминучий результат будь-якого серцево-судинного захворювання (ССЗ), що при недостатньому контролі призводить до прогресуючого порушення функції та / або структури серцевого м'яза [91, 92].

Причини. Найбільш частими причинами ХСН у світі є АГ та ІХС [5, 14–16]. Якщо аналізувати сукупний внесок хвороб у всьому світі в етіологію ХСН станом на 2017 рік, то на ІХС припадає найвища частка (26,5%) стандартизованого за віком показника поширеності, за нею йде гіпертензивна

хвороба серця (26,2%) [16]. Причому вклад АГ є найбільшим у країнах Латинської Америки та Східної Європи [12], Сполученого Королівства [5], а вклад ІХС – у країнах Західної Європи та Північної Америки [12].

Захворюваність на ХСН в Європі варіює від 1,99 на 1000 осіб в Італії та Данії до 6,0 та 6,55 на 1000 осіб в Естонії та Німеччині відповідно [93]. За прогнозом Savarese G. зі співавт., захворюваність у 2040 році сягне 77,2 нових випадки на 10 000 осіб [8]. Вищим є рівень захворюваності на ХСН серед осіб старіше 65, становлячи близько 20,9 на 1000 людино-років [22, 94]. У США щороку реєструється близько 915 000 нових випадків ХСН у хворих віком понад 65 років [8].

Поширеність ХСН становить 1 – 2% серед дорослих [5], проте ця цифра є більшою, адже у дослідженнях враховується тільки явні (діагностовані) випадки хвороби [95]. Вдалим є порівняння ХСН з айсбергом, де верхівка – це діагностовані та зареєстровані факти захворювання, які знаходяться під спостереженням лікаря, а більша частина, що залишається під водою – це невиявлені та асимптоматичні випадки хвороби [95].

За даними атласу асоціації з ХСН, поширеність у європейських країнах значно різниться: найменший показник – 10 на 1000 осіб – виявлено у Греції, найбільший – 39 на 1000 осіб – у Німеччині [93].

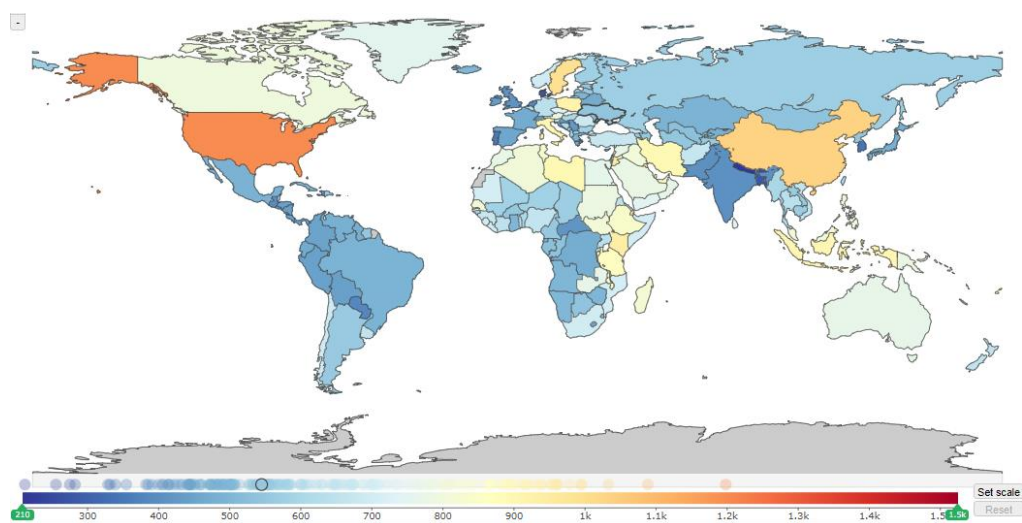


Рисунок 1.1. Стандартизований за віком показник поширеності ХСН [20]

Стандартизовані за віком показники поширеності ХСН для різних країн за даними Інституту показників і оцінки здоров'я станом на 2019 рік наведено на рисунку 1.1. Для України у 2019 році цей показник становив 544,94 випадків (95 % довірчий інтервал (ДІ) 436,29 – 663,13) на 100 тис. населення [20]. Станом на 2017 в Україні загальна кількість зареєстрованих пацієнтів з ХСН рік становила 2 млн [96].

Прогнозується подальше збільшення поширеності цього стану [4, 10, 11]. Так, за даними Heidenreich P.A. зі співавт., поширеність ХСН у США зросте на 46% з 2012 до 2030 року [4]. У порівнянні з даними за 1991 рік, у 2030 році прогнозується збільшення світової поширеності ХСН на 15,1%, що буде становити 9,81 випадок на 1000 осіб [11]. Також спостерігається збільшення внеску ХСН до тягаря хвороб: за підрахунками у 2017 році YLD («years lost due to disability» – кількість років, прожитих з захворюванням) для хворих з ХСН складала близько 99 млн. років, що на третину більше, ніж у 2007 році [1].

Похилий вік та ХСН. Збільшення очікуваної та фактичної тривалості життя є тенденцією у більшості країн світу [23], зокрема і в Україні [6, 23], наслідком чого є стале збільшення осіб похилого віку. Підраховано, що у 2050 році середня тривалість життя чоловіків буде становити 71,6 років, а жінок – 80,3 роки [6]. У 2015 році в Україні частка людей віком понад 60 років становила 21,8%, а згідно з національним демографічним прогнозом на період до 2025 року вона становитиме 25% загальної кількості населення [24].

Зважаючи на сталий тренд до зростання питомої ваги людей похилого віку надання медичної допомоги пацієнтам з ХСН не втратить своєї актуальності протягом найближчих років, адже більшість хворих з ХСН – це люди похилого віку [4, 5, 19, 21]. І хоча, за даними Tsao C.W. зі співавт., захворюваність на ХСН у віці понад 60 років залишається стабільною [97], зі зростанням віку значно зростає поширеність цього синдрому [4, 16]. За даними Lee M.P. з колегами, ризик виникнення ХСН додає 46% на кожні 5 років після 65 [22], а за даними Lippi G. та Sanchis-Gomar F. у людей віком понад 60 років збільшується у 20 разів у порівнянні з молодшими пацієнтами [11].

Загалом ХСН становить найбільший тягар після 60 років (81% і 87% усіх випадків захворювання та всіх YLD для ХСН відповідно) [11, 20]. А у структурі ХСН понад 60% пацієнтів мають вік понад 65 років [4]. Ця група хворих відповідальна за збільшення внеску ХСН до сумарного тягара хвороб [19]. І основною формою ХСН у похилих людей є ХСНзбФВ [59], поширеність якої за даними Chen F. зі співавт. значно зросла [98].

Прогноз. П'ятирічна виживаність при ХСН гірша, ніж при більшості видів раку [10]. ХСН є основною причиною захворюваності та смертності в багатьох країнах, причому рівень смертності протягом 5 років становить близько 50% [2, 91]. Цей показник був вищим у дослідженні Tsao C.W. зі співавт., складаючи 67% протягом 5 років після встановлення діагнозу [97]. За даними Crespo-Leiro M.G. та співавт., смертність протягом року у пацієнтів з ХСН з приводу серцево-судинних причин у Східній Європі складала 38,7% [99].

Ще більш песимістичним є прогноз у похилих пацієнтів. Так, за даними Shah K.S. зі співавт., показник смертності для осіб віком понад 65 років складав 75% протягом 5 років [61]. А у британському дослідженні двадцятирічної тенденції причинно-специфічних наслідків ХСН було показано збільшення показника смертності з наростанням віку [100].

У структурі смертності – за даними деталізованої бази смертності (ЄРВ Всесвітньої організації охорони здоров'я) ВООЗ, 2018 р.) – внесок ХСН серед країн Східної Європи варіював від 1,2% в Угорщині до 18,3% у Болгарії [6]. У 2019 році це захворювання було вказано у 1 з 8 свідоцтв про смерть, а кількість свідоцтв, де воно фігурувало серед основних причин смерті збільшилося на 52,8% (86 177 випадків) у 2019 році у порівнянні з 2009 роком [101]. У 2019 році загальний рівень смертності від серцевої недостатності з поправкою на вік становив 92,3 на 100 тис населення [101]. І 90% усіх смертей, що пов'язані з ХСН, припадало на осіб понад 65 років [102].

Роль доходу. ХСН становить особливу загрозу в країнах із середнім і низьким рівнем доходу, де скориговані коефіцієнти ризику для смертності

становили 2,61 і 3,72 відповідно у порівнянні з країнами з високим рівнем доходу [103]. Збільшення показника смертності зі зниженням персонального рівня доходу було показано і у дослідженні Lawson С.А. зі співавт. [100]. А за даними Lippi G. зі співавт., протягом останніх 28 років спостерігається зменшення поширеності у країнах з високим соціо-демографічним індексом з контртенденцією у країнах з середнім на низьким індексом [11]. За результатами аналізу Bragazzi N.L. зі співавт., у період з 1990 по 2017 рік спостерігалось зниження стандартизованого за віком рівня поширеності СН на 20,3% у країнах із високим рівнем доходу, тоді як у країнах із низьким, низько-середнім та середнім рівнем доходу відмічалось збільшення цього показника [16]. Тенденція YLD є дуже схожою: протягом останніх 28 років у регіонах з високим соціо-демографічним індексом відбулося зниження на 10,5%, що врівноважується приростом на 10,0% у регіонах з низьким та середнім соціо-демографічним індексом [11]. Прогнозується збільшення поширеності ХСН у країнах з низьким та середнім рівнями доходів на 50% до 2030 року [11].

Витрати. Незважаючи на численні досягнення, які зроблено останніми десятиліттями в області діагностики та терапії ХСН [75, 104], витрати на лікування цього стану залишаються значними [11, 55]. Світові видатки на лікування ХСН у 2012 році становили близько 108 млрд доларів [105], та зросли до 346,17 млрд доларів у 2017 році [11]. І основний внесок у вартість лікування роблять витрати, що пов'язані з госпіталізацією (див. підрозділ 1.3). За прогнозами у США до 2030 року загальна вартість лікування ХСН зросте більш ніж у два рази – на 127% – і складе близько 69,8 мільярдів доларів [4]. Цього ж року, за розрахунками Lippi G. та Sanchis-Gomar F., світові видатки на лікування ХСН становитимуть 398,44 млрд доларів [11].

1.2. АГ та ХХН як фонові стани при ХСН

Враховуючи неоднорідний характер популяції ХСН, яка різниться за етіологією, фракцією викиду (ФВ), та різноманітними супутніми захворюваннями, універсальний підхід до лікування та стратифікації ризику

може бути недоречним, і тому потрібно приділяти увагу окремим субпопуляціям хворих з цим станом [74, 106, 107].

Відомо, що виникнення ХСН тісно пов'язане зі старінням [108]. У той же час, характерною рисою похилих людей є висока коморбідність, а кількість виявлених захворювань збільшується з віком [5, 59]. Причому, супутня патологія, пов'язана з ХСН, відіграє ключову роль у прогресуванні захворювання та відповіді на лікування [31, 74, 107, 109]. Особливо обговорюваною є ця тема відносно ХСНзбФВ, яка є гетерогенним синдромом з різноманітною етіологією та фоновими патогенетичними процесами [106, 107], і саме цим обумовлена складність її лікування та покращення прогнозу [107].

Сьогодні все більше уваги приділяється визначенню фенотипів, які є об'єднанням декількох коморбідних станів з ХСН («діади» та «тріади») [106]. З цієї позиції здається можливим виділення окремого фенотипу ХСН з АГ та ХХН, адже ця тріада має спільні ланки патогенезу та схоже лікування [46, 106]. Важливим є те, що усі три стани є поширеними серед похилих пацієнтів [5, 19, 21, 110].

АГ. АГ є частим захворюванням у похилому віці [19–21]. У 2019 році її поширеність була високою в усіх регіонах, причому найвищий показник з поправкою на вік і стать становив 35% у Східній та Центральній Європі [101]. В Україні стандартизований за віком показник поширеності АГ – за даними кардіологічного атласу ЄТК – складав 27,1% [111].

У той же час це захворювання є однією з провідних причин ХСН [13, 19, 21, 46, 109]. В Україні станом на 2019 рік за даними Інституту показників і оцінки здоров'я стандартизований за віком показник поширеності ХСН, що спричинена гіпертонічною хворобою серця, складав 11,8 випадків (95% ДІ 7,98 – 17,26) на 100 тис. населення. Відмічається зменшення цього показника протягом останніх 20 років – станом на 1999 р. він становив 13,1 випадків (95% ДІ 8,85 – 19,08) на 100 тис. населення [20].

Ризик ХСН протягом життя є більшим при вищому АТ у будь-якому віці, з 1,6-кратним збільшенням ризику для АТ >160/90 мм.рт.ст. порівняно з

АТ <120/90 мм рт.ст. [61, 97, 112]. За даними матаналізу, проведеного під керівництвом Garrison S.R., у групі похилих пацієнтів з АТ понад 140/90 мм.рт.ст. кількість випадків виникнення ХСН була значуще більшою [32]. У дослідженні Lee M.P. з колегами наявність АГ збільшувало ризик виникнення будь-якого типу ХСН на 18%, а ХСНзбФВ – на 25% [22].

При аналізі популяційної когорти пацієнтів з метою виявлення факторів ризику (ФР) розвитку ХСН було виявлено, що АГ викликає ХСН тільки у пацієнтів, що не приймають лікування, при відсутності зв'язку між цими станами за досягнення контролю АТ в не залежності від вікової групи [113]. Відповідно до позиції Асоціації серцевої недостатності у співпраці з Європейською асоціацією превентивної кардіології, щодо профілактики серцевої недостатності (2022 р.) – при довготривалому контролі АГ ризик виникнення ХСН зменшується на 50% [15]. Проте незважаючи на давно визнану шкоду, що несе підвищення АТ, та значні ресурси, які направлені на боротьбу з АГ [101], поставленої ВООЗ цілі щодо зниження світової поширеності цього стану на 25% до 2025 р. (у порівнянні з 2010 р.) досягти не вдасться [111]. Можливо тому відмічається збільшення частки пацієнтів з АГ серед пацієнтів з ХСН у порівнянні з попередніми роками [97].

За результатами огляду реєстрів хворих з ХСН, близько 70% хворих мали анамнез АГ (ще більший відсоток спостерігався у хворих з ХСНзбФВ) [9]. У дослідженні Jingi A.M. зі співавт., АГ була найчастішим серцево-судинним ФР, що виявлявся у 56,8% пацієнтів, а гіпертензивна СН була найчастішою етіологією ХСН [114]. Частка хворих з АГ у дослідженні Maggioni A.P. зі співавт. була більшою і складала у країнах Східної Європи 61,1% [13].

У той же час АГ призводить до виникнення ХХН [17, 18], і є другою серед причин розвитку діалізної стадії ХХН [17]. Варто зазначити, що поширеність ХХН теж збільшується з віком [18, 45, 110, 115]. Світова поширеність ХХН, що спричинене АГ, збільшилася на 33,4% у 2019 році у порівнянні з 2010, та склала 31,6 млн випадків [19]. В Україні стандартизований за віком значення поширеності ХХН внаслідок АГ за даними Інституту

показників і оцінки здоров'я станом на 2019 рік складало 280,16 випадків (95% ДІ 246,18 – 319); цей показник для інших країн у цьому ж році наведено на рисунку 1.2 [20].

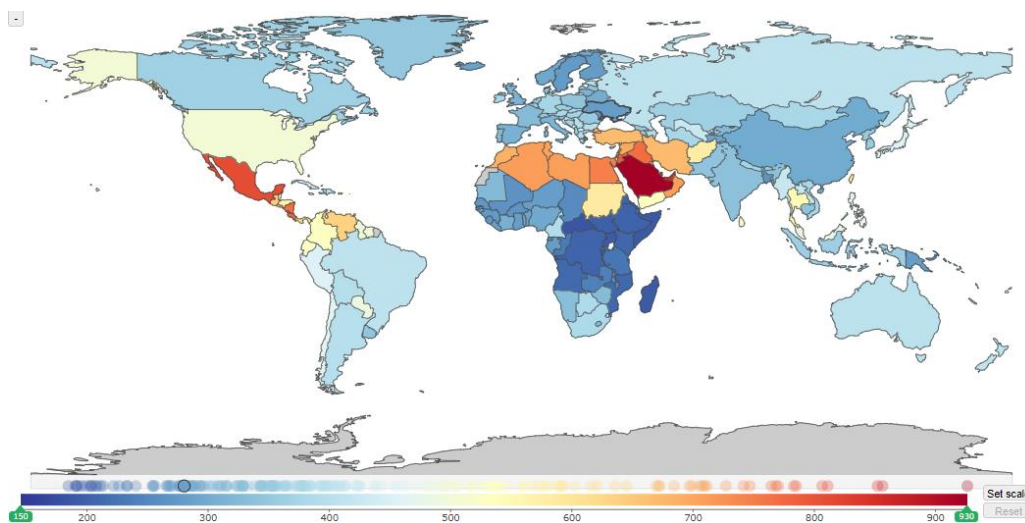


Рисунок 1.2. Поширеність ХХН, що викликана АГ [20]

За даними Kaze F.F. та співавт., близько половини пацієнтів з АГ мали ХХН [116]. Ця небезпечна комбінація у 2019 році посідала 26 місце серед причин смерті у світі з приростом кількості смертей на 34,1% у порівнянні з 2010 роком. У той же час, вона була відповідальна за 9,96 млн DALY («disability-adjusted life years» - втрачені роки здорового життя) з найбільшою кількістю у вікових групах 60-64, 65-69, 70-74 [19]. За даними Хіе У. зі співавт., у 2016 році у країнах з соціально-демографічним індексом вище середнього, до яких зокрема відноситься Україна, захворюваність на ХХН, що спричинена АГ, становила 63,3 випадки на 100 000 населення, поширеність – 789,6 на 100 000 населення; смертність – 3,04 на 100 000 населення; останній показник є більшим на 11,06% у порівнянні з 1990 рік [18]. Вклад до показника DALY у зазначеній групі країн у 2016 році цієї комбінації захворювань склав 60,33 на 100 000 населення з приростом на 1,75% у порівнянні з 1990 роком, і основний внесок у цьому зростанні відбувся за рахунок збільшення та постаріння населення [18].

Відомо, що ХХН та ХСН часто співіснують [35, 46], що погіршує прогноз хворого [31, 34–42]. За даними групи дослідників під керівництвом

Mainar A., у когорті пацієнтів з ХСН та ренальною дисфункцією смертність протягом 5 років становила 57% [44]. У дослідженні Löfman I. з колегами, ризик смерті протягом 5 років у пацієнтів з ХСН та III ст. ХХН складав 60%, збільшуючись до 80% для пацієнтів IV та V ст., а функція нирок була незалежним від АГ та віку предиктором прогнозу [34]. Крім того, приєднання ХСН до ХХН призводить до збільшення витрат на випадок лікування на 47%, складаючи у США до 32 536 доларів на рік [45]. В іспанському дослідженні середня вартість лікування пацієнта з ХСН без ХХН складала 9 364,50 євро, зростаючи до 14 868,20 при наявності ХХН [44].

Взаємодія цих захворювань є двонаправленою. З одного боку, зі збільшенням стадії ХХН зростає поширеність ХСН: 21,5% пацієнтів із ХХН 1 – 2 стадій, 28,4% пацієнтів із ХХН 3 стадії та 41,3% пацієнтів із ХХН 4 – 5 стадій мали ХСН [25]. За даними Lee M.P., наявність ХХН збільшувало ризик виникнення будь-якої ХСН на 58% [22]. Збільшення рівню креатиніну у крові у дослідженні під керівництвом Uijl A. було визначено ФР виникнення явної ХСН в незалежності від вікової категорії [113]. А за даними щорічного звіту щодо епідеміології захворювань нирок у США (2020 р.), поширеність ХСН у пацієнтів з ХХН була у 4 рази вищою, ніж у пацієнтів без цього стану, і складала 27,7% [25].

З іншого боку, ХСН є ФР розвитку ХХН [26, 31, 43, 109]. І ризик виникнення ренальної дисфункції збільшується зі збільшенням тривалості ХСН [117]. За даними аналізу дослідження GISSI-HF, ХСН сама по собі залишається незалежно пов'язаною з більш вираженим зниженням ШКФ з часом після коригування інших добре відомих ФР, пов'язаних із прогресуванням ХХН [118]. За результатами більш ніж семирічного спостереження хворих з нормальною функцією нирок з та без ХСН було виявлено, що за наявності останньої захворюваність на ХХН становила 69,0 на 1000 пацієнто-років (без ХСН – 14,5 на 1000 пацієнто-років), а швидке прогресування погіршення функції нирок спостерігалось у 22% (без ХСН – 8%) [43].

Близько третини хворих на ХСН страждають від легкої до середньої тяжкості ХХН, і приблизно у чверті з них розвивається погіршення функції нирок під час госпіталізації з приводу ХСН [119]. За даними Löfman I. зі співавт., близько 51% пацієнтів з ХСН мали ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², а пацієнти з нижчим ШКФ були старшими; низькі показники ШКФ виявлялися частіше при ХСНзбФВ [34]. У дослідженні Lawson С.А. зі співавт., поширеність ХХН з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² складала 63% [120]. У метаналізі, проведеному Damman К. та співавт., поширеність ХХН у пацієнтів з ХСН складала 32% [38].

Порушення функції нирок часто зустрічається у хворих з АГ [5, 17, 19], та з ХСН [5, 21, 31, 33, 46, 121, 122]. При наявній ХХН ризик виникнення ХСН наростає зі збільшенням тривалості супутньої АГ [31]. За даними Janse R.J. з колегами, АГ та ХХН виявили у 63% хворих з ХСН [90], а за даними Mainar А. та співавт. – у 82,2% пацієнтів з ХСН [44]. Схожими є результати у дослідженні Smith D.H. з колегами, де АГ та ХХН мали 79,8% хворих, а менша ШКФ була асоційована з вищою часткою хворих з АГ (60 – 89 мл/хв/1,73 м² – 73,8%; 45 – 59 мл/хв/1,72 м² – 82,4%) [36]. У дослідженні під керівництвом Osuji С.У. у пацієнтів з ХСН на фоні АГ поширеність ХХН складала 76%, більшість з яких – 43,3% – мали рівень ШКФ \geq 60 мл/хв/1,73 м² [123].

Проте справжня поширеність ХХН у пацієнтів похилого віку може бути іншою, адже результати непрямих методів оцінки ШКФ не завжди співпадають зі значення цього показника, визначеного за допомогою прямих методів [110].

Хибне коло. Зворотній зв'язок різних органів через механічні, розчинні та клітинні механізми є важливим для підтримки гомеостазу в організмі, проте патологічні стани в одному або декількох органах можуть призвести до функціональної та структурної дисфункції інших органів [124]. Функції серця і нирок тісно пов'язані між собою гемодинамікою, гормонами і вегетативною нервовою системою [26, 42]. З одного боку, знижена здатність виводити сіль і воду та аномальна секреція реніну хворою ниркою збільшує серцеве переднавантаження, постнавантаження та прояви ХСН з вивільненням натрій-уретичних пептидів; з іншого боку, погана перфузія нирок через низький

серцевий викид або застій у ниркових венах через підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) спричиняє ниркову недостатність з супутньою активацією ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи [26, 27, 83]. Тобто адаптиційно-компенсаторні можливості нейрогормональних систем організму стають патологічними, та приймають участь у подальшому прогресуванні захворювань [125, 126]. Важливим у цій двосторонній взаємодії є те, що ренальна дисфункція у пацієнтів з ХСН, крім того, що призводить до підвищеної нейрогуморальної активації, додатково асоційована з подальшим пошкодженням кардіоміоцитів [127].

За теорією перерозподілу рідини при ХСН на ранніх етапах розвитку хвороби основною причиною ураження нирок є хронічний спланхнічний застій як результат підвищення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ) та правого шлуночка (ПШ), який виникає значно раніше, ніж периферичні набряки та набір ваги, і призводить до зниження перфузійного тиску у нирках [128]. Заслуговує на увагу концепція «застійної нефропатії», механізм виникнення якої пояснюється зниженням ниркового венозного відтоку та прогресивним підвищенням інтерстиційного тиску в нирках, що у свою чергу призводить до нервово-гормональної активації з наступною затримкою натрію та рідини; це призводить до подальшого погіршення функції нирок [29, 30]. Крім того, пацієнти з тривалою АГ більш чутливі до змін тиску, об'єму та симпатичного тону [129].

Тобто кожен дисфункціональний орган може ініціювати та підтримувати взаємне пошкодження через гемодинамічні, нейрогормональні та клітинні сигнальні механізми зворотного зв'язку, тоді як епізоди гострої (хронічної) декомпенсації можуть призвести до реципрокного прогресування ураження інших органів [83, 124]. Важливим є те, що коли уражені обидва органи, крім негативного впливу на функцію один одного, це створює значні проблеми для клініциста при веденні пацієнтів [27].

Взаємодія ССЗ і ХХН є складною: АГ та ХСН можуть викликати ХХН та / або спричинювати її прогресування [26, 27, 83], тоді як ХХН, у свою чергу,

може сприяти погіршенню контролю перебігу цих ССЗ [25, 27, 28, 31, 130]. Означені патологічні стани мають спільні ланки патогенезу та спільні ФР [21, 25–28, 83], і неконтрольований перебіг однієї з хвороб призводить до декомпенсації інших.

Так, за даними Mainar A. та співавт., погіршення курсу ХСН відбувалося частіше при наявності ХХН у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок [44]. Пацієнти зі зниженою функцією нирок знаходяться у групі ризику прогресування ХХН до більш тяжких стадій [47], і, у той же час, вони мають більший ризик виникнення серцево-судинних ускладнень [21, 25, 28, 37, 45, 46], що спостерігається навіть на ранніх стадіях ХХН [47]. У людей похилого віку патологічні зміни у нирках, що викликані АГ та ХСН, накладаються на фізіологічні зміни, що пов'язані зі старінням [109, 126, 131, 132].

Проблемою є те, що рані стадії ХХН безсимптомні: за даними Couser W.G. з колегами, близько 80 – 90% пацієнтів не мають жодних проявів захворювання [133]. Клініцисти недооцінюють серійне вимірювання ШКФ, тоді як воно повинно бути частиною рутинної оцінки, що виконується у кожного пацієнта з ХСН, особливо в популяції літнього віку [134]. Як наслідок, ці початкові етапи хвороби можуть залишатися поза увагою лікаря, але вони теж пов'язані з прогресуванням захворювання та гіршим прогнозом [38, 47]. Крім того, у багатьох дослідженнях критерієм для встановлення діагнозу ХХН є ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², залишаючи поза увагою пацієнтів з I та II ст. [110, 122, 130]. Тому настороженість лікаря щодо можливої супутньої ХХН у пацієнтів з ХСН потребує підвищення, адже ці пацієнти отримують користь від регулярного спостереження та моніторингу біохімічних параметрів, щоб забезпечити безпеку та оптимальне дозування ліків і виявити ускладнення або прогресування захворювання, які можуть вимагати зміни плану лікування [33]. Відповідно до консенсусу KDIGO (2021 р.), скринінг ХХН у поєднанні зі стратифікацією ризику та лікуванням у пацієнтів високого ризику в ідеалі має бути впроваджений в закладах первинної медичної допомоги з адаптацією до місцевого контексту [48].

1.3. Проблема госпіталізацій у хворих з ХСН; вплив АГ, зниженої функції нирок та прихильності до лікування на цей показник

Згідно з Консенсусом ЄТК при вивченні ХСН госпіталізації є окремою кінцевою точкою, що потребує уваги [135]. Особливо актуальним є дослідження амбулаторних пацієнтів, які є менш вивченою когортою, проте їх прогноз теж може бути поганим [62, 69]. Важливим є те, що предиктори і поширеність госпіталізацій з приводу ХСН різняться у різних регіонах [8, 16, 93].

Госпіталізації внаслідок погіршення клінічного перебігу ЗПАЛ, для систем охорони здоров'я є значним та дедалі зростаючим тягарем [49, 53, 54]. ХСН входить в п'ятірку лідерів серед хронічних ЗПАЛ як за частотою госпіталізацій, так і за їх вартістю [49, 50, 51, 52]. У дослідженні достовірних предикторів госпіталізації ЗПАЛ Johnston J. з колегами показав, що наявність діагнозу ХСН збільшувала ризик стаціонарного лікування у 5,43 рази (відношення шансів (ВШ) 5,43 95% ДІ 2,71 – 10,89) [49]. Більш того, у дослідженні Leventer-Roberts M. з колегами, ХСН мала найвищий рівень госпіталізацій серед хронічних захворювань, що відносяться до ЗПАЛ, і цей показник зріс на 44,6% (з 199,0 до 287,7 на 100 тис населення на рік) з 2009 по 2014 рік [53]. А згідно зі звітом Агенства з досліджень і якості охорони здоров'я (США), у 2017 році ХСН була найпоширенішим та найдорожчим ЗПАЛ серед дорослих (1 112 600 випадків та 11,24 мільярда доларів сукупних витрат), причому кількість госпіталізацій збільшувалась з віком [58]. У Європі річна кількість госпіталізацій перевищує 1 мільйон випадків [3]. У структурі причин стаціонарного лікування викликані ХСН займали 1 – 2% у США [9], близько 2,5% – у Бразилії [60]. За результатами дослідження під керівництвом Лехан В.М., станом на 2017 р. в Україні рівень госпіталізацій з приводу ХСН склав 71,8 випадок на 100 тис населення [96].

За даними Crespo-Leiro M.G. зі співавт., річний рівень госпіталізації у Східній Європі з приводу ХСН склав 13,1% [99]. У дослідженні Maggioni A.P. зі

співавт. цей показник складав 13,3% [13], Wideqvist M. зі співавт. – 38,4% [66], Álvarez-García J. зі співавт. – 16,9% [69], Chioncel O. зі співавт. – 12,4% [136], Yingchoncharoen T. зі співавт. у Південній Кореї – 20% [108]. У 20-річному дослідженні під керівництвом Lawson C.A. показано збільшення кількості викликаних ХСН госпіталізацій на 28% (з 17,2 (95% ДІ 16,2 – 18,2) до 22,1 (95% ДІ 20,9 – 23,2) випадків на 100 людино-років, а рівень викликаних ХСН госпіталізацій протягом року після встановлення діагнозу склав 17% [100].

Вплив віку. За даними Tromp J. зі співавт., ймовірність госпіталізації з приводу ХСН збільшувалась з віком, сягаючи 15,7% (535/3,405) у хворих 65 – 75 років [59]. П'ятирічне спостереження у пацієнтів більше за 65 років виявило частоту повторних госпіталізацій на рівні 80,4% [61]. А у дослідженні Fernandes A.D. зі співавт., на осіб старіше за 60 років приходилося біля 70% усіх випадків стаціонарного лікування з приводу ХСН [60]. Lawson C.A. у своєму дослідженні 20-річного тренду ХСН-специфічних кінцевих точок виявив зростання кількості госпіталізацій у осіб старших вікових груп у 2012 – 2015 роках у порівнянні з 1998 – 2001 [100].

Вартість госпіталізацій. Стаціонарне лікування з приводу ХСН є величезним тягарем для системи охорони [55, 56], і робить значний внесок у витрати, пов'язані з цим синдромом [11, 44, 55, 56, 108, 137]. Наприклад, в Іспанії витрати на лікування ХСН під час госпітального етапу складають близько 39% від усієї вартості [55]. Середня вартість одного випадку стаціонарного лікування пацієнта з ХСН становила у США від 10 100 доларів (за даними Агентства з досліджень і якості охорони здоров'я) [58] до 14 631 доларів (за даними бази MEDICARE) [50]. У іспанському дослідженні, вартість лікування пацієнтів, що потребували госпіталізації, була більш ніж у два рази вищою у порівнянні з тими, хто не потребував (17 147,7 проти 7 478,2 євро відповідно) [44]. Більшою була різниця між госпіталізованими і амбулаторними пацієнтами у Південній Кореї, де вартість лікування складала 2 357 та 10 714 доларів на рік відповідно [108].

За рік сумарна вартість терапії потенційно може зрости, якщо взяти до уваги високу частоту повторних госпіталізацій [46, 50, 55, 57]. За даними Kilgore M. зі співавт., у середньому пацієнтів з ХСН госпіталізували більше двох разів на рік [50]. Протягом життя сумарна вартість стаціонарного лікування кожного хворого з ХСН складала 83 980 доларів, що становило 80% від усіх витрат на лікування [138].

Якщо інтегрувати вищезазначене з тим, що поширеність ХСН продовжує зростати з супутнім збільшенням кількості госпіталізацій [46], вартість лікування пацієнтів протягом життя має значне навантаження на систему охорони здоров'я [57].

Вплив госпіталізації на прогноз. Госпіталізація хворого є важливою для прогнозу точкою у курсі ХСН, що призводить до частих наступних повторних госпіталізацій і значно вищої смертності порівняно з негоспіталізованими пацієнтами [135]. Ризик смерті у пацієнта з ХСН є високим як під час госпіталізації, так і після виписки зі стаціонару [60, 62–64]. Смертність, що слідує за госпіталізацією, складає 10,4% протягом 10 днів, 22% – протягом року, 42,3% – протягом 5 років [65]. За даними Greene S.J. зі співавт., ризик смерті протягом року після госпіталізації становить близько 24% [14]. А повторні госпіталізації ще більше погіршують прогноз пацієнта. Так, у дослідженні під керівництвом Wideqvist M. при їх наявності ризик смерті зростав до 29 % [66].

Супутні захворювання збільшують ризик необхідності стаціонарного лікування з приводу ХСН, спричиняючи, загострюючи, маскуючи прояви декомпенсації або впливаючи на дотримання рекомендацій лікаря та звернення за медичною допомогою [74].

Наявність ХХН супроводжується нейрогуморальними змінами, які призводять до порушення гомеостазу із затримкою натрію та рідини, результатом чого є госпіталізація, спричинена декомпенсацією [33, 38]. У сучасній когорті госпіталізованих з приводу ХСН коморбідна ХХН була поширеною – близько 64% (234 332/365 494) мали ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², і

серед них поширеність АГ збільшувалася зі збільшенням стадії ХХН: для I ст. – 76%, для II ст. – 82%, для III ст. – 85% [67]. За даними Jingi A.M. зі співавт., 50% від госпіталізованих з ХСН мали порушення функції нирок, а фактором, який асоціювався з наявністю цього порушення була АГ [114]. Близько 50% хворих – за даними аналізу реєстрів госпіталізованих пацієнтів з ХСН, що проведено Ambrosy A.P. з колегами – мали підвищений рівень АТ [9]. А в аналізі Wideqvist M. зі співавт., серед хворих у стаціонарі близько 60% мали АГ, 46% – порушення функції нирок [66].

У дослідженні під керівництвом Bansal N. загальний приблизний показник госпіталізації з приводу ХСН становив 5,8 (95% ДІ 5,2 – 6,4) на 100 людино-років, з вищими показниками при нижчій початковій ШКФ, а кількість повторних госпіталізацій збільшувалась зі зменшенням ШКФ [68]. За даними Go A.S. зі співавт., ризик стаціонарного лікування збільшувався зі зниженням ниркової функції, складаючи 19,7 на 100 чоловіко-років у пацієнтів з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² та 20,9 на 100 чоловіко-років у пацієнтів з ШКФ у діапазоні 45 – 59 мл/хв/1,73 м² [37].

Наявність коморбідних станів також призводить до зростання частоти повторних госпіталізацій [44, 66]. Так, у вже згаданому дослідженні під керівництвом Wideqvist M. протягом року повторного стаціонарного лікування потребувало 52% (143/247) пацієнтів з порушеною функцією нирок [66]. А за даними Lawson C.A. зі співавт., наявність ХХН у пацієнта з ХСН збільшувало ризик госпіталізації на 11% [120].

Знижена функція нирок призводить до гіршого прогнозу, що асоційований зі стаціонарним лікуванням. Так, за даними Goyal P. з колегами наявність ХХН збільшувала ризик смерті у госпіталізованих з ХСН хворих на 35% [39]. А у дослідженні Bansal N. зі співавт., серед учасників з ХХН з однією викликаною ХСН госпіталізацією ризик смерті від усіх причин був у 2 рази вищим, а при наявності двох або більше – у 3 рази вищим порівняно з учасниками, які не мали ХСН; близько 60% пацієнтів з анамнезом госпіталізації померли протягом 2 років [68].

Окремо від прогнозу, коморбідні стани призводять до зростання витрат на стаціонарне лікування. Так за даними Farré N. зі співавт, наявність ХХН у хворого з ХСН збільшувала вартість випадку на 21% [55]. А за даними Saran R. зі співавт., комбінація цих захворювань у пацієнтів похилого віку у 2017 році зумовила видатки у розмірі 29 млн доларів, становлячи близько 50% від усіх витрат на лікування ХСН у цієї категорії пацієнтів у США [45].

ХСНзбФВ є причиною більш ніж половини госпіталізацій, і її внесок у цей показник і надалі буде зростати через старіння населення та збільшення поширеності ХХН та АГ [2]. Наразі, ХСНзбФВ є домінуючою формою ХСН і відповідальна за 50% усіх випадків стаціонарного лікування з приводу цього захворювання [61].

Виходячи з раніше зазначеного, зниження функції нирок та госпіталізація з приводу ХСН окремо асоційовані з гіршим прогнозом у хворого з ХСН, та цей прогноз стає ще гіршим за умови комбінації цих факторів, а вірогідність госпіталізації збільшується зі зниженням ШКФ [33, 36, 66–68]. Враховуючи ще більшу частку смертей після госпіталізації з приводу ХСН у пацієнтів із ХХН, втручання для покращення лікування мають бути пріоритетними для цієї популяції високого ризику [68].

Вплив прихильності. Зважаючи на складну взаємодію різних речовин, що лежить в основі патогенезу ХСН, обґрунтованим є призначення лікарських засобів (ЛЗ), що блокують основні ланки патогенезу – блокаторів РААС, блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу – оскільки їх використання доведено зменшує частоту госпіталізацій та покращує виживаність [3, 91, 139]. Тому не менш важливим фактором, що впливає на рівень госпіталізацій є прихильність до терапії, особливо в довготривалій перспективі [66, 73, 84, 140, 141,]. Адже доведено, що, хоча і не існує ліків від ХСН, її прогресуванню та декомпенсації у більшості пацієнтів можна запобігти, що призведе до покращення ЯЖ, знизить рівень госпіталізацій та покращить виживаність хворих.

Проте, всупереч чітким рекомендаціям відносно засобів, що довели свою ефективність, багато пацієнтів з ХСН їх не отримує, або отримує у недостатньому дозуванні [86, 139]. За даними Sueta С.А. з колегами, у пацієнтів похилого віку прихильність до лікування ХСН значно зменшувалась протягом 2 – 4 місяців після виписки зі стаціонару, з наступним плато протягом наступного року [142]. У ряді досліджень було показано, що низька прихильність збільшує кількість первинних та повторних госпіталізацій і значно погіршує прогноз пацієнта [3, 12, 85, 86].

За даними Giamouzis G. зі співавт., «неклінічні фактори», особливо у людей похилого віку, відіграють основну роль у погіршенні ХСН, що потребує госпіталізації, і головним серед них він вважає прихильність до лікування. І без звернення особливої уваги на цей фактор, як на ціль профілактичного втручання, будь-які медичні заходи самі по собі можуть не реалізувати свій повний потенціал [74]. За результатами британського дослідження під керівництвом Sweeney M., підтримка високого рівню прихильності у пацієнтів, що потребують позитивного лікування, є ефективним важелем, який можна застосовувати для зниження частоти госпіталізацій [84].

При наявності супутньої ХХН проблема неприхильності стає ще більш актуальною, адже, окрім неслідування рекомендаціям пацієнтами, спостерігається недотримання протоколів лікарями. Так, за даними Janse R.J. зі співавт., пацієнти з ХХН мали меншу прихильність до терапії, а серед хворих, які припиняли прийом ліків (блокаторів РААС, але не бета-блокаторів), вони мали меншу ймовірність початку їх прийому знов [90]. За результатами дослідження Savarese G. зі співавт., пацієнти з ХСН мали гіршу прихильність до лікування при супутній ХХН [86].

З іншого боку, за даними Gilstrap L.G. з колегами, наявність ренальної дисфункції була одним з основних факторів, що призводив до непризначення лікарями необхідних ЛЗ пацієнтам із ХСН [82]. Схожими були результати дослідження під керівництвом Jenkins R. [130]. Це може частково пояснити гірші клінічні результати у цієї когорти хворих [38, 68].

1.4. Попередження госпіталізацій як обов'язковий напрям терапії ХСН

Враховуючи, що ХСН відноситься до ЗПАЛ [53, 54], кількість випадків направлення до стаціонару можна значно знизити. Так у своєму дослідженні 30-річного тренду госпіталізацій Schmidt M. зі співавт. показав, що кількість випадків можна ефективно зменшувати проводячи оптимізацію медикаментозної терапії при появі симптомів та ознак, що можуть свідчити про наближення декомпенсації цього стану [70]. У багатьох пацієнтів з ХСН спостерігається поступова еволюція застійних ознак і симптомів, пропонуючи потенційне вікно, в якому ефективна корекція терапії може призупинити подальше погіршення і запобігти необхідності госпіталізації [56]. І варто зазначити, що більшість пацієнтів під час такого поступового погіршення мають принаймні один контакт з лікарем амбулаторно до госпіталізації, проте корекція лікування не завжди відбувається [71].

Тобто, важливим напрямком зниження госпіталізацій з приводу ХСН є стратифікація хворих з виділенням групи «високого ризику» з метою перегляду терапії та більш ретельного моніторингу [46, 56, 69–72], або використання стаціонарозамінних технологій [143]. Одним із способів, що можуть у цьому допомогти, є пошук предикторів, отримання яких є простим у рутинній клінічній практиці (з акцентом на ті, що можуть бути модифіковані [73]), з подальшою оцінкою їх впливу на ризик госпіталізації з приводу ХСН [69, 72]. Цей підхід може сприяти виявленню моменту у стані хворого, що передуює госпіталізації, з наступною інтенсифікацією втручань, що, як наслідок, призведе до зниження ресурсного, економічного навантаження на систему (розумний розподіл обмежених ресурсів) [55, 72, 73], а також попередить погіршення ЯЖ [56] та психологічний дискомфорт, що є супутніми факторами при госпіталізації [78]. Також – як було зазначено раніше в огляді – не менш важливим є покращення прогнозу пацієнта.

Таким чином, розуміння прогностичних факторів, часу їх появи під час перебігу захворювання і міцності зв'язку з певними наслідками та в конкретних субпопуляціях, де вони прогнозують ризик, є важливим для розробки

ефективних профілактичних втручань для приборкання епідемії госпіталізації ХСН [74]. Це, як вказано в аналізі Roger V.L., залишається актуальною проблемою, зважаючи на значний вплив факту стаціонарного лікування на прогноз та вартість лікування, і особливу увагу слід приділяти вивченню впливу коморбідних станів на показник госпіталізацій [10].

Переваги виявлення пацієнтів із ХСН, які потребують більш персоналізованого догляду, повністю визнані, але прогностичні моделі госпіталізації з ХСН ще далекі від впровадження в поточну клінічну практику [69]. Через те, що часто дані отримуються зі стаціонарних реєстрів або на основі даних клінічних випробувань, прогностична здатність отриманих предикторів може відрізнятися від повсякденної амбулаторної практики [69].

За думкою Giamouzis G. зі співавт., моделі прогнозування ризику для профілактики госпіталізацій є найбільш оптимальними, якщо вони економні та специфічні [74]. Тому у роботі увагу зосереджено на факторах, які, з одного боку, є недорогими і простими в отриманні в амбулаторній клінічній практиці, а з іншого боку – пов'язані з перебігом ХСН за даними попередніх досліджень. Серед предикторів госпіталізації у хворих з ХСН різної етіології та з різною ФВ досліджувалися наступні фактори: рівень ШКФ, ФК за NYHA, дистанція, яку пройдено під час Т6Х, наявність застійних явищ у легенях (вислуховування хрипів під час аускультатії) та прихильність до лікування.

Відомим є вплив ниркової функції на прогноз гострої СН та ХСН зі зниженою ФВ [144, 145], проте її вплив на перебіг та ризик госпіталізацій є менш вивченим. За результатами дослідження під керівництвом Hillege H.L., рівень ШКФ є більш важливим предиктором негативних подій у пацієнта з ХСН ніж ФВ [145]. За даними Álvarez-García J. зі співавт. серед хворих з ХСН, більшість з яких мали ішемічну етіологію (середній вік – 66,7 (12,9) років, частка хворих з ХСНзбФВ – 17,3% (433/2507), з АГ – 68,2% (1700/2507), середній показник ШКФ – 64,3 (24,0) мл/хв/1,73 м²) належність хворого до когорти з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² була незалежним предиктором госпіталізації з приводу погіршення ХСН протягом року, а ризик у цій когорті був більшим

на 29% у порівнянні з групою, де ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (HR 1,29 (95% ДІ 1,03–1,62)) [69]. Go A.S. зі співавт. показав, що рівень ШКФ був незалежним предиктором госпіталізації: ризик пацієнтів з IIIA стадією ХХН збільшувався на 11% у порівнянні з пацієнтами з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (HR 1,11 (95% ДІ 1.08-1.14)) [37]. А за даними Rich J.D. зі співавт., ниркова дисфункція мала найвищу прогностичну цінність серед інших досліджуваних факторів у когорті з ХСНзбФВ [146]. Damman K. з колегами виявили, що збільшення стадії ХХН асоціювалося з більшим ризиком госпіталізацій: хворі з II ст. ХХН – на 19%, III ст. – на 60% більше у порівнянні з хворими з I ст. [118].

Т6Х – надійний і недорогий метод оцінки функціональної здатності та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів із ХСН, що використовується у повсякденній практиці і відноситься до субмаксимальних тестів [147–149]. Було показано, що коротша відстань під час тесту асоційована зі збільшенням ризику госпіталізацій [150–153]. Так, у річному дослідженні Fan Y. та співавт., вихідна відстань незалежно від віку хворого, статі, етіології, ФВ, ФК за NYHA була пов'язана з прогнозом госпіталізації з приводу ХСН: на кожні 50 м зниження шанс збільшувався 9% [150]. У 3-річному дослідженні Tabata M. зі співавт., вихідна відстань незалежно від віку хворого, статі, ФВ, ФК за NYHA прогнозувала стаціонарне лікування з приводу ХСН: на кожні 50 м зниження шанс збільшувався на 170% [151]. У дослідженні із загальною тривалістю $277,6 \pm 129,8$ днів, було показано, що відстань, яку пройдено під час Т6Х, ≤ 300 м збільшує шанс госпіталізації у пацієнтів зі зниженою ФВ (HR 5.65 (ДІ 2,15 – 14,88)) [152]. У дослідженні Ferreira J.P. зі співавт., дистанція під час тесту збільшувала шанс комбінованої точки госпіталізації або смерті від ХСН на 8% з кожним зменшенням на 50 метрів [148]. У за даними Matsumoto K. зі співавт., у пацієнтів з ХСНзбФВ ризик госпіталізацій у пацієнтів віком >60 років зменшувався на 2% на кожні додатково пройдені 10 м під час тесту, а найкращою для прогнозування точкою було <200 м [154].

Класифікація NYHA є інструментом для стратифікації ризику серцевої недостатності [91], проте не у всіх дослідженнях цей показник був значуще

пов'язаний з гіршим прогнозом. Крім того, за даними аналізу під керівництвом Del Buono M.G. недоліком цього методу визначення толерантності до фізичного навантаження є погана відтворюваність та низька дискримінаційна здатність [155]. У дослідженні Rich J.D. зі співавт., ФК за NYHA був обов'язковим компонентом моделі передбачення ризику госпіталізації у когорті ХСНзбФВ (середній вік – 65 ± 13 років, частка хворих з АГ 77% (314/407), з ХХН – 33% (134/407)) [146]. А за результатами дослідження Mandi D.G. когорти хворих з ХСНзбФВ (середній вік – $46.9 \pm 14,1$ років, частка хворих з гіпертензивною хворобою серця – 32,8% (20/61)), належність до II та III ФК за NYHA збільшувала ризик госпіталізації у більш ніж 3 рази (HR 3,04 (ДІ 1,10 – 8,42)) [152]. У вже згаданому дослідженні Álvarez-García J., III – IV ФК за NYHA був асоційованим з ризиком госпіталізації в уніваріантному логістичному аналізі (ризик у цієї групи збільшувався на 70%), проте цей показник не увійшов до результуючої множинної моделі [69].

У дослідженні Álvarez-García J. зі співавт., де близько 56,3% (1387/2507) хворих мали лівошлуночкову недостатність за критеріями Фремінгемського дослідження [156], наявність останньої збільшувала ризик госпіталізації на 50% (HR 1,50 (1,18 – 1,92)) [69]. За даними Ambrosy A.P. зі співавт. хрипи вислуховувались у 70% пацієнтів на стаціонарному етапі лікування [9]. Цікавим є те, що у дослідженні Jingi A.M. зі співавт., всі випадки ниркової дисфункції серед госпіталізованих спостерігалися при наявності супутньої лівошлуночкової недостатності [114]. Можливим поясненням цього є дані, що отримано у дослідженні Obokata M. з колегами: у пацієнтів з ХСН легенева гіпертензія (ЛГ) з часом призводить до виникнення ремоделювання та погіршення функції ПШ з наступним виникненням правошлуночкової недостатності [157]. Крім того, за результатами дослідження Walther C.P. з колегами легеневий тиск у пацієнтів з ХХН є дуже чутливим до порушення еуволемії, особливо при наявності пасивної ЛГ [158].

У згаданому дослідженні Giamouzis G. зі співавт. показано, що оцінка та лікування застійних явищ є важливими для попередження госпіталізацій [74]. А

за даними Lee M.P. зі співавт., наявність викликаної ХСН ЛГ асоціювалось з ХСНзбФВ [22]. Було виявлено зв'язок між гемодинамічними маркерами ЛГ та рівнем госпіталізацій у пацієнтів з ХСНзбФВ [159]. Відомо, що ЛГ та ХСНзбФВ часто співіснують, що сприяє погіршенню прогнозу останньої [160]. А за даними Lam C.S. зі співавт., ЛГ пов'язана з розвитком і тяжкістю клінічно значущого легеневого застою у пацієнтів з ХСНзбФВ, а також з прогресуванням ХСН у цією групи пацієнтів [160].

Усі вищезазначені показники показали свій зв'язок з госпіталізацією у змішаних когортах (наявність декількох коморбідних станів, різні ФВ), проте результати цих досліджень не можна перенести на хворого з наявністю окремих захворювань [3]. Тому актуальним є пошук предикторів, які пов'язані з госпіталізацією у специфічній когорті пацієнтів. У нашому дослідженні вивчалися предиктори госпіталізації у пацієнтів похилого віку з ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок.

1.5. ЯЖ, прихильність до лікування у хворих похилого віку з ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок

Згідно з рекомендаціями ЄТК, покращення ЯЖ є однією з п'яти основних цілей ведення хворого з ХСН, і все більше уваги приділяється визначенню ЯЖ у пацієнтів похилого віку [46]. А за результатами опитування серед людей похилого віку, пацієнти з ХСН віддають перевагу кращій якості ніж тривалості життя [79]. Крім того, точне визначення ЯЖ і значення його поліпшення для хворого є важливим для розрахунку показника QALY (quality-adjusted life years – роки життя, скореговані на його якість), який може бути використаним для порівняння ефективності та економічної обґрунтованості лікування у пацієнтів з ХСН [161]. І хоча ЯЖ традиційно розглядається як «м'яка» кінцева точка, її показник дає змогу зрозуміти ефективність лікування з точки зору хворого [80, 135, 162], що є важливим, адже вона може відрізнитися від сприйняття стану пацієнта лікарем [80, 135]. Крім того, покращення ЯЖ розглядається ААС як одна з трьох цілей терапії (разом з покращанням

здоров'я та зниженням вартості лікування) пацієнтів з ССЗ [80]. А вплив на цей показник є основою пацієнт-центрованого менеджменту [80, 81].

Протягом останніх десятиліть впровадження в клінічну практику терапії, що заснована на доказах, призвело до суттєвого подовження життя пацієнтів з ХСН [75]. Проте «побічним» ефектом цього став значний внесок цього стану до сумарного тягаря хвороб [19] зі збільшенням кількості пацієнтів, що мають значні прояви захворювання [76]. Посилення клінічних проявів супроводжується порушенням функціональних можливостей та самостійності пацієнта у виконанні повсякденної діяльності [77, 163–166]. Зазначене, разом із впливом на психологічну та соціальну сферу життя, призводить до погіршення ЯЖ пацієнтів з ХСН [76–78, 87, 163–166].

З іншого боку, прихильність до лікування залишається наріжним каменем у лікуванні ХСН, адже постійна блокада патогенетичних ланок захворювання запобігає його прогресуванню та декомпенсації [46]. Високий рівень прихильності до терапії має вплив на контроль перебігу ХСН, що пов'язано зі зменшенням її проявів, результатом чого є покращення ЯЖ [87–89]. Проте, незважаючи на доведену ефективність рекомендованої клінічними протоколами терапії [46, 91], прихильність до лікування залишається низькою [82, 86, 87, 89, 164, 167], попри розробки і дослідження у цій сфері [82, 168, 169]. І тому її підвищення залишається на перших позиціях серед цілей ведення пацієнтів з ХСН [46, 168]. Актуальність цієї проблеми підкреслюється тим, що у рекомендаціях ЄТК, прихильність згадується у розділі «Прогалини в доказах», і особливий акцент зроблено на прихильність до лікування серед людей похилого віку [46].

Сьогодні, коли кількість рекомендованих ЛЗ для лікування ХСН (особливо при наявності коморбідних АГ та ХХН) продовжує збільшуватись, питання поліфармації стає дедалі актуальнішим [168, 170, 171]. Прийняття правильного рішення щодо призначення ЛЗ пацієнту похилого віку іноді є складним навіть при наявності одного захворювання, і цей процес ще більш ускладнюється при необхідності інтегрованого ведення хворого у відповідності

до декількох протоколів, що часто спостерігається внаслідок мультиморбідності [172]. Остання є поширеним явищем у пацієнтів похилого віку з ХСН [171, 172], і є однією з причин поліфармації [168, 171]. За даними Unlu O. та ін., пацієнти з ХСН приймають більше 5 ЛЗ у 84% та 95% випадків під час надходження та виписки зі стаціонару відповідно, а близько половини із зазначених – приймають понад 10 ЛЗ [171]. Причому збільшення кількості препаратів відбувається здебільшого за рахунок некардіологічних [171]. Важливим є те, що лікування ССЗ не завжди стоїть на першому місці у пацієнтів з мультиморбідністю [172], а суміжні спеціалісти відмінюють, додають або дублюють призначення своїх колег [171, 172]. За таких умов слідування рекомендаціям стає утрудненим для пацієнта похилого віку, що, разом з супутніми когнітивними розладами [173, 174], призводить до зниження прихильності до лікування [167, 168, 172]. Можливо саме через те у дослідженні під керівництвом Costa L.L. було показано погіршення ЯЖ у пацієнтів з ХСН при збільшенні кількості коморбідних станів [165].

У ряді досліджень було виявлено значуще кращу ЯЖ у більш прихильних пацієнтів [89, 175]. Проте заслуговують на увагу результати, що отримано Rasmussen A.A. з колегами, які показали і наявність зворотного впливу – збільшення прихильності до лікування при кращій ЯЖ [87].

Крім того, як зазначалося раніше, пацієнти з ХСН на фоні ХХН більш схильні до розвитку декомпенсації захворювання зі збільшенням кількості симптомів, що призводить до порушення ЯЖ. У цьому контексті важливою є знайдена у дослідженні Aseneh J.B. зі співавт. асоціація наявності ХХН у пацієнтів з АГ з низьким рівнем прийому медикаментів та похилим віком [176]. А за даними Janse R.J. з колегами було показано, що пацієнти з ХСН на фоні ХХН мають нижчу прихильність до терапії [90]. Схожі результати були виявлені у дослідженні під керівництвом Savarese G. [86]. Важливим є вища швидкість прогресування ХХН при нижчій прихильності до лікування [177], а нижча ШКФ, як згадувалось раніше, пов'язана з більшими проявами захворювання у пацієнта з ХСН, результатом чого є гірша ЯЖ.

Потрібно також пам'ятати, що у пацієнта похилого віку з множинною супутньою патологією функціональні резерви організму знаходяться на межі, і те, що проходить непоміченим у більш молодих пацієнтів, призводить до декомпенсації захворювання [126, 131, 132]. Остання, у свою чергу, призводить до збільшення кількості проявів ХСН, що разом з госпіталізацією, робить внесок у погіршення ЯЖ [76, 163].

Виходячи з вищенаведеного, пацієнти похилого віку з ХСН на фоні АГ та ХХН знаходяться у групі ризику гіршої ЯЖ, адже внаслідок знижених функціональних резервів та патогенетично обумовленого хибного кола у них є схильність до затримки рідини і погіршення перфузії тканин [83].

1.6. Предиктори погіршення ШКФ у пацієнтів з ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок

Важливим наслідком ХХН, окрім суттєвого підвищення ризику розвитку і прогресування ССЗ і погіршення прогнозу пацієнта, є подальше наростання ренальної дисфункції [47]. За визначенням Damman K., порушення функції нирок – це вихідне зниження ШКФ або погіршення функції нирок з часом [38]. З огляду на те, що знижена ШКФ асоційована з підвищенням серцево-судинного ризику [33, 45, 178–180], та прискоренням прогресування ХХН [47, 180], попередження її подальшого погіршення має бути окремою ціллю лікування хворих з цим захворюванням [47, 48, 181]. Це є особливо актуальним у пацієнтів з ХСН, які мають знижений нирковий резерв, і можуть мати підвищений ризик зниження ШКФ [124]. Крім того, за даними дослідження під керівництвом Wali R.K. було показано, що усунення хронічної ниркової дисфункції (наприклад, після трансплантації нирки) покращує серцеву функцію [182]. Проте, незважаючи на усі здобутки сучасної медицини у лікуванні, усунення вже існуючої ренальної дисфункції неінвазійним шляхом у щоденній клінічній практиці залишається неможливим [48].

Потрібно пам'ятати, що ефективність нефропротекції залежить зокрема від своєчасного початку лікування хворих з групи ризику [47, 170]. Відтак,

дослідження предикторів прогресування функції нирок у пацієнтів з ХСН та ХХН є важливою для вирішення задачею як у кардіології, так і нефрології.

У заяві про позицію Асоціації серцевої недостатності ЄТК стосовно оцінки функції нирок протягом траєкторії СН йдеться, що наразі дані про вплив ХСН на прогресування ХХН і рівень змін ШКФ є обмеженими [33]. Крім того, відповідно до консенсусу Міжнародного товариства нефрологів щодо визначення результатів досліджень ниркової недостатності (2020 р.), окрім клінічних (трансплантація нирок, початок діалітичної терапії, смерть від ниркової недостатності), потребує вивчення також рівень зниження ШКФ [183].

Згідно з положеннями KDIGO (2012 р.), вихідний рівень ШКФ впливає на вірогідність погіршення функції нирок [47]. Базальний рівень ШКФ, за даними Givertz M.M. з колегами, був, з одного боку, сильним незалежним предиктором погіршення функції нирок, а з іншого боку – госпіталізації з приводу ХСН [144]. У корейському дослідженні пацієнтів з ХСН під керівництвом Kang J. також було показано, що рівень ШКФ є предиктором погіршення функції нирок незалежно від ФВ [184]. У метааналізі проведеному групою вчених під керівництвом Damman K. низький рівень ШКФ був пов'язаний з подальшим зменшенням ШКФ у пацієнтів з ХСН в усіх дослідженнях, що увійшли до аналізу [38].

Заслуговує на увагу зв'язок між застійними явищами у малому колі кровообігу та функцією нирок. Вислуховування хрипів у легенях є ознакою застою, однією з причин якого є виникнення пасивної ЛГ через підвищення тиску наповнення ЛШ. Патогенетичним фоном цього є активація каскаду шкідливих анатомічних і функціональних змін легеневої артеріальної, капілярної та венозної циркуляції, що зрештою викликає дисфункцію та недостатність ПШ [185]. За даними Guazzi M. та Naeije R. останніми роками інтерес до лівосторонньої ЛГ помітно зріс, оскільки її розвиток і наслідки для правих відділів серця зараз розглядаються як одні із ключових патогенетичних змін, що починаються на ранніх стадіях ХСН та несприятливо впливають на прогноз [186]. Розвиток недостатності ПШ, у свою чергу, призводить до

збільшення ЦВТ з наступним виникнення «застійної нефропатії» та погіршення ШКФ [124, 185, 187, 188]. Показано, що зниження перфузії нирок, що пов'язано з підвищенням реноваскулярної резистентності та підвищенням ниркового тиску (окремо або разом), вважається основною детермінантою погіршення ШКФ у пацієнтів з ХСН [33, 121, 124, 189, 190]. Цим можна пояснити те, що в аналізі, проведеному під керівництвом Navaneethan S.D., учасники, що мали прояви ЛГ, мали нижчі показники ШКФ, а наявність ЛГ асоціювалася з негативним прогнозом у хворих з ХХН [191].

У ряді досліджень було виявлено зв'язок між Т6Х та ШКФ. Так, у дослідженні Ferreira J.P. з колегами було показано, що нижча дистанція, яку долає хворий з ХСН під час Т6Х, пов'язана з гіршою функцією нирок [148]. Схожий зв'язок було виявлено у дослідженні Vuckovic K.M. та Puzantian H., у якому вищий показник ШКФ був пов'язаний з більшою дистанцією, що пройдено під час Т6Х, пацієнтами віком понад 50 років з ХСН та АГ [192]. За даними дослідження Stanojević D. з колегами, що включало старших за 65 років пацієнтів з ХСН та нирковою дисфункцією, виявлено пряму кореляції між показником Т6Х та ШКФ, на підставі чого авторами зроблено висновок, що ШКФ може виступати як індикатор функціональної здатності серцево-легеневої системи [134]. Патогенетично це може бути обумовлено тим, що ниркова дисфункція діє як «підсилувач» симпатичної активації при ХСН, потенціюючи симпатично опосередковані центральні та периферичні механізми, що лежать в основі зниження фізичної толерантності [42]. І хоча загальновідомо, що для Т6Х «чим менше, тим гірше», оптимальне граничне значення для прогнозування несприятливих подій досі не визначене [150].

За даними Husain-Syed F. з колегами, під час перебігу ХСН виникають субклінічні ураження нирок, які, на ранніх етапах можуть не мати клінічних проявів через високу адаптивність нирок, проте викликають повільно прогресуючий дегенеративний процес з розвитком фіброзу [124]. Важливо, що коли загальна кількість функціонуючих нефронів зменшується, резерв залишкових нефронів (збільшення ШКФ одного нефрона) для протидії

стресовим впливам, спричиненим ХСН, буде обмеженим, що призведе до подальшої прискореної втрати нефронів [33]. І після досягнення порогу адаптаційних можливостей нирок далі прогресування ХХН буде відбуватися більш швидко [124].

Відомо, що госпіталізація з приводу ХСН – це період вразливості, з одного боку, через різко змінену фізіологію, а з іншого – через ризик ятрогенії внаслідок лікування [181]. Необхідність стаціонарного лікування пацієнта з ХСН часто пов'язана з застійними явищами [193], ризик яких, як показано вище, підвищується зі зниженням функції нирок. З іншого боку, наявність перевантаження рідиною призводить до збільшення ризику подальшого погіршення функції нирок [33, 187].

Наявність стаціонарного лікування як триггеру подальшого погіршення функції нирок було показано і в інших роботах. Так, за результатами аналізу італійського дослідження було виявлено, що більш тяжкий перебіг ХСН асоційований з більш значним погіршенням ШКФ у пацієнта [118]. А за даними Bansal N. зі співавт., ризик прогресування ХХН збільшувався у 2 рази після госпіталізації з приводу ХСН [68].

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [194].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося на кафедрі внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор, Ханюков О.О.). Дизайн дослідження наведено на рисунку 2.1.

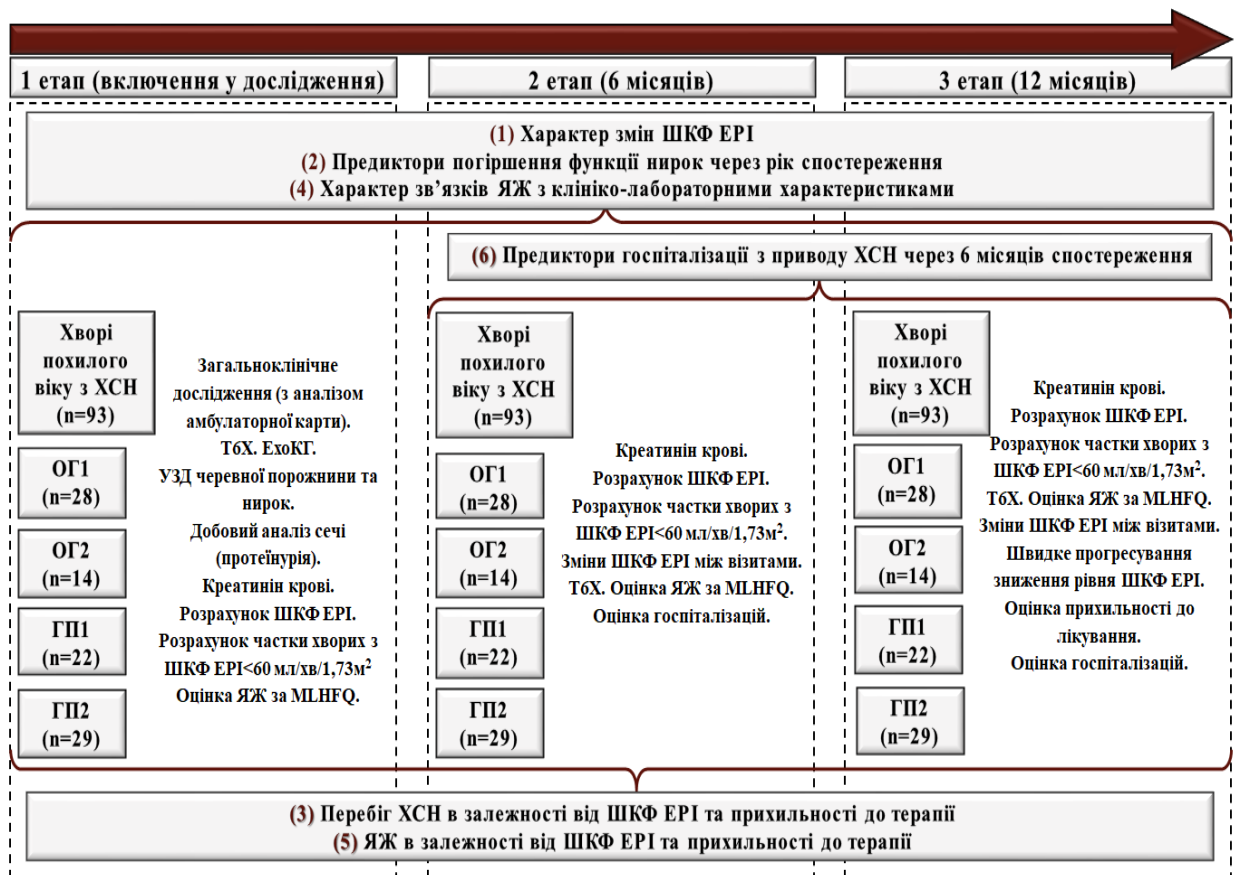


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження.

Проспективне двоцентрове дослідження проводилось на клінічних базах Дніпровського державного медичного університету (комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 2» Дніпровської міської ради» (геріатричне, терапевтичне відділення) та комунальне некомерційне

підприємство «Міська клінічна лікарня № 11» Дніпровської міської ради» (терапевтичне відділення)) у період з 2016 по 2020 рік.

Включення у дослідження відбувалося після стабілізації стану хворого на 7 – 11 день перебування на стаціонарному лікуванні.

У дослідження було залучено 122 пацієнти похилого віку. За рік з дослідження вибуло 29 осіб, з них 12 втратили спостереження (7 – між 1 та 2 етапом, 5 – між 2 та 3 етапом), а 17 – померли (4 – між 1 та 2 етапом, 13 – між 2 та 3 етапом). Пацієнтами, що втратили спостереження, вважалися ті, що не з'явилися на запланований візит, а також не відповідали на телефонні дзвінки дослідника. Дані щодо стану здоров'я, а також можливої смерті цих пацієнтів відсутні, тому вони були виключені із підсумкового аналізу дослідження.

Дослідження проводилося відповідно до принципів, викладених у «Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації: етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та «Загальній декларації біоетики та прав людини (ЮНЕСКО)» [195]. Протокол проведення дослідження узгоджено з комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету №3 від 16.11.2022. Усі учасники дослідження після ознайомлення з метою та протоколом підписали усвідомлену згоду на участь.

Пацієнти знаходилися під амбулаторним спостереженням протягом року та отримували терапію відповідно до чинних протоколів [196–199].

Критеріями включення у дослідження були:

1. наявність ХСН ІА та ІБ стадії (за класифікацією Образцова-Стражеска) з функціональним класом І-ІІ за NYHA.
2. АГ ІІ стадії, 1, 2 ступеню.
3. знижена функція нирок з ШКФ >45 мл/хв/1,73 м².
4. ФВ >40%.
5. Вік від 60 до 74 років (похилий вік за класифікацією віку WHO (2015 р.) [200]).
6. Підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

1. хронічний гломерулонефрит та пієлонефрит, сечокам'яна хвороба,
2. ЦД,
3. онкологічні захворювання,
4. анемія з рівнем гемоглобіну <100 г/л,
5. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) \geq II стадії.
6. Індекс маси тіла (ІМТ) >34,9 кг/м².

7. наявність протипоказань для лікування препаратами з груп інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження

Дисертаційна робота проводилася за даними обстеження та лікування 93 пацієнта похилого віку. Клініко-демографічну характеристику хворих на момент включення у дослідження наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Вихідна клініко-демографічна характеристика хворих

Показник	Хворі похилого віку (n=93)
Стать (чоловіча)	35 (37,6)
Вік, роки	64 [62; 68]
Паління	38 (40,9)
Тривалість АГ, роки	8 [7;10]
Рівень САТ, мм.рт.ст.	155 [150; 163]
Рівень ДАТ, мм.рт.ст.	88 [79; 92]
ЧСС, уд/хв	74 [68; 79]
ІМТ, кг/м ²	27,4 [26,5; 29,3]
ШОКС, бали	5 [3; 7]
Хрипи над легенями	46 (49,5)

Примітки. Дані наведено у вигляді Ме [25; 75] та n (%).

Скарги на задишку на момент включення у дослідження мали усі пацієнти, на перебої в роботі серця – 19,3% (18/93), на неможливість знаходитися у горизонтальному положенні – 55,9% (52/93). При об'єктивному обстеженні усі хворі мали набряки на нижніх кінцівках, у 21,5% (20/93) – виявляли набухання яремних вен, у 49,5% (46/93) – вислуховували мілкопухирчасті хрипи над легенями (ознака лівошлуночкової недостатності). При оцінці ФК за NYHA, 51,6% (48/93) пацієнтів були віднесені до II ФК, 48,4% (48/93) – до III ФК. При проведенні опитування за Мінесотським опитувальником ЯЖ хворих із ХСН середній показник був 50 [39; 61] балів.

Серед коморбідних станів найбільш поширеним були захворювання кістково-суглобового апарату (КСА) та ХОЗЛ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Коморбідні стани у хворих

Показник	Хворі похилого віку (n=93)
Захворювання КСА	29 (31,2)
ФП	12 (12,9)
ХОЗЛ	18 (19,4)
Анемія	9 (9,7)
Захворювання печінки	14 (15,1)
Виразкова хвороба	8 (8,6)

Примітки. Дані наведено у вигляді n (%). ФП – фібриляція передсердь.

При аналізі кількості хвороб у хворих було виявлено, що 36,6% (34/93) мають одночасно 3 захворювання, 18,3% (17/93) – 4 захворювання, 7,5% (7/93) – 5 захворювань. За індексом коморбідності Чарлсона 6 балів набрали 51,6% (48/93) пацієнтів, 7 балів – 40,9% (38/93) пацієнтів, 8 балів – 7,5% (7/93).

Середні тенденції лабораторно-інструментальних показників хворих на момент включення у дослідження наведено у таблиці 2.3.

Лабораторно-інструментальні показники при включення у дослідження

Показник		Хворі похилого віку (n=93)
Загальний холестерин, ммоль/л		5 [4,6; 5,2]
Креатинін, мкмоль/л		92 [88; 99]
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		61,1 [56,6; 68]
ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²		42 (45,2)
Протеїнурія, ступінь	1	47 (50,5)
	2	36 (38,7)
	3	10 (10,8)
ФВ ЛШ, %		61,3 [56; 67,8]
ІММ ЛШ, г/м ²		110 [100,7; 130,6]
ЛП, см		4,1 [3,9; 4,3]

Примітки. Дані наведено у вигляді Me [25; 75] та n (%).

При оцінці ризику прогресування функції нирок виявлено наступний розподіл: 38,7% (36/93) мали низький ризик, 25,8% (24/93) – помірно підвищений ризик, 28% (26/93) – високий ризик, 7,5% (7/93) – дуже високий ризик.

За результатами опитування було встановлено, що середня кількість ЛЗ, які приймав хворий на день, становила 4,32 (1,5), причому близько 10,8% (10/93) приймали 1 – 2 ЛЗ, 18,3% (17/93) – 3 ЛЗ, 25,8% (24/93) – 4 ЛЗ, 24,7% (23/93) – 5 ЛЗ, 11,8% (11/93) – 6 ЛЗ та 8,6% (8/93) – 7 – 8 ЛЗ.

При аналізі груп ЛЗ, які приймали хворі на момент включення у дослідження, було виявлено, що кардіологічні препарати становили 40% серед усіх засобів (рис. 2.2).

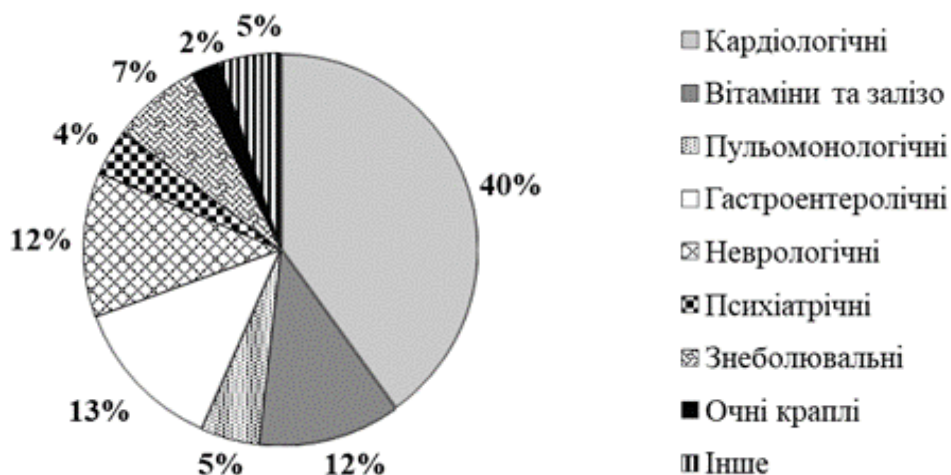


Рисунок 2.2. Структура за групами ЛЗ, що приймали хворі на момент включення у дослідження

Розподіл пацієнтів в залежності від кількості кардіологічних ЛЗ наведено на рисунку 2.3; середня кількість ЛЗ на одного пацієнта становили 1,8 (1,04). Причому, якщо поглянути на співвідношення кількості некардіологічних і кардіологічних, то останні становили більше 50% від призначених ЛЗ лише у 41 хворого. А 8,6% (8/93) пацієнтів взагалі не отримували ні одного кардіологічного ЛЗ.

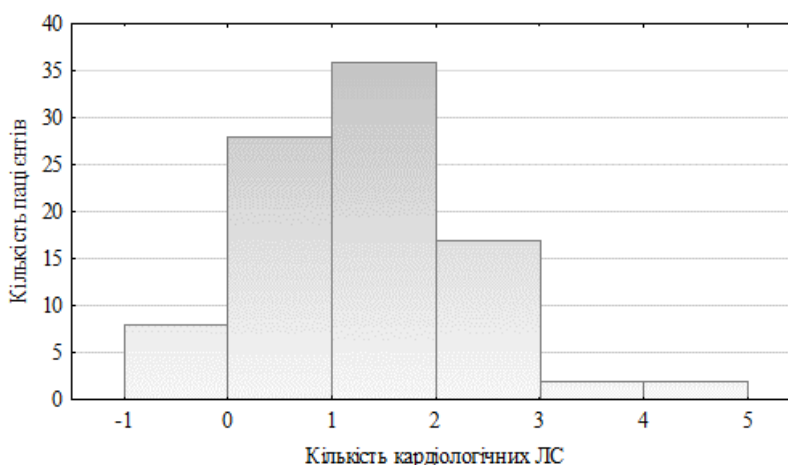


Рисунок 2.3. Кількість кардіологічних ЛЗ, що приймали хворі на момент включення у дослідження

Перелік препаратів з їх часткою у структурі серед усіх призначених кардіологічних ЛЗ наведено у таблиці 2.4.

Кардіологічні ЛЗ, що приймали хворі на момент включення у дослідження

Група / ЛЗ	Частота призначень та % від усіх кардіологічних ЛЗ (n (%))
іАПФ / БРА	52 (31)
в-адреноблокатори	21 (12,4)
Блокатори Ca ²⁺ каналів	21 (12,4)
Діуретики	27 (16,1)
Аміодарон	10 (6)
Ацетилсаліцилова кислота	20 (11,9)
Варфарин	3 (1,8)
Метаболічні засоби	5 (3)
Статини	9 (5,4)

Примітка. Дані наведено у вигляді n (%).

Частку пацієнтів, які отримували зазначені у табл. 2.4 ЛЗ, наведено на рисунку 2.4.

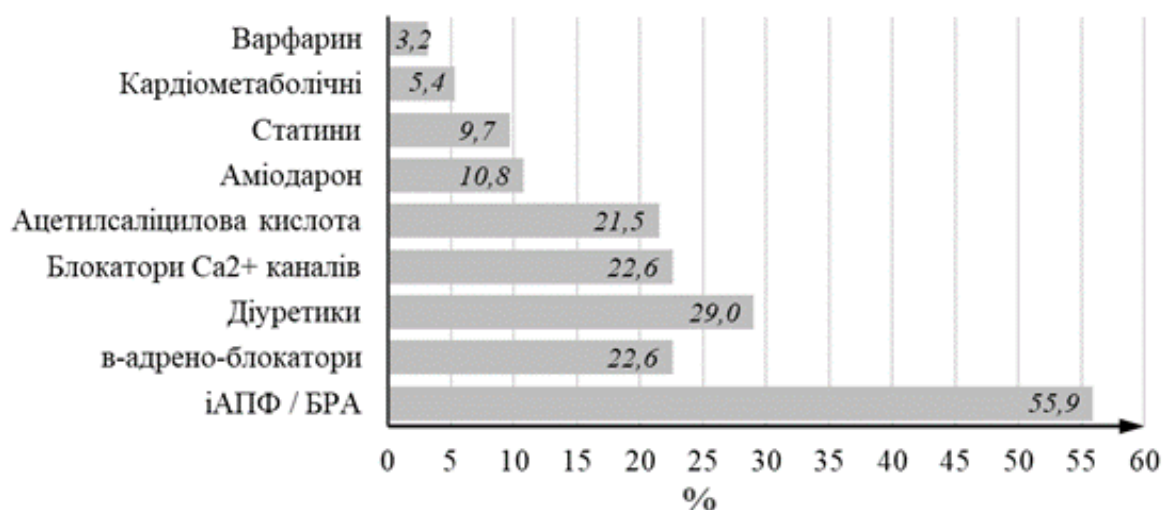


Рисунок 2.4. Відсоток пацієнтів в залежності від призначеного ЛЗ

Після включення у дослідження хворим було призначено лікування відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. та рекомендацій

Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих [196, 197]. Частоту призначення ЛЗ наведено у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Група	Частота призначень
іАПФ	44 (47)
БРА	49 (53)
Бета-адреноблокатори	82 (88)
Блокатори Ca ²⁺ каналів	24 (26)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	35 (38)
Діуретики	62 (67)

Примітка. Дані наведено у вигляді n (%).

Для оцінки динаміки функції нирок, прогнозування погіршення ШКФ та госпіталізації хворого, а також для виявлення зв'язку між ЯЖ та клініко-лабораторними характеристиками хворих використовували дані усіх пацієнтів, що залишилися у дослідженні (93 особи).

Також проводився аналіз перебігу ХСН та ЯЖ в залежності від рівню ШКФ та прихильності до лікування. Для цього ретроспективно пацієнти були розділені на дві групи: основна група (ОГ) включала 42 пацієнта з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², група порівняння (ГП) – 51 пацієнта з ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м², кожна з яких була додатково розподілена на 2 підгрупи в залежності від прихильності до призначеної терапії. ОГ1 – пацієнти з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², неприхильні до лікування. ОГ2 – пацієнти з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², недостатньо прихильні до лікування. ГП1 – пацієнти з ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м², неприхильні до лікування. ГП2 – пацієнти з ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м², недостатньо прихильні до лікування. Характеристику зазначених груп наведено у розділі 4.

Для аналізу впливу показника прихильності до лікування за шкалою Моріскі-Грін на функцію нирок, ЯЖ, показник госпіталізації, пацієнтів було розділено в залежності від набраної кількості балів на групу неприхильних (50 осіб) та недостатньо прихильних до лікування (43 особи) (за термінологією авторів [201]). Характеристику груп дослідження наведено у розділі 5.

2.3. Методи досліджень

2.3.1. Клініко-діагностичні методи дослідження

Під час включення у дослідження усі хворі проходили загально-клінічне обстеження, що включало збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження (огляд, пальпацію, перкусію, аускультацию). Додатково проводився аналіз амбулаторної карти хворого з акцентом на діагностовану раніше супутню патологію (для розрахунку індексу коморбідності Чарлсона, а також захворювання опорно-рухового апарату) і наявність зниженою функції нирок протягом більш ніж 3 місяців (рівень ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² та/або наявність протеїнурії). Фіксували назву та кількість ЛЗ, які хворий приймає на момент включення у дослідження.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [197]. Діагноз ХСН встановлювали згідно з Фремінгемськими критеріями ХСН [156].

Вимірювання АТ проводили згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів (УТК) [197] та ЄТК [198].

Визначення ІМТ розраховували за формулою Кетле як відношення маси тіла у кг до квадрату росту у м.

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.1)$$

Оцінку отриманих результатів проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ [202].

Індекс коморбідності Чарлсона [203] розраховується шляхом додавання балів за наявні захворювання до балів відповідно до віку хворого. У нашому дослідженні було зареєстровано наступні захворювання: ХОЗЛ, ХСН, ХХН,

виразкова хвороба, нетяжкі захворювання печінки (наявність кожного оцінюється в 1 бал). Також кожному пацієнту з огляду на вік додавали 3 бали, якщо вік пацієнта був у діапазоні 60 – 69 років і 4 бали – якщо 70 – 74 роки.

Т6Х проводився за стандартним протоколом [204]: вимірювалась відстань, яку пацієнт може пройти по рівній твердій поверхні за 6 хвилин у власному ритмі під спостереженням дослідника, якому дозволялося ненав'язливо заохочувати хворого. Під час тесту пацієнту було заборонялося розмовляти, дозволялося зупинитися при необхідності. Відстань вимірювалася з точністю до 1 метру. Під час включення у дослідження Т6Х проводився перед випискою із стаціонару – на 13-16 день, а на амбулаторних етапах – наприкінці візиту, після достатнього відпочинку хворого.

ФК за NYHA визначали ґрунтуючись на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності [196].

Для оцінки тяжкості ХСН використовували ШОКС (у модифікації Марєєва В.Ю., 2000 р.). Для підрахунку балів за ШОКС проводиться оцінка наступних проявів ХСН: задишка, зміна вага за останній тиждень, скарги на перебої у діяльності серця, положення, у якому хворий знаходиться у ліжку, набухання шийних вен, хрипи у легенях, наявність ритму галопа, збільшення печінки, набряки, рівень САТ. Максимальна кількість балів, що може набрати хворий, становить 20 балів. При розрахунках середніх тенденцій значення округлювалося до цілого числа.

Оцінку ЯЖ проводили за МОЯЖСН [205], який є хворобо-специфічним опитувальником і застосовується для оцінки ЯЖ з 1984 року. За даними Консенсуса ЄТК при вивченні ХСН перевагу слід надавати специфічним для хвороби опитувальникам [135]. Для використання опитувальника у дослідженні було отримано ліцензійний дозвіл від Мінесотського університету (University Case № 94019). Для опитування застосовували варіант, що наведено у роботі Воронкова Л.Г. [162] МОЯЖСН складається з 21 запитання щодо впливу ХСН на щоденне життя у попередній місяць. У кожному питанні пацієнт повинен оцінити наскільки хвороба заважає йому жити так, як він хотів би, за 6 бальною

шкалою Лікєрта (вiд 0 до 5), де 0 позначає повну вiдсутнiсть впливу, а 5 – максимально виражений вплив. Оцiнка за опитувальником в цiлому може варiювати вiд 0 до 105, де бiльша кiлькiсть балiв означає гiршу якiсть життя. Додатково опитувальник має двi субшкали, що вимiрюють фiзичну складову (8 запитань, кiлькiсть балiв вiд 0 до 40) та емоцiйну складову (5 запитань, кiлькiсть балiв вiд 0 до 25). При розрахунках середнiх тенденцiй значення округлювалося до цiлого числа.

Оцiнка прихильностi до лiкування проводилася за допомогою опитувальника Морiскi-Грiн [201], що складається з 4 запитань, кожне з яких додає 1 бал при позитивнiй вiдповiдi, або 0 балiв – при негативнiй. Оцiнка за шкалою проводиться наступним чином: 0-2 бали – неприхильний до терапiї пацiєнт, 3 бали – недостатньо прихильний пацiєнт, 4 бали – прихильний до терапiї пацiєнт. Оцiнка прихильностi проводилася пiд час останнього вiзиту. Окремо ставилося запитання, чи був отриманий рiвень прихильностi характерним для усього перiоду дослiдження (протягом попереднiх 12 мiсяцiв).

Госпiталiзацiя, що спричинена ХСН, визначалася як надходження до стацiонарного вiддiлення або до вiддiлення невiдкладної допомоги, що призвело до принаймнi 24-годинного перебування (або змiни дати, якщо час госпiталiзацiї/виписки недоступний) та принаймнi одного нового або погiршення iснуючого клiнiчного симптому ХСН, та принаймнi двi об'єктивнi ознаки ХСН, та потреба в додатковiй/посиленiй терапiї, та вiдсутнiсть iншої несерцевої або серцевої причини, яка може пояснити погiршення симптомiв (вiдповiдно до визначення, наведеного у консенсусному документi Асоцiацiї серцевої недостатностi ЄТК щодо визначення кiнцевих клiнiчних точок у дослiдженнi) [135].

Оцiнка наявностi побiчної дiї призначених ЛЗ проводилася шляхом опитування пацiєнтiв пiд час другого та третього вiзитiв.

Рiвень креатинiну вимiрювали у плазми кровi натще за допомогою бiохiмiчного аналізатору фотометр РМ (ТОВ «Солар-Україна»). Надалі він використовувався для розрахунку ШКФ за формулою Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration [47], яка є рекомендованою для використання ЄТК [33] та УТК [196]. Розрахунок за проводився з використанням онлайн калькулятора - https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GFR_CKD_EPI-ru.htm.

Також під час кожного візиту вираховувалася частка хворих з показником ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², а також абсолютна зміна ШКФ між візитами. Під час останнього візиту визначали кількість хворих з швидким прогресуванням зниження ШКФ, що відповідає зменшенню більше ніж 5 мл/хв/1,73 м² за рік відповідно до рекомендацій KDIGO [47], а також кількість тих, у кого спостерігалось будь-яке зниження ШКФ.

Наявність протеїнурії визначали за допомогою біохімічного аналізатору фотометр РМ (ТОВ «Солар-Україна»). Її наявність використовували для підтвердження ураження нирок у хворих з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (згідно з рекомендаціями KDIGO [47]). Градація протеїнурії для розрахунку ризику прогресування використовували відповідно до рекомендацій KDIGO [47].

Ехокардіографічне дослідження проводили під час включення у дослідження на апараті ультразвукової діагностики Q40 (фірма «SG HealthCare») за стандартною методикою з оцінкою отриманих результатів відповідно до рекомендацій Американського Товариства з ехокардіографії та Європейської Асоціації з серцево-судинної візуалізації [206]. До протоколу дослідження було включено показники: ММЛШ, ІММ ЛШ, ФВ, розмір ЛП, наявність діастолічної дисфункції. ІММ ЛШ розраховувався як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Площа поверхні тіла визначалася за методом Дюбуа за допомогою онлайн калькулятора - <https://wpcalc.com/ploshhad-poverxnosti-tela>.

2.3.2. Статистичні методи дослідження

Для оцінки нормальності розподілу кількісних ознак використовували критерій Шапіро-Уїлка (при $n < 60$) та критерій Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліліфорса (при $n > 60$) з перевіркою рівності дисперсій за критерієм

Фішера. У дисертаційній роботі неперервні змінні наведені у вигляді медіани (Me) з показниками першого та третього кватилей [25; 75], а категорійні – у вигляді кількості хворих (n) та їх частки у групі дослідження (%). Для якісних показників відсоток наводився з 95% ДІ.

Для оцінки вірогідності відмінностей між незалежними групами використовувався U критерій Манна-Уїтні для кількісних ознак та критерій χ^2 Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса) або точний критерій Фішера – для номінальних ознак. Для оцінки вірогідності відмінностей між залежними групами використовувався T критерій Вілкоксона для кількісних ознак та критерій Мак-Немара (у т.ч. з поправкою Едвардса на вибірках з низькочастотними подіями для підвищення якості критерію) – для номінальних ознак. При множинних порівняннях використовувалася поправка Бонфероні.

Для тестування наявності зв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз з вирахуванням коефіцієнту Спірмена (r_s) [207], який вказано з 95% ДІ. Для оцінки сили кореляційного зв'язку використовували наступну градацію: при $|r_s| \geq 0,7$ – сильний зв'язок, при $0,69 \geq |r_s| \geq 0,3$ – середній зв'язок, при $|r_s| \leq 0,29$ – слабкий зв'язок [208]. Для оцінки зв'язку між номінальними ознаками розраховували коефіцієнт асоціації (ϕ).

Для пошуку факторів, які обумовлюють зв'язок між ЯЖ та прихильністю до терапії, серед змінних, що були попередньо обрані за допомогою кореляційного аналізу, використовували медіаторний аналіз [209, 210]. Він проводився за допомогою лінійного регресійного аналізу у три етапи: перший – аналіз впливу предикторної змінної на медіатор (проста регресійна модель), друге – аналіз впливу предикторної змінної на зміну відгуку (проста регресійна модель), третє – аналіз одночасного впливу предикторної змінної та медіатора на зміну відгуку (множинна регресійна модель). Фактор вважається медіатором, якщо він, по-перше, не має впливу на предикторну змінну, та, по-друге, зменшує рівень впливу предикторної змінної при одночасному введенні у множинний лінійний регресійний аналіз. Рівень впливу визначається за кутовим коефіцієнтом регресії (β) [209, 210]. Для усіх моделей було проведено

видалення мультиколінеарних (з коефіцієнтом кореляції $\geq 0,7$) факторів та факторів, що несуттєво впливали на ЯЖ ($p > 0,05$), аналіз залишків, оцінку прийнятності моделі у цілому за допомогою ANOVA з розрахунком критерію Фішера.

Для кількісної оцінки впливу факторів на вірогідність погіршення функції нирок (розділ 3), а також для розробки моделі прогнозування госпіталізацій у хворих з ХСН (розділ 5), був використаний логістичний регресійний аналіз [211, 212]. Змінні, які показали статистичну значущість в уніваріантному логістичному аналізі були використані у покроковому включенні до множинної логістичної моделі (розділ 5) [213, 214]. Для усіх змінних у множинному регресійному рівнянні перевірялося наявність мультиколінеарності та викидів, а кількість спостережень на 1 предиктор перевищувала 10.

Для перекодування неперервних змінних у категорійні було проведено ROC-аналіз з визначенням точки відсікання за допомогою індексу Йодена (J) з зазначенням AUC та чутливості (Se) і специфічності (Sp) знайденої точки. Показник AUC наведено разом з 95% ДІ. Діагностичну (прогностичну) здатність отриманого результату відповідно до отриманого показника AUC оцінювали за наступною шкалою: 1,0 – 0,9 – відмінна, 0,8 – 0,9 – висока (дуже добра), 0,7 - 0,8 – добра (задовільна), 0,6 – 0,7 – середня (посередня), 0,5 – 0,6 – погана (незадовільна), нижче 0,5 – відсутня [215].

Неперервні змінні ЯЖ, ШКФ, САТ та Т6Х було перекодовано у дихотомічні ($ЯЖ_{кат}$, $ШКФ_{кат}$, $САТ_{кат}$, $Т6Х_{кат}$) за допомогою ROC-аналізу з наданням значення «1» категорії, яка пов'язана зі збільшенням вірогідності гіршого прогнозу (погіршення функції нирок (3 глава) або госпіталізація (6 глава)). Прихильність до терапії та функціональний клас (ФК) за NYHA було закодовано за допомогою фіктивної змінної («dummy»), де значенню «1» відповідає 3 бали для прихильності та II ФК для NYHA. Також окремо у логістичний аналіз було введено змінну «взаємодія», яка набувала значення «1»

при наявності у хворого ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² при відсутності прихильності до лікування за шкалою Моріскі-Грін.

Статистична значущість регресійних коефіцієнтів при логістичному аналізі перевірялася за допомогою статистики Вальда. Внесок кожного предиктора, включеного у множинне логістичне рівняння, у ймовірність події оцінювали, використовуючи значення ВШ, який наведено з 95% ДІ. При включені у ДІ ВШ одиниці внесок предиктора вважався статистично незначущим.

Отримана в результаті множинного логістичного аналізу модель представлена у вигляді формули:

$$p = \exp(\beta_y + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n) / (1 + \exp(\beta_y + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n)) \quad (2.2)$$

де p – передбачувана вірогідність події (у діапазоні від «0» до «1»);

β_y – вагове значення вільного члену;

$\beta_2, \beta_3, \dots, \beta_n$ – вагове значення предикторних змінних у рівнянні;

x_1, x_2, \dots, x_n – бінарні показники змінних, що увійшли до рівняння;

Залежність ймовірності госпіталізації хворих від обчисленого за логістичним рівнянням результату представлена у вигляді графічного звіту.

Узгодження результуючої моделі з вихідними даними перевірялося з розрахунком показника Хосмера-Лемешова, а також додатково – методом максимальної правдоподібності за критерієм χ^2 . Прогностична здатність створеної моделі оцінювалася за допомогою ROC-аналізу з визначенням AUC (95% ДІ) та коефіцієнту зв'язку Д-Зомера (Somers' D). Отримані при тестуванні моделі залишки аналізували на предмет виявлення систематичного відхилення. Внутрішня валідація отриманої моделі проводилася за допомогою методу бутстреп (Bootstrap) з оцінкою коефіцієнтів зв'язку Д-Зомера для згенерованих результатів.

Усі тести були двосторонніми, і результати вважалися значущими при $p < 0,05$.

Дані оброблялися за допомогою пакету STATISTICA (StatSoft Inc., ver.6.1, serial number AGAR909E415822FA), онлайн калькулятору [216]. Візуалізацію отриманих результатів проводили засобами Open Office та пакету STATISTICA. ROC-аналіз та побудову ROC-кривих здійснювали у програмному пакеті MedCalc (www.medcalc.org, trial version 20.009).

РОЗДІЛ 3

РІЧНА ДИНАМІКА ШКФ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХСН НА ФОНІ АГ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК, ПРЕДИКТОРИ ЇЇ ПОГІРШЕННЯ

Відомо, що зі зниженням функції нирок збільшується серцево-судинний ризик [33, 45, 178], і тому профілактика подальшого її зниження повинна бути самостійною ціллю. В умовах дефіциту ресурсів (кадрових, фінансових) важливим є виявлення пацієнтів, які знаходяться в зоні ризику погіршенням ШКФ для більш ретельного спостереження і своєчасної корекції лікування. Одним із варіантів вирішення цього завдання є пошук предикторів зниження ШКФ.

Відповідно до рекомендацій KDIGO (2012 р.), вік, стать, рівень АТ та рівень ШКФ асоційовані з вірогідністю погіршення функції нирок незалежно від її етіології [47]. Також відомо, що при ХСН порушення перфузії нирок, спричинене як зниженням тиску, так і наявністю венозного застою, призводить до подальшого прогресування ХХН [33, 121]. Проте сьогодні визначення перфузії не є загальнодоступною методикою, тому важливим є пошук інших маркерів, які можливо застосовувати у повсякденній клінічній практиці. Саме це і було у нашому дослідженні одним із завдань, опис якого наведено у цій главі.

3.1. ШКФ в залежності від клініко-демографічних показників та прихильності до лікування в динаміці

Під час усіх трьох візитів ШКФ була статистично вірогідно більшою у хворих вікової групи 60 – 65 років у порівнянні з 66 – 70 та 71 – 74 років (рис. 3.1). Було виявлено зворотній зв'язок середньої сили між віком хворих та ШКФ, який зберігався під час усіх обстежень: для першого – $r_s = -0,34$, (95% ДІ - 0,51 – -0,15), $p < 0,05$, для другого – $r_s = -0,47$, (95% ДІ - 0,61 – -0,3), $p < 0,05$, для третього – $r_s = -0,46$, (95% ДІ - 0,61 – -0,28), $p < 0,05$.

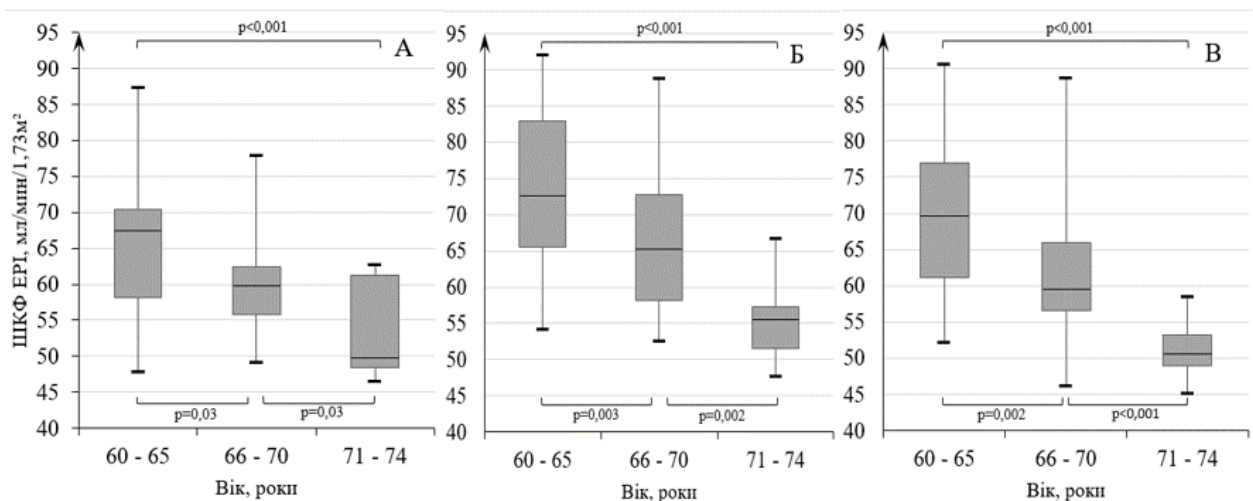


Рисунок 3.1. ШКФ в залежності від віку у динаміці

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

ШКФ у жінок була вірогідно нижчою у порівнянні з чоловіками під час всього періоду спостереження (рис. 3.2).

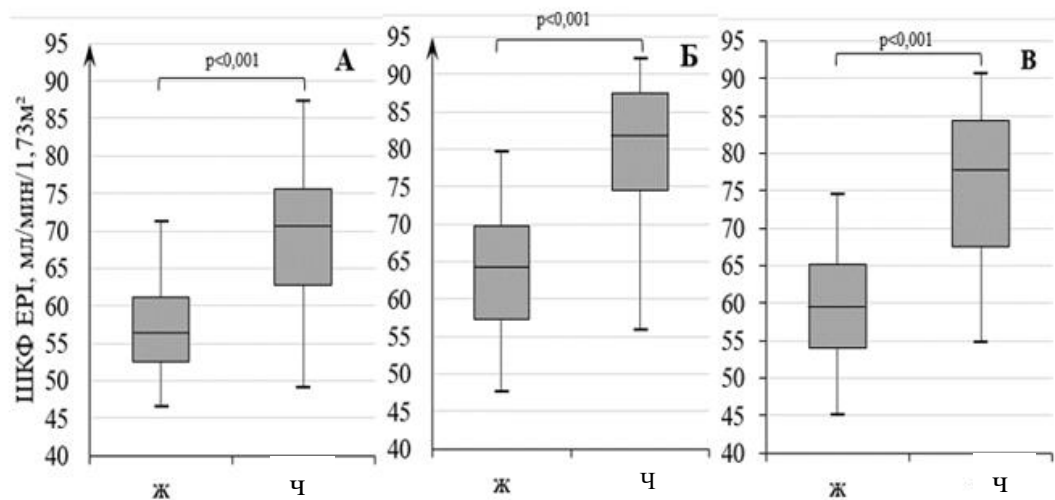


Рисунок 3.2. ШКФ в залежності від статі у динаміці

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

Для оцінки досягнутого рівню САТ в залежності від ШКФ під час кожного зі спостережень пацієнти були розбиті на тертилі. Відмічалася достовірна різниця між групою з більш низьким (141 – 150 мм.рт.ст. – для 1 візиту, та 130 – 140 мм.рт.ст. – для 2 і 3 візитів) та високим тиском (161 – 171 мм.рт.ст. – для 1 візиту, та 151 – 160 мм.рт.ст. – для 2 та 3 візитів) (рис. 3.3).

Під час усіх трьох візитів медіана ШКФ у групі високого тиску була нижчою за 60 мл/хв/1,73 м², і становила 59,4 [55,3; 63,3], 59,9 [54,7; 68,2] та 54,6 [53,0; 56,3] мл/хв/1,73 м², що свідчить про труднощі у контролі САТ у цієї категорії хворих (рис. 3.3).

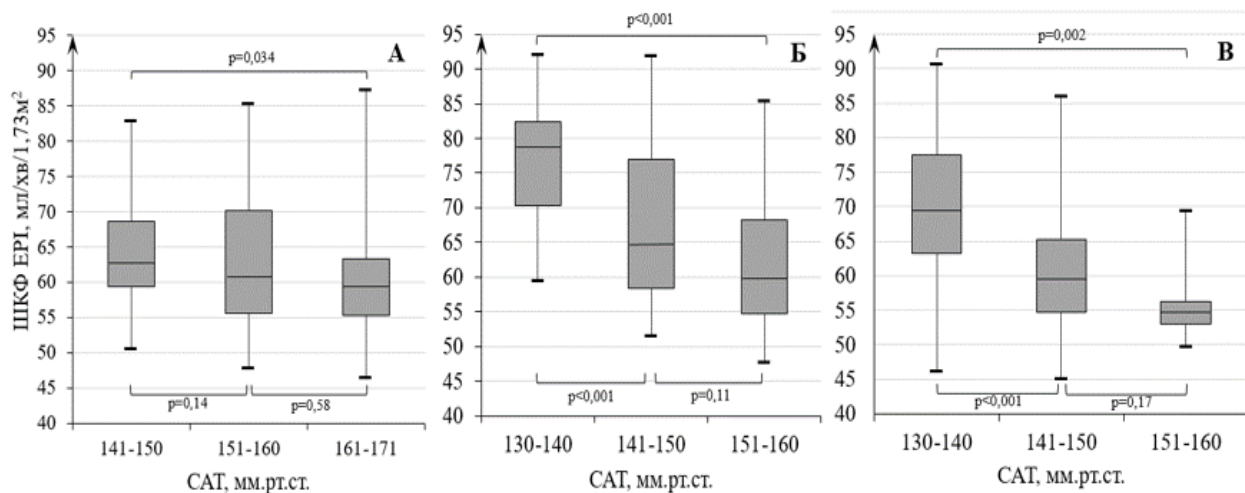


Рисунок 3.3. ШКФ в залежності від категорії САТ у динаміці

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

При оцінці зв'язку між САТ та ШКФ виявлено слабку зворотну кореляцію під час першого візиту ($r_s = -0,28$, (95% ДІ -0,46 – -0,08), $p < 0,05$), та зворотній зв'язок середньої сили під час другого ($r_s = -0,57$, (95% ДІ -0,69 – -0,42), $p < 0,05$) та третього ($r_s = -0,53$, (95% ДІ -0,66 – -0,37), $p < 0,05$) візитів.

Між тривалістю АГ та ШКФ було виявлено середньої сили зворотній зв'язок під час усіх візитів: для першого – $r_s = -0,41$, (95% ДІ -0,57 – -0,23), $p < 0,05$, для другого – $r_s = -0,52$, (95% ДІ -0,65 – -0,35), $p < 0,05$, для третього – $r_s = -0,51$, (95% ДІ -0,65 – -0,34), $p < 0,05$.

Залежність ШКФ від категорії досягнутого ДАТ наведено на рисунку 3.4. При оцінці кореляції цих показників було виявлено слабкий зворотній зв'язок під час першого візиту ($r_s = -0,26$, (95% ДІ -0,44 – -0,06), $p < 0,05$), та зворотній зв'язок середньої сили під час другого ($r_s = -0,32$, (95% ДІ -0,49 – -0,13), $p < 0,05$) та третього ($r_s = -0,39$, (95% ДІ -0,55 – -0,2), $p < 0,05$) візитів.

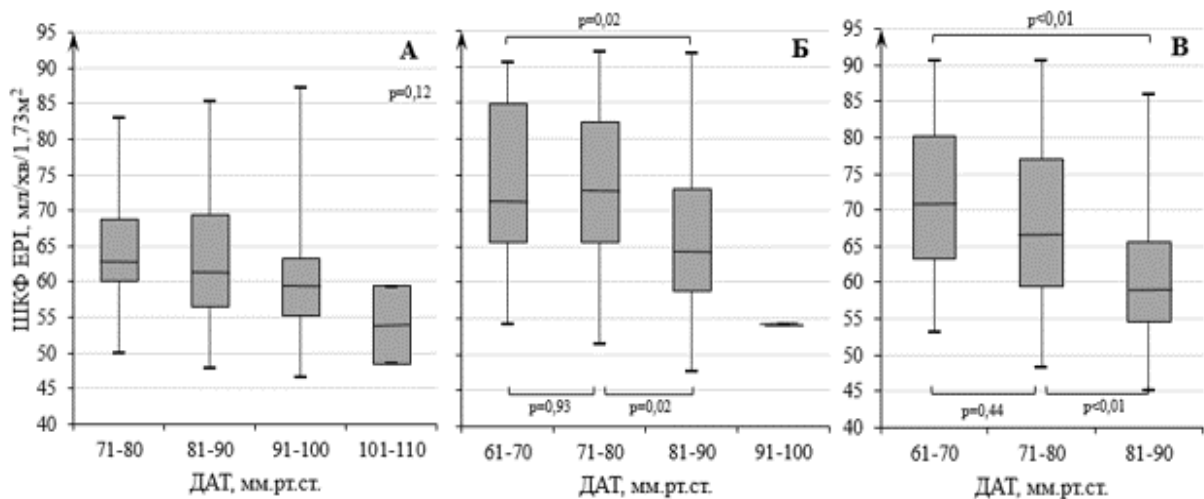


Рисунок 3.4. ШКФ в залежності від категорії ДАТ у динаміці

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

Аналізі впливу супутньої коморбідної патології на ШКФ не виявив значущої різниці під час трьох візитів у пацієнтів з ФП, ХОЗЛ, анемією, захворюванням печінки, виразковою хворобою у порівнянні з пацієнтами, у яких зазначені стани були відсутні (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

ШКФ в залежності від коморбідних станів

Захворювання		1 візит	p*	2 візит	p*	3 візит	p*
1	2	3	4	5	6	7	8
ФП	є (n=12)	66,5 [56,4; 69,5]	0,36	72,8 [56,0; 81,9]	0,91	62,2 [52,3; 67,8]	0,3
	немає (n=81)	60,7 [56,6; 67]		67,5 [59,8; 78,4]		65,1 [57,4; 74,5]	
ХОЗЛ	є (n=18)	60,9 [55,3; 67]	0,59	65,5 [58,1; 74,6]	0,2	58,7 [54,7; 66]	0,08
	немає (n=75)	61,1 (56,6; 68,8]		69,7 [59,9; 79,6]		65,2 [58,2; 74,6]	

1	2	3	4	5	6	7	8
Анемія	є (n=9)	59 [56,7; 62,8]	0,45	66,8 [57,3; 70,7]	0,49	60,3 [53,2; 66,5]	0,37
	немає (n=84)	61,1 [56,5; 68,6]		68,9 [59,8; 79,3]		65,2 [57,6; 73,4]	
ЗПеч	є (n=14)	56,6 [50,7; 61,1]	0,02	64,8 [57,3; 69,7]	0,12	58,5 [54,9; 66,2]	0,21
	немає (n=79)	61,2 [57; 68,8]		69 [59,9; 79,8]		65,1 [57,4; 74,5]	
ВХв	є (n=8)	57,8 [56,9; 69,4]	0,72	74,9 [66,4; 87,4]	0,09	68,2 [60,3; 75,7]	0,32
	немає (n=85)	61,1 [56,4; 67,9]		68,2 [59,5; 78,4]		63,7 [56,6; 71,4]	

Примітка. ЗПеч – захворювання печінки, ВХв – виразкова хвороба шлунку, * – достовірність відмінностей між групою з наявним та відсутнім коморбідним станом за критерієм Манна-Уїтні.

ШКФ у групі пацієнтів з наявністю захворювань КСА була статистично значуще меншою у порівнянні з їх відсутністю під час усіх візитів (рис. 3.5).

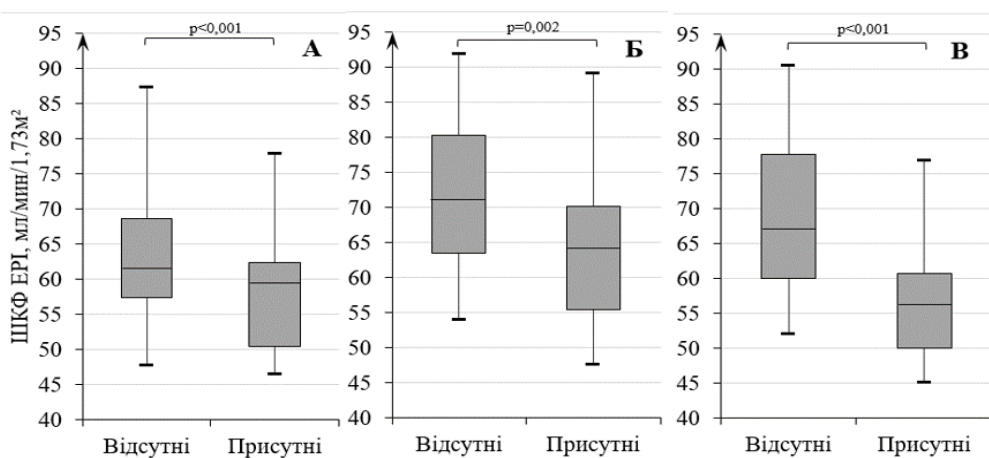


Рисунок 3.5. ШКФ в залежності від наявності захворювань КСА

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

При порівнянні груп пацієнтів з наявністю будь-якого коморбідного стану та його відсутністю ШКФ була більшою в останній групі, і ця різниця спостерігалась під час усіх трьох візитів (рис. 3.6).

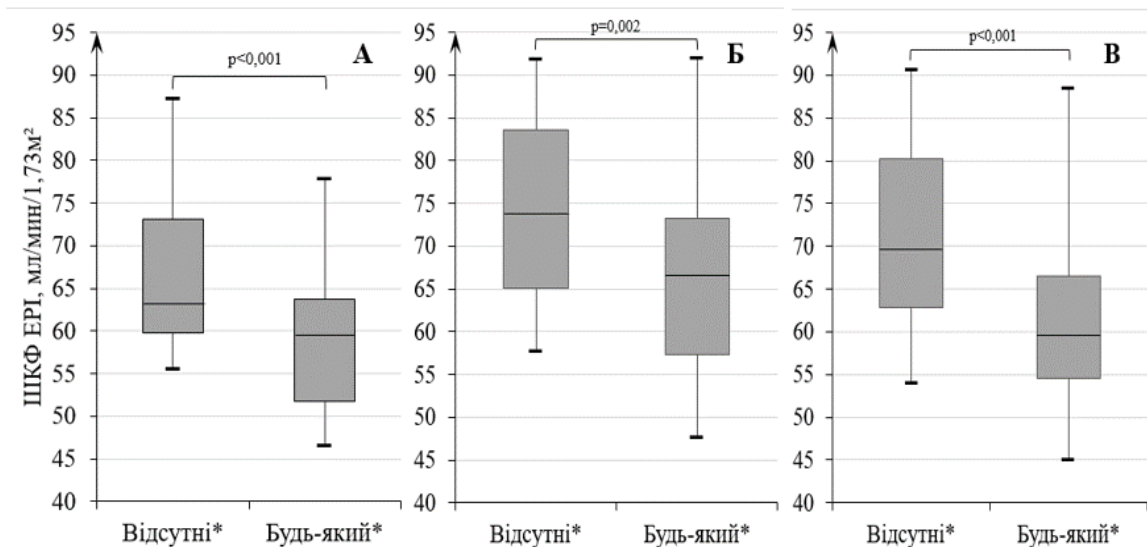


Рисунок 3.6. ШКФ в залежності від наявності коморбідних станів

Примітки. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

* – коморбідні стани, що досліджувались у роботі (ФП, ХОЗЛ, анемія, виразкова хвороба, захворювання печінки, захворювання КСА).

Для виявлення можливих залежностей між рівнем ШКФ та показниками, що пов'язані з перебігом ХСН, проводили міжгрупове порівняння та виявлення кореляційних зв'язків в залежності від ФК за NYHA, наявності хрипів у легенях, кількістю балів за ШОКС та бінарним показником Т6Х, отриманим за допомогою ROC аналізу.

При оцінці ШКФ в залежності від ФК за NYHA під час першого візиту було виявлено статистично достовірну різницю між групою хворих II та III ФК - 62,6 [58,1; 68,6] проти 59,4 [53,3; 63,7] мл/хв/1,73 м² (p=0,03), проте кореляція між цими показниками була слабкою ($r_s = -0,22$ (95% ДІ -0,41 – -0,02), p<0,05). Зворотній зв'язок середньої сили було знайдено між ФК за NYHA та показником ШКФ під час другого візиту ($r_s = -0,33$ (95% ДІ -0,5 – -0,14), p<0,05), проте достовірної різниці між групами відповідно до ФК за NYHA була тільки

при порівнянні пацієнтів з I та II ФК (73,4 [66,1; 84,2] проти 65,5 [58,1; 74,6] мл/хв/1,73 м² (p<0,001). Різниця при порівнянні груп пацієнтів I та III і II та III ФК не було: p=0,14 та p=0,56 відповідно. Під час третього візиту розраховані показники ШКФ в залежності від ФК за NYHA були наступними: для I ФК – 71 [65,6; 79,7] мл/хв/1,73 м², для II ФК – 58,7 [54,6; 65,3] мл/хв/1,73 м² та для III ФК – 62,4 [50,7; 70,4] мл/хв/1,73 м², причому достовірну різницю було виявлено між групами I та II ФК (p<0,001) та I та III ФК (p<0,01); різниця між II та III ФК була відсутня (p=0,88). Зв'язок між досліджуваними показниками під час 3 візиту був найсильнішим – r_s=-0,47 (95% ДІ -0,61 – -0,3), p<0,05 (зворотній зв'язок середньої сили).

При оцінці середніх тенденцій ШКФ в залежності від факту вислуховування хрипів над легенями було виявлено наступне (перший показник – для когорти з відсутністю хрипів, другий – при їх вислуховуванні): 62,4 [57,1; 68,6] проти 59,6 [55,6; 63,7] мл/хв/1,73 м² для першого візиту, 69,7 [62,4; 78,6] проти 66,3 [55,5; 78] мл/хв/1,73 м² – для другого та 65,7 [59,2; 74,7] проти 57,3 [52,9; 65,2] мл/хв/1,73 м² – для третього. Але достовірну різницю було виявлено лише під час третього візиту (p<0,01); для першого та другого візитів різниця виявилась незначущою – p=0,13 та p=0,15 відповідно.

Структура хворих в залежності від набраних за ШОКС балів, а також середні рівні ШКФ для кожної групи хворих з відповідним сумарним балом наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Рівень ШКФ в залежності від набраних балів за ШОКС у динаміці

Бали за ШОКС	1 візит		2 візит		3 візит	
	n (%)	ШКФ	n (%)	ШКФ	n (%)	ШКФ
1	2	3	4	5	6	7
1	0 (0)	-	13 (14)	73,1 [70,7; 84,3]	20 (22)	72,6 [62,4; 84,6]
2	0 (0)	-	17 (18)	69,7 [65,5; 83,5]	19 (20)	69,7 [63,3; 74,6]

1	2	3	4	5	6	7
3	26 (27)	62,7 [57,1; 68,2]	18 (19)	68,8 [64,2; 73,6]	3 (3)	65,6 [61,9; 65,6]
4	17 (18)	63,3 [58,1; 71,1]	30 (33)	64,8 [58,6; 76,9]	34 (36)	57,8 [53,2; 65,2]
5	9 (10)	67 [54; 73]	13 (14)	59,9 [56,2; 73,6]	7 (8)	59,4 [54,6; 69,8]
6	11 (12)	60,7 [56,7; 69,9]	1 (1)	64,8 [64,8; 64,8]	2 (2)	64,4 [51,2; 64,4]
7	8 (9)	58,4 [56,6; 61,8]	1 (1)	50,8 [50,8; 50,8]	8 (9)	65,6 [50,9; 70,4]
8	8 (9)	58 [52,4; 60,5]	0 (0)	-	0 (0)	-
9	9 (10)	59,4 [54,4; 62,7]	0 (0)	-	0 (0)	-
10	5 (5)	49,2 [48,3; 53,1]	0 (0)	-	0 (0)	-

Примітка. Дані наведено у вигляді $Me [25; 75]$

На основі отриманих результатів дослідження було розраховано тренд для ШКФ для кожного з візитів окремо (рис. 3.7, рис. 3.8, рис.3.9). При аналізі лінії тренду виявлено, що рівень ШКФ знижується при збільшенні кількості балів, що набрано за ШОКС.

Під час усіх трьох візитів було виявлено середньої сили зворотній зв'язок між ШОКС у балах та ШКФ у мл/хв/1,73 м² – $r_s = -0,32$ (95% ДІ -0,49 – -0,13), $r_s = -0,33$ (95% ДІ -0,5 – -0,14) та $r_s = -0,43$ (95% ДІ -0,58 – -0,25) для 1, 2 та 3 візитів відповідно ($p < 0,05$ для усіх r_s).

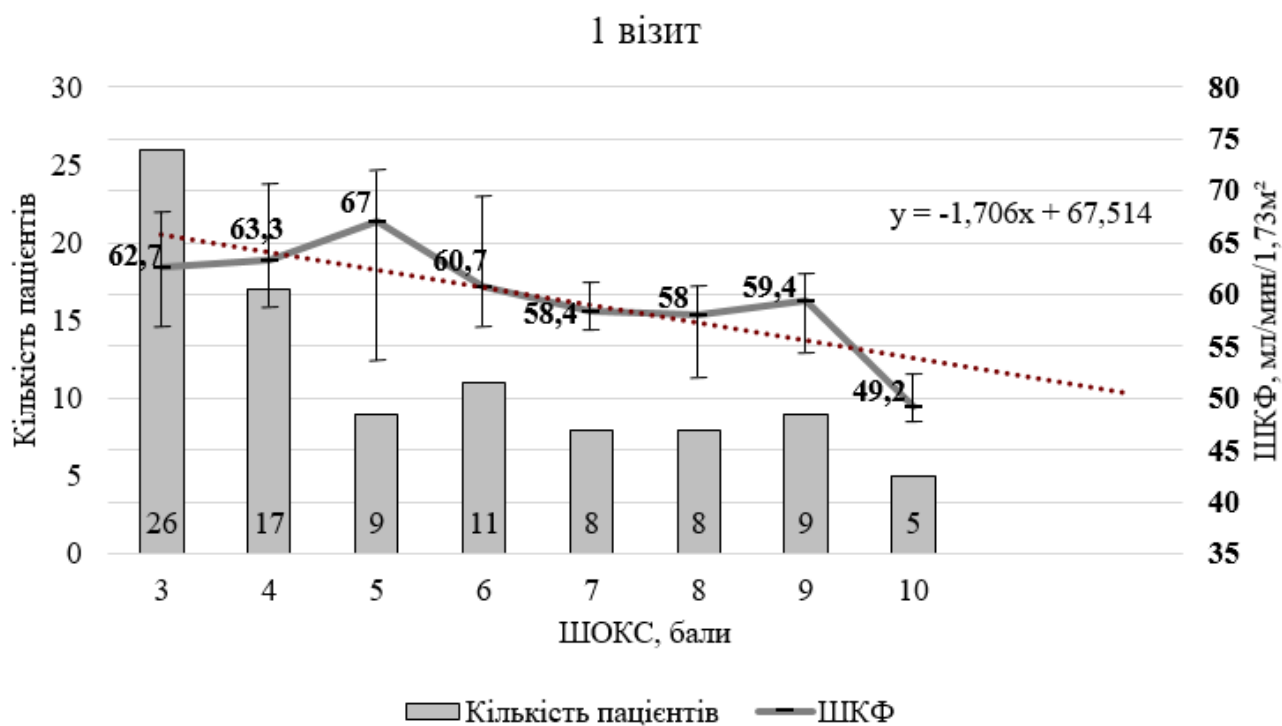


Рисунок 3.7. Тренд ШКФ в залежності від набраних за ШОКС балів під час 1 візиту

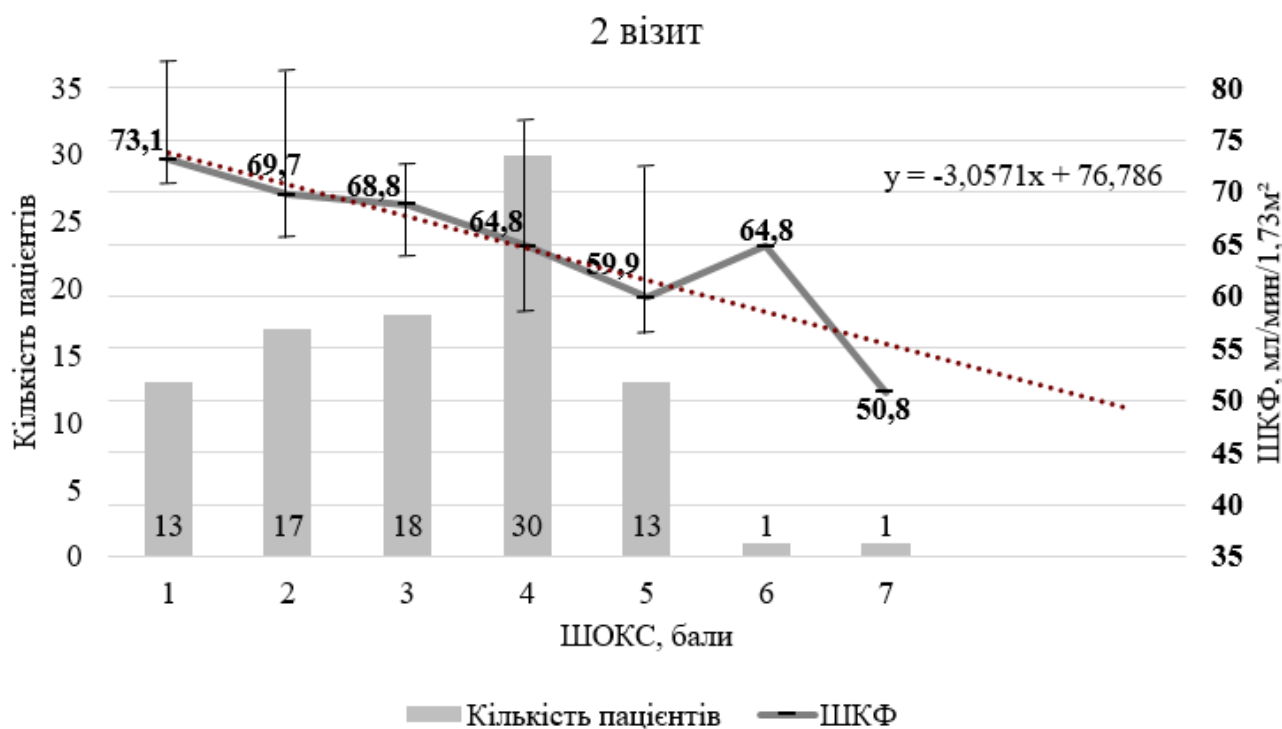


Рисунок 3.8. Тренд ШКФ в залежності від набраних за ШОКС балів під час 2 візиту

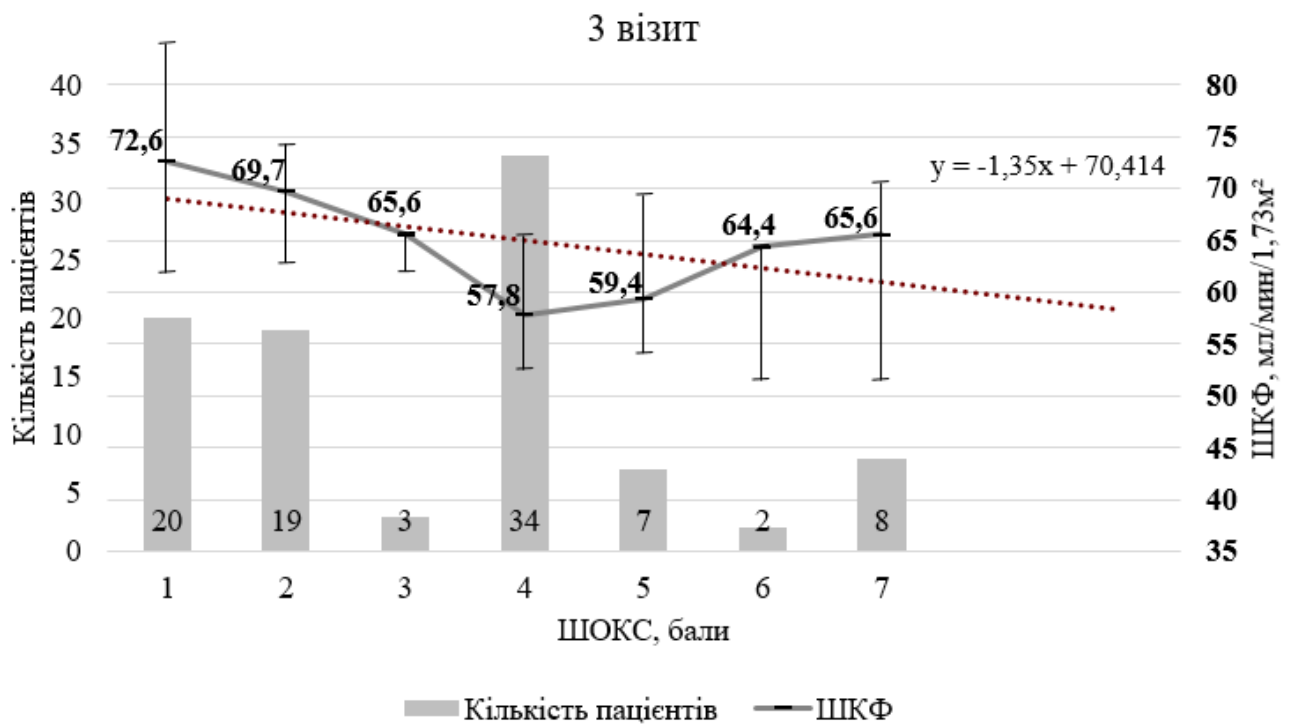


Рисунок 3.9. Тренд ШКФ в залежності від набраних за ШОКС балів під час 3 візиту

Для оцінки залежності ШКФ від дистанції, що пройдено під час Т6Х, остання було перекодована за допомогою ROC аналізу у дихотомічну змінну, і значення «1» було надано категорії, що пов'язана з погіршенням функції нирок протягом року. Зазначений аналіз, який проводився окремо для кожного з візитів, виявив наступні точки відсікання: $T6X_{1\text{візит}} \leq 385$ м ($J = 0,3$, $AUC = 0,63$ (95% ДІ 0,52 – 0,73), $Se = 88,89\%$, $Sp = 40,91\%$, $p=0,04$), $T6X_{2\text{візит}} \leq 321$ м ($J = 0,41$, $AUC = 0,71$ (95% ДІ 0,61 – 0,8), $Se = 77,78\%$, $Sp = 63,64\%$, $p<0,01$), $T6X_{3\text{візит}} \leq 337$ м ($J = 0,46$, $AUC = 0,73$ (95% ДІ 0,63 – 0,82), $Se = 85,12\%$, $Sp = 60,61\%$, $p<0,001$).

Найбільший показник точки відсікання було виявлено під час першого візиту, проте у той же час з усіх він мав найнижчу специфічність. Достовірна відмінність між групами пацієнтів, розділених по відношенню до знайденої точки відсікання для Т6Х, спостерігалась під час усіх візитів (рис. 3.10).

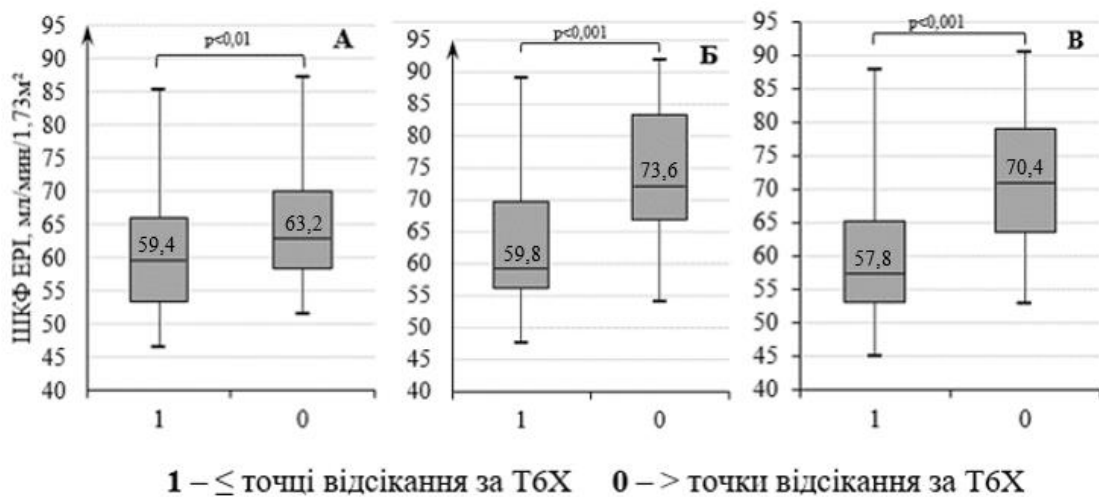


Рисунок 3.10. ШКФ в залежності дистанції, що пройдено під час Т6Х (по відношенню до точки відсікання, пояснення у тексті)

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

Кореляційний зв'язок між неперервними змінними ШКФ та Т6Х був найслабшим під час першого візиту ($r_s=0,38$ (95% ДІ 0,19 – 0,54), $p<0,05$), та зріс за силою для означених змінних під час другого ($r_s=0,51$ (95% ДІ 0,34 – 0,65), $p<0,05$) та третього візитів ($r_s=0,55$ (95% ДІ 0,39 – 0,68), $p<0,05$).

Під час усіх візитів спостерігалася статистично значуща різниця у ШКФ між групами неприхильних та недостатньо прихильних пацієнтів (рис. 3.11).

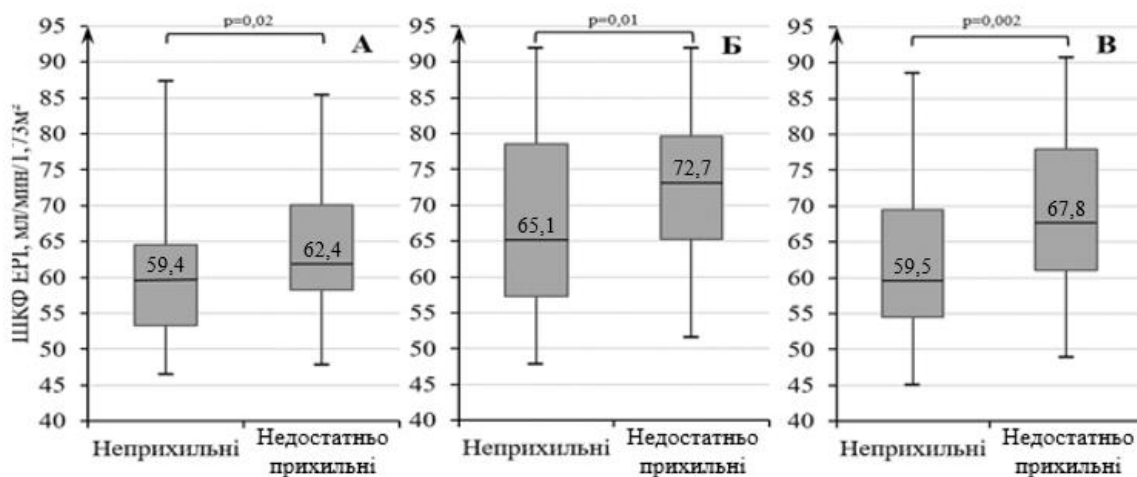


Рисунок 3.11. ШКФ в залежності від прихильності до призначеної терапії

Примітка. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

Проте при оцінці кореляції між прихильністю в балах з ШКФ прямий зв'язок середньої сили було виявлено лише під час третього візиту ($r_s=0,33$, (95% ДІ 0,14 – 0,5), $p<0,05$) при наявності лише прямого слабкого зв'язку під час першого ($r_s=0,25$, (95% ДІ 0,05 – 0,43), $p<0,05$) і другого візитів ($r_s=0,27$, (95% ДІ 0,07 – 0,45), $p<0,05$).

3.2. Зміни ШКФ протягом року та характеристики, що пов'язані з їх амплітудою

За час дослідження Δ ШКФ₃ становила 3,4 [-0,9; 7,1] мл/хв/1,73 м². Найбільша кількість пацієнтів мала поліпшення через рік спостереження – 68,8% (ДІ 58,8 – 77,3%) (64/93), зниження до 5 мл/хв/1,73 м² спостерігалось у 17,2% (ДІ 10,9 – 26,1%) (16/93), а більше 5 мл/хв/1,73 м² – у 11,8% (ДІ 6,7 – 20%) (11/93). Структуру розподілу пацієнтів в залежності від Δ ШКФ₃ наведено на рисунку 3.12.

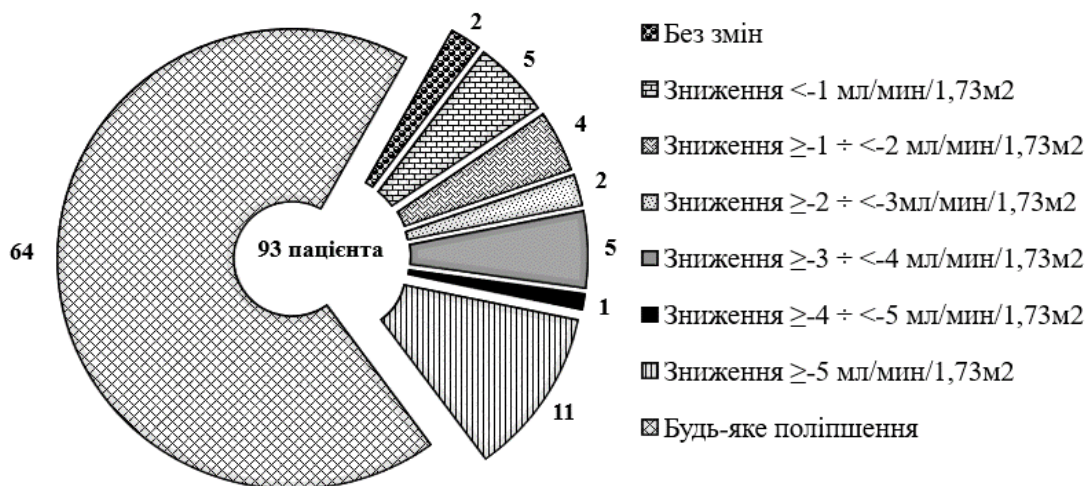


Рисунок 3.12. Структура кількості хворих в залежності від абсолютних змін ШКФ протягом року

При обчисленні розміру Δ ШКФ₃ по відношенню до рівню ШКФ під час 1 візиту у того ж хворого у відсотках було виявлено, що у більшості пацієнтів (19/93) з погіршенням функції нирок протягом року воно становило понад 5%, з них погіршення понад 9% мало 8 хворих. Частки хворих в залежності від того,

який відсоток від ШКФ на момент включення у дослідження складає Δ ШКФ₃, наведено на рисунку 3.13.

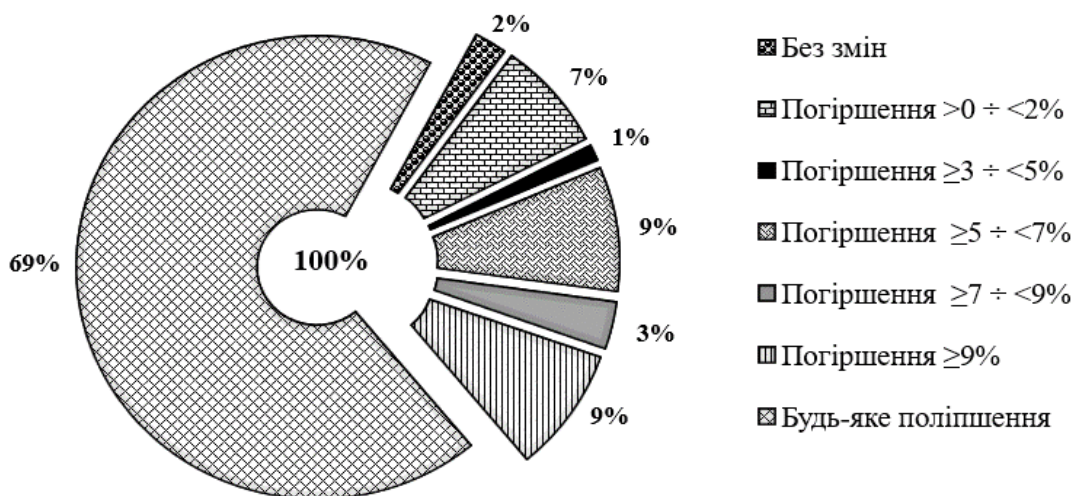


Рисунок 3.13. Розподіл хворих в залежності від відсотку змін ШКФ від рівню ШКФ 1 візиту

Характеристики, за якими рівень змін ШКФ протягом року статистично значуще відрізнявся, наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Δ ШКФ₃ в залежності від статі, віку, рівню САТ, захворювань КСА, прихильності та госпіталізацій

Показник		Δ ШКФ ₃ [#]	p*
1	2	3	4
Стать	ч (n=35)	5,2 [0,8; 9,4]	0,02
	ж (n=58)	2,4 [-1,7; 5]	
Вік, роки	(1) 60 – 65 (n=54)	4,4 [1; 7,8]	(1) _{vs} (2): 0,07
	(2) 66 – 70 (n=30)	1,75 [-3,2; 5,8]	(2) _{vs} (3): 0,14
	(3) 71 – 74 (n=9)	-0,6 [-4,2; 1,3]	(1) _{vs} (3): <0,01
САТ, мм.рт.ст.	(1) <140 (n=46)	5 [0,8; 8]	(1) _{vs} (2): 0,02
	(2) 140 – 150 (n=41)	2,4 [-1,4; 4,9]	(2) _{vs} (3): 0,03
	(3) >150 (n=6)	-1,9 [-5,3; -0,6]	(1) _{vs} (3): <0,01

1	2		3	4
Захворювання КСА	Є (n=29)		-0,6 [-5,5; 2,4]	<0,01
	Відсутнє (n=64)		4,9 [1,3; 8]	
Прихильність	Недостатньо прихильні (n=43)		4,5 [1,4; 8]	<0,01
	Неприхильні (n=50)		1,25 [-3; 5,6]	
Госпіталізація	1-6 міс	Так (n=21)	-1,4 [1,1; 5,3]	<0,01
		Ні (n=72)	4,4 [1,1; 7,9]	
	>6-12 міс	Так (n=21)	-3,2 [-6,3; 2,4]	<0,01
		Ні (n=72)	4,2 [0,8; 7,7]	

Примітки. # – мл/хв/1,73 м². Дані наведено у вигляді Ме [25; 75] та n (%).

* – достовірність відмінностей за критерієм Манна-Уїтні

За даними таблиці 3.3 показники, за якими виявлено відмінність між групами у середніх тенденціях Δ ШКФ₃, співпадають з тими, за якими знайдено відмінність у рівні ШКФ, мл/хв/1,73 м², під час аналізу цього показника у динаміці. При подальшому аналізі виявлено зворотній зв'язок середньої сили між Δ ШКФ₃ і неперервними змінними віку ($r_s = -0,4$ (95% ДІ -0,56 – -0,21), $p < 0,05$) та рівню САТ під час 3 візиту ($r_s = -0,4$ (95% ДІ -0,56 – -0,21), $p < 0,05$).

Враховуючи літературні дані щодо більш швидкого зниження ШКФ у хворих, у яких цей показник є нижчим, оцінено динаміку змін ШКФ з розподілом хворих на групи в залежності від ШКФ (≥ 60 та < 60 мл/хв/1,73 м²) на момент включення у дослідження (госпітальний етап) та через 6 місяців (амбулаторний етап). При порівнянні рівню Δ ШКФ₃ при розподілі на означені групи в залежності від госпітального рівню ШКФ цей показник становив 4,4 [-1,4; 7,8] та 2,4 [-0,7; 5] мл/хв/1,73 м² у групах ≥ 60 та < 60 мл/хв/1,73 м² відповідно, причому статистично значуща різниця між групами була відсутня ($p = 0,34$). Також був відсутній зв'язок між неперервною змінною ШКФ під час першого візиту та Δ ШКФ₃ ($r_s = 0,08$, $p > 0,05$). Проте достовірний зв'язок

середньої сили було знайдено між неперервною змінною ШКФ під час другого візиту та Δ ШКФ₃ ($r_s=0,41$ (95% ДІ 0,23 – 0,57), $p<0,05$), а також було виявлено достовірну відмінність між групами ≥ 60 та <60 мл/хв/1,73 м² (при розподілі за рівнем ШКФ під час другого візиту), для яких Δ ШКФ₃ становила 4,5 [0,8; 7,9] та -0,6 [-3,2 2,4] мл/хв/1,73 м² відповідно ($p<0,001$).

Зміни Δ ШКФ₃ відрізнялися в залежності від ризику прогресування функції нирок відповідно до рекомендацій KDIGO (2012) [47], проте при порівнянні груп між собою статистичної значущості досягла лише різниця між групою з низьким та дуже високим ризиком прогресування (табл. 3.4). Також був відсутнім суттєвий зв'язок між Δ ШКФ₃ та ризиком прогресування функції нирок ($r_s=-0,2$, (95% ДІ -0,39 – -0,003), $p>0,05$).

Таблиця 3.4

Δ ШКФ ЕРІ₃ в залежності від ризику прогресування функції нирок

Ризик прогресування	n (%)	ΔШКФ₃	p
Низький (1)	36 (38,7)	4,5 [0,4; 7,8]	(1) _{vs} (2): 0,77 (1) _{vs} (3): 0,28
Помірно підвищений (2)	24 (25,8)	4,1 [-1,1; 7,8]	(1) _{vs} (4): 0,02 (2) _{vs} (3): 0,51
Високий (3)	26 (28)	2,3 [-2,9; 5,7]	(2) _{vs} (4): 0,06 (3) _{vs} (4): 0,17
Дуже високий (4)	7 (7,5)	0 [-3; 1,4]	

Примітки. Дані наведено у вигляді Ме [25; 75] та n (%). Достовірність відмінностей між групами за критерієм Манна-Уїтні

3.3. Предиктори погіршення функції нирок

За час спостереження погіршення ШКФ відбулося у 29% (95% ДІ 20,8 – 38,9%) пацієнтів з медіаною зниження -3,3 [-5,8; -1,7] мл/хв/1,73 м². Хворі з погіршенням не відрізнялися від тих, у кого воно не сталося за тривалістю АГ ($p=0,11$), гендерним розподілом ($p=0,43$), часткою курців ($p=0,99$), показниками, що отримано під час ЕхоКГ (ІМ МЛШ, г/м² ($p=0,62$), ФВ, % ($p=0,27$), розмір ЛП, см ($p=0,32$)). Проте вони були вірогідно старшими (67 [63;

63] проти 63 [62; 67] років ($p=0,04$) та мали гіршу прихильність до лікування (2 [2; 2] проти 3 [2; 3] балів ($p<0,01$)).

Характеристика пацієнтів з та без погіршення наведена у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Порівняльна характеристика хворих в залежності від наявного погіршення функції нирок через рік спостереження

Показник		Без погіршення (n=66)	З погіршенням (n=27)	p
Показники 1 візиту				
САТ, мм.рт.ст.		155 [148; 163]	157 [152; 165]	0,19
Креатинін, мкмоль/л		92,5 [88; 99]	91 [85; 99]	0,23
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		60,9 [56,6; 68,6]	61,1 [55,6; 67]	0,97
Т6Х, м		337 [251; 397]	286 [224; 336]	0,05
НУНА, ФК	II	36 (54,6)	22 (81,5)	0,07 [#]
	III	2 (3)	1 (3,7)	
Хрипи над легенями		26 (39,4)	20 (74,1)	<0,01*
Показники 2 візиту				
САТ, мм.рт.ст.		142 [137; 150]	144 [142; 152]	0,04
Креатинін, мкмоль/л		83 [79; 89]	88 [80; 92]	0,08
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		70,5 [64,2; 80,7]	59,9 [56,9; 72,7]	0,013
Т6Х, м		364 [309; 404]	302 [282; 321]	<0,01
НУНА, ФК	I	28 (42,4)	4 (14,8)	0,04 [#]
	II	36 (54,6)	22 (81,5)	
	III	2 (3)	1 (3,7)	
Хрипи над легенями		11 (16,7)	13 (48,2)	<0,01*

Примітки. Дані наведено у вигляді Ме [25; 75] та n (%). Достовірність відмінностей за критерієм: * – χ^2 з поправкою Йейтса, # – Фішера, в інших випадках – за критерієм Манна-Уїтні.

Для змінних, за якими було виявлено статистично значущу різницю (табл. 3.5), шляхом кореляційного аналізу було виміряно силу зв'язку з Δ ШКФ₃. При оцінці зв'язку з показниками, отриманими під час першого візиту, було знайдено лише слабку пряму кореляцію з Т6Х ($r_s=0,25$, (95% ДІ 0,05 – 0,43), $p<0,05$), та асоціацію середньої сили з наявністю хрипів у легенях ($\phi=0,32$).

При оцінці показників, отриманих під час другого візиту було знайдено прямий зв'язок середньої сили з показником Т6Х, м, ($r_s=0,37$, (95% ДІ 0,18 – 0,53), $p<0,05$) і ШКФ, мл/хв/1,73 м², ($r_s=0,41$, (95% ДІ 0,23 – 0,57) $p<0,05$), та зворотній зв'язок середньої сили з рівнем САТ, мм.рт.ст., ($r_s=-0,32$ (95% ДІ -0,49 – -0,13), $p<0,05$) і ФК за NYHA ($r_s=-0,36$ (95% ДІ -0,53 – -0,17), $p<0,05$). Також виявлено асоціацію середньої сили між Δ ШКФ₃ та наявністю хрипів у легенях ($\phi=0,33$). Кореляція з рівнем креатиніну під час другого візиту була слабкою ($r_s=-0,23$ (95% ДІ -0,14 – -0,03), $p<0,05$).

У неприхильних пацієнтів частка хворих з погіршенням протягом року була незначно більшою – 30% (15/50) – при порівнянні з недостатньо прихильними – 28% (12/43) ($p=0,83$).

Частка пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² серед хворих з погіршенням під час першого візиту була співставною з когортою без погіршення ($p=0,93$). Проте під час другого візиту вона була більшою у групі з погіршенням – 51,9% (14/27) проти 19,7% (13/66) при $p<0,01$. Асоціативний зв'язок між погіршенням та ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² був несуттєвим ($\phi=0,01$) під час першого візиту та середньої сили ($\phi=0,32$) – під час другого.

При оцінці коморбідних станів було виявлено відсутність статистичної відмінності за розподілом ХОЗЛ ($p=0,06$), анемії ($p=0,72$), захворювання печінки ($p=0,34$) та виразкової хвороби ($p=0,43$), проте групи відрізнялися за кількістю пацієнтів з захворюваннями КСА (55,6% (15/27) проти 21,2% (14/66), $p<0,01$) та ФП (29,6% (8/27) проти 6,1% (4/66), $p<0,01$). При оцінці сили асоціації було виявлено зв'язок середньої сили між погіршенням функції нирок та захворюваннями КСА ($\phi=0,4$) та ФП ($\phi=0,32$).

Кількість хворих, що були госпіталізовані під час першого та другого півріччя спостереження, була вірогідно більшою у групі з погіршенням функції нирок: 51,9% (14/27) проти 10,6% (7/66), $p < 0,01$ для першого півріччя спостереження та 48,2% (13/27) проти 12,1% (8/66), $p < 0,01$ – для другого півріччя спостереження. При оцінці асоціації між означеними показниками та віднесенням у групу з погіршенням функції нирок було виявлено відносно сильний зв'язок з госпіталізацією у перші 6 місяців ($\phi = 0,45$) та середній зв'язок з госпіталізацією у другі 6 місяців спостереження ($\phi = 0,39$).

Для неперервних змінних, за якими групи статистично вірогідно відрізнялися, шляхом ROC аналізу було знайдено рівень, після досягнення якого значно зростає ризик зниження ШКФ. Означені змінні були перекодовані у дихотомічні з наданням значення «1» категорії, яка пов'язана зі збільшенням вірогідності погіршення. Точками відсікання було визначено наступні показники: прихильність до терапії ≤ 2 бали ($J = 0,39$, $AUC = 0,7$ (95% ДІ 0,59 – 0,79), $Se = 81,48\%$, $Sp = 57,58\%$, $p < 0,01$), вік > 64 років ($J = 0,27$, $AUC = 0,64$ (95% ДІ 0,53 – 0,74), $Se = 66,67\%$, $Sp = 0,61\%$, $p = 0,04$), CAT_2 візит > 139 мм.рт.ст. ($J = 0,3$, $AUC = 0,63$ (95% ДІ 0,53 – 0,73), $Se = 88,89\%$, $Sp = 40,91\%$, $p = 0,02$), $ШКФ_2$ візит $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² ($J = 0,32$, $AUC = 0,66$ (95% ДІ 0,56 – 0,76), $Se = 51,85\%$, $Sp = 80,3\%$, $p < 0,01$). Точки відсікання для Т6Х наведено у розділі 3.1.

Клінічні характеристики та лабораторні показники, за якими було виявлено відмінності між пацієнтами з погіршенням функції нирок та без неї, а також категорійні змінні, що отримано шляхом ROC аналізу, було включено в уніваріантний логістичний аналіз.

Дані щодо предикторної можливості змінних, які мали статистичну значущість коефіцієнтів регресії ($< 0,01$) в уніваріантному логістичному аналізі, разом з оцінкою якості рівнянь та їх прогностичною здатністю представлені у таблиці 3.6 (для 1 візиту) та таблиці 3.7 (для 2 візиту).

Предиктори погіршення функції нирок (1 візит)
(простий логістичний аналіз)

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда (p)	χ^2 (p)	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)
T6X _{кат}	1,71 (0,66)	6,69 (<0,01)	8,8 (<0,01)	5,54 (1,51 – 20,26)	0,65 (0,54 – 0,75)
Наявність хрипів	1,48 (0,51)	8,55 (<0,01)	9,5 (<0,01)	4,4 (1,63 – 11,86)	0,67 (0,57 – 0,77)

Під час першого візиту предикторну здатність за результатами уніваріантного аналізу виявили тільки T6X_{кат} та вислуховування хрипів, прогностична можливість обох показників за AUC мала середній рівень.

Під час другого візиту, найкращу прогностичну здатність у передбаченні погіршення функції нирок мав T6X як у вигляді неперервною, так і категорійної змінною (табл. 3.7). Найбільший вплив на вірогідність погіршення мали категорійні змінні T6X і САТ та наявність хрипів, які збільшували шанс госпіталізації у 6,13, 5,54 та 4,64 разів відповідно. Згідно з результатами уніваріантного аналізу неперервні зміни T6X та ШКФ мали «захисний» вплив, тобто при збільшенні дистанції, що пройдено під час T6X, на 1 м та ШКФ на 1 мл/хв/1,73 м² шанс погіршення зменшувався у 0,99 разів та 0,95 разів відповідно.

Предиктори погіршення функції нирок (2 візит)
(простий логістичний аналіз)

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда (p)	χ^2 (p)	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)
1	2	3	4	5	6
САТ>139 мм.рт.ст.	1,71 (0,66)	6,69 (<0,01)	8,82 (<0,01)	5,54 (1,51-20,26)	0,65 (0,54-0,75)

1	2	3	4	5	6
T6X, м	-0,012 (0,005)	7,12 (<0,01)	8,1 (<0,01)	0,99 (0,98-0,997)	0,71 (0,61-0,8)
T6X \leq 321 м	1,81 (0,53)	11,74 (<0,01)	13,7 (<0,01)	6,13 (2,17-17,27)	0,71 (0,61-0,8)
ФК за NYHA	1,1 (0,49)	5,1 (0,02)	5,7 (0,02)	3,01 (1,15-7,85)	0,64 (0,53-0,73)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	-0,05 (<0,02)	5,6 (0,02)	6,3 (0,01)	0,95 (0,91-0,99)	0,66 (0,56-0,76)
ШКФ \leq 59,9 мл/хв/1,73 м ²	1,48 (0,49)	8,97 (<0,01)	9,2 (<0,01)	4,39 (1,67-11,56)	0,66 (0,56-0,76)
Наявність хрипів	1,54 (0,51)	9,15 (<0,01)	9,34 (<0,01)	4,64 (1,72-12,55)	0,66 (0,55-0,75)

Наявність у хворого захворювання КСА або ФП збільшувало його шанс мати погіршення функції нирок у 4,64 та 6,53 рази відповідно, причому прогностична здатність обох мала середній рівень за даними AUC (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Предикторна роль коморбідних станів та попередніх госпіталізацій у погіршенні функції нирок (простий логістичний аналіз)

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда (p)	χ^2 (p)	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)
1	2	3	4	5	6
Захворювання КСА	1,54 (0,49)	9,8 (<0,01)	10,1 (<0,01)	4,64 (1,78-12,14)	0,67 (0,57-0,77)
ФП	1,87 (0,67)	7,93 (<0,01)	8,5 (<0,01)	6,53 (1,77-24,08)	0,62 (0,51-0,72)

1	2	3	4	5	6
Госпіт ₁	2,21 (0,56)	15,77 ($<0,01$)	17,3 ($<0,01$)	9,08 (3,06-26,94)	0,71 (0,6-0,8)
Госпіт ₂	1,91 (0,54)	12,51 ($<0,01$)	13,2 ($<0,01$)	6,73 (2,34-19,37)	0,68 (0,58-0,77)

Примітки. Госпіт₁ – госпіталізація у перше півріччя, госпіт₂ – госпіталізація друге півріччя спостереження.

Госпіталізація протягом року статистично вірогідно збільшувала шанс погіршення функції нирок у 9,08 та 6,73 разів для першого та другого півріччя спостереження відповідно (табл. 3.8).

Оцінка впливу прихильності до лікування шляхом введення у уніваріантне логістичне рівняння отриманої за допомогою ROC аналізу дихотомічної змінної виявила протективний вплив: шанс мати погіршення функції нирок у пацієнта з категорії прихильних до лікування був у 5,88 разів меншим у порівнянні з неприхильними (ВШ=0,17, 95% ДІ 0,06 – 0,5), і показник мав хорошу прогностичну здатність за AUC (0,7, 95% ДІ 0,59 – 0,77)).

Зважаючи, що групи з та без погіршення функції нирок були неоднорідні за розподілом показника прихильності, а також змінними, що характеризують рівень компенсації захворювань, який, у свою чергу, залежить у тому числі і від прийому ЛЗ, на наступному етапі дослідження за допомогою множинного логістичного аналізу було перевірено: чи продовжують мати вплив попередньо достовірні предикторні змінні після корекції на рівень прихильності. При введенні у рівняння разом з дихотомічною змінною прихильності втрачали свій достовірний вплив показники першого візиту: Т6Х_{кат} і вислуховування хрипів ($p=0,1$ для коефіцієнта регресії для обох показників), та показник другого візиту – САТ_{кат} ($p=0,2$ для коефіцієнта регресії).

Змінні, які залишилися достовірними предикторами після контролю прихильності наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Предиктори погіршення функції нирок протягом року (множинний логістичний аналіз)

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда (p)	χ^2 (p)	ВШ[#] (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)
Т6Х \leq 321 м*	1,38 (0,56)	6 (0,01)	19 ($<0,01$)	3,98 (1,32-11,99)	0,76 (0,66-0,84)
Хрипи у легенях*	1,09 (0,54)	4,09 (0,04)	16,7 ($<0,01$)	2,99 (1,03-8,62)	0,75 (0,65-0,83)
ШКФ \leq 59,9 мл/хв/1,73 м ² *	1,12 (0,52)	4,5 (0,03)	17,1 ($<0,01$)	3,06 (1,09-8,54)	0,75 (0,65-0,83)
Госпіт ₁	1,75 (0,59)	8,83 ($<0,01$)	21,9 ($<0,01$)	5,76 (1,81-18,26)	0,78 (0,68-0,86)
Госпіт ₂	1,49 (0,57)	6,8 ($<0,01$)	19,6 ($<0,01$)	4,42 (1,45-13,48)	0,78 (0,68-0,86)
ФП	1,71 (0,71)	5,8 (0,02)	18,8 ($<0,01$)	5,55 (1,37-22,43)	0,76 (0,66-0,85)
Захворювання КСА	1,28 (0,52)	6,1 (0,02)	18,8 ($<0,01$)	3,6 (1,3-9,93)	0,76 (0,66-0,84)

Примітки. [#] – корекція на рівень прихильності, * - показники 2 візиту.

З означених у таблиці 3.9 показників найбільший зв'язок з вірогідністю погіршення функції нирок мали (по мірі зниження впливу) – госпіталізація у перші 6 місяців, наявність ФП та госпіталізація наступні 6 місяців спостереження. При вислуховуванні хрипів у легенях та віднесенні пацієнта згідно з отриманими результатами Т6Х до групи, що пов'язана з гіршим прогнозом (Т6Х \leq 321 м), максимально збільшувало шанс хворого мати погіршення функції нирок у 8,62 та 11,99 разів відповідно (за верхнім

значенням ДІ). Прогностична здатність обох змінних була доброю (за AUC) (табл. 3.9).

Недивним також було отримання результатів щодо доброї прогностичної здатності передбачення вірогідності погіршення функції нирок для рівню ШКФ під час 2 візиту: шанс збільшувався у 3,06 рази для хворих з когорти ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² у порівнянні з тими, у кого ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (табл. 3.9). Також відносно високий рівень впливу (добра прогностична здатність за AUC) мала наявність захворювання КСА: шанс погіршення функції нирок протягом року у хворих з його відсутністю становив лише 28% від шансу хворих з його наявністю.

Резюме за розділом 3

ШКФ під час трьох візитів була статистично вірогідно нижчою у старіших хворих, з більшим рівнем САТ, у жінок, при наявності захворювання КСА або будь-якого коморбідного стану, у неприхильних до лікування хворих, при вищому балі за ШОКС, вищому ФК за NYHA, меншою дистанцією, що пройдено під час Т6Х по відношенню до точки відсікання. Спостерігався зворотній зв'язок між САТ, ДАТ і тривалістю АГ, ФК за NYHA, кількістю набраних за ШОКС балами з ШКФ під час усіх візитів. Також було виявлено пряму кореляцію між ШКФ та прихильністю до лікування, дистанцією, що пройдено під час Т6Х.

За час дослідження Δ ШКФ₃ становила 3,4 [-0,9; 7,1] мл/хв/1,73 м². Найбільша кількість пацієнтів мала поліпшення через рік спостереження – 68,8% (95% ДІ 58,8 – 77,3%), зниження до 5 мл/хв/1,73 м² спостерігалось у 17,2% (95% ДІ 10,9 – 26,1%), а більше 5 мл/хв/1,73 м² – у 11,8% (95% ДІ 6,7 – 20%). У більшості пацієнтів з погіршенням функції нирок протягом року воно становило понад 5% відносно рівню, що було у момент включення у дослідження.

Зниження ШКФ протягом року були значуще більшими у жінок, у хворих з захворюваннями КСА і у неприхильних пацієнтів, та зростало при

збільшенні віку, САТ, а також при наявності госпіталізацій протягом року. При порівнянні рівню Δ ШКФ₃ між групами ≥ 60 та < 60 мл/хв/1,73 м² статистично достовірна різниця була відсутня.

За час спостереження погіршення ШКФ відбулося у 29% пацієнтів, у яких середній рівень зниження становив -3,3 [-5,8; -1,7] мл/хв/1,73 м².

Хворі з погіршенням не відрізнялися від тих, у кого воно не сталося за тривалістю АГ ($p=0,11$), гендерним розподілом ($p=0,43$), часткою курців ($p=0,99$), показниками, що отримано під час ехокардіографічного дослідження (ІМ МЛШ, г/м² ($p=0,62$), ФВ, % ($p=0,27$), розмір ЛП, см ($p=0,32$)). Проте вони були вірогідно старшими ($p=0,04$) та мали гіршу прихильність до лікування ($p<0,01$).

При оцінці коморбідних станів було виявлено відсутність статистичної відмінності за розподілом ХОЗЛ ($p=0,06$), анемії ($p=0,72$), захворювання печінки ($p=0,34$) та виразкової хвороби ($p=0,43$), проте групи відрізнялися за кількістю пацієнтів з захворюваннями КСА ($p<0,01$) та ФП ($p<0,01$). При оцінці сили асоціації було виявлено зв'язок середньої сили між погіршенням функції нирок та захворюваннями КСА ($\phi=0,4$) та ФП ($\phi=0,32$).

Кількість хворих, що були госпіталізовані під час першого та другого півріччя спостереження, була вірогідно більшою у групі з погіршенням функції нирок для першого та другого півріччя спостереження ($p<0,01$ для обох). При оцінці асоціації між означеними показниками та віднесенням у групу з погіршенням функції нирок було виявлено відносно сильний зв'язок з госпіталізацією у перші 6 місяців ($\phi=0,45$) та середній зв'язок з госпіталізацією у другі 6 місяців спостереження ($\phi=0,39$).

Точками відсікання, після досягнення якого значно зростає ризик зниження ШКФ, було визначено наступні показники: прихильність до терапії ≤ 2 бали, вік > 64 років, САТ_{2 візит} > 139 мм.рт.ст., ШКФ_{2 візит} $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м².

При оцінці ймовірності погіршення функції нирок виявлено наступні показники для 1 візиту: Т6Х_{кат1візит} – ВШ 4,4 (95% ДІ 1,51 – 20,26), наявність хрипів – ВШ 5,54 (95% ДІ 1,63 – 11,86). Для 2 візиту: САТ_{кат} – ВШ 5,54 (95% ДІ

1,51 – 20,26), $T6X_{\text{кат}}$ – 6,13 (95% ДІ 2,17 – 17,27), ФК за NYHA – 3,01 (95% ДІ 1,15 – 7,85), $\text{ШКФ}_{\text{кат}}$ – 4,39 (95% ДІ 1,67 – 11,56), наявність хрипів – 4,64 (95% ДІ 1,72 – 12,55). Також ймовірність збільшувалась при наявності захворювання КСА – 4,64 (95% ДІ 1,78 – 12,14), ФП 6,53 (95% ДІ 1,77 – 24,08), госпіталізації протягом першого – 9,08 (95% ДІ 3,06 – 26,94) та другого – 6,73 (95% ДІ 2,34 – 19,37) півріч спостереження.

Шанс мати погіршення функції нирок у пацієнта з категорії прихильних до лікування був у 5,88 разів меншим у порівнянні з неприхильними (ВШ=0,17, 95% ДІ 0,06 – 0,5).

Після корекції на рівень прихильності достовірними предикторами погіршення функції нирок залишалися показники 2 візиту: $T6X \leq 321$ м – ВШ 3,98 (95% ДІ 1,32 – 11,99), вислуховування хрипів – ВШ 2,99 (95% ДІ 1,03 – 8,62), $\text{ШКФ} \leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² – ВШ 3,06 (95% ДІ 1,09 – 8,54), а також наявність ФП – ВШ 5,55 (95% ДІ 1,37 – 22,43) та захворювання КСА – ВШ 3,6 (95% ДІ 1,3 – 9,93), госпіталізації протягом першого – ВШ 5,76 (95% ДІ 1,81 – 18,26) та другого – ВШ 4,42 (95% ДІ 1,45 – 13,48) півріч спостереження.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [217], [218], [219].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХСН НА ФОНІ АГ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ШКФ ТА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ТЕРАПІЇ

Моніторинг є основою ведення хворого з ХСН. Його основною метою є якнайшвидше виявлення ознак декомпенсації для своєчасного втручання та корекції відповідної терапії [139]. Враховуючи неоднорідний характер популяції ХСН універсальний підхід до ведення пацієнта може бути недоречним, і тому потрібно приділяти увагу окремим субпопуляціям хворих з цим захворюванням [74, 106, 107]. Відомо, з одного боку, що ризик погіршення перебігу ХСН є більшим при наявності коморбідних станів, зокрема ХХН [31, 33, 44], а з іншого – є факт додаткового впливу віку як на перебіг ХСН, так і ХХН [131, 220]. Ще одним фактором, що модифікує перебіг, є прихильність до терапії [46, 87–89]. Завданням цього розділу було висвітлити особливості перебігу ХСН на фоні АГ та порушеної функції нирок у хворих похилого віку в залежності від функції нирок та рівню прихильності до лікування.

4.1. Характеристика пацієнтів в залежності від рівня ШКФ та прихильності до лікування

Пацієнти ОГ1 у порівнянні з ОГ2 мали триваліший анамнез АГ, вищі рівні САТ і ЧСС та тенденцію до вищих рівнів ДАТ.

Таблиця 4.1

Вихідна клініко-демографічна характеристика хворих

Показник	ОГ (n=42)			ГП (n=51)			p	
	ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p		
1	2	3	4	5	6	7	8	
Стать	ж	24 (86)	13 (93)	0,65*	10 (45)	11 (38)	0,59 ^ψ	p ₁ <0,01*
	ч	4 (14)	1 (7)		12 (55)	18 (62)		p ₂ <0,01*

1	2	3	4	5	6	7	8
Вік, роки	69 [64; 69]	64 [61; 68]	0,16 [#]	63 [60; 67]	64 [62; 66]	0,21 [#]	p ₁ <0,01 [#] p ₂ =0,87 [#]
Паління	15 (54)	4 (29)	0,19*	8 (36)	11 (38)	0,85 ^ψ	p ₁ =0,26 ^ψ p ₂ =0,74*
Тривалість АГ, роки	10 [8; 12]	8 [7; 10]	0,03 [#]	8 [6; 9]	8 [7; 9]	0,63 [#]	p ₁ <0,01 [#] p ₂ =0,58 [#]
Рівень САТ, мм.рт.ст.	163 [158; 165]	150 [148; 157]	<0,01 [#]	155 [150; 162]	151 [146; 157]	0,19 [#]	p ₁ <0,01 [#] p ₂ =0,67 [#]
Рівень ДАТ, мм.рт.ст.	90 [87; 94]	87 [76; 89]	0,08 [#]	87 [82; 90]	82 [78; 90]	0,39 [#]	p ₁ =0,04 [#] p ₂ =0,67 [#]
ЧСС, уд/хв	76 [71; 79]	71 [67; 74]	0,04 [#]	79 [71; 83]	69 [65; 79]	0,02 [#]	p ₁ =0,42 [#] p ₂ =0,89 [#]
ІМТ, кг/м ²	27,8 [26,4; 29,7]	26,9 [26,2; 29,0]	0,21 [#]	28,4 [27,4; 29,8]	27,0 [26,4; 28,0]	<0,01 [#]	p ₁ =0,57 [#] p ₂ =1,0 [#]

Примітки. Дані наведені у вигляді Me [25; 75] та n (%). Порівняння проведено за допомогою критерію: * – Фішера, ψ – χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса, [#] – Мана-Уїтні, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2.

Порівняння ОГ1 з ГП1 виявило більшу частку жінок, старший вік, більшу тривалість АГ, вищі рівні САТ та ДАТ у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (табл. 4.1).

При вимірюванні САТ через 6 місяців спостереження було виявлено статистично значущу різницю між ОГ1 і ОГ2 та ГП1 і ГП2. Подальше порівняння ОГ1 та ГП1 (неприхильні) виявило вищі рівні САТ у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Показники АТ та ЧСС у динаміці

Показник	ОГ (n=42)			ГП (n=51)			p
	ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p	
Рівень САТ, мм.рт.ст.*	150 [148; 154]	141 [136; 148]	<0,01	143 [141; 145]	138 [135; 142]	<0,01	p ₁ <0,01 p ₂ =0,23
Рівень ДАТ, мм.рт.ст.*	86 [82; 89]	80 [70; 83]	0,01	80 [78; 85]	76 [70; 85]	0,29	p ₁ <0,01 p ₂ =0,56
ЧСС, уд/хв*	73 [70; 79]	72 [65; 76]	0,16	78 [70; 81]	72 [68; 82]	0,08	p ₁ =0,09 p ₂ =0,25
Рівень САТ, мм.рт.ст.**	150 [144; 150]	140 [138; 145]	<0,01	141 [136; 145]	140 [137; 140]	0,32	p ₁ <0,01 p ₂ =0,32
Рівень ДАТ, мм.рт.ст.**	83 [80; 85]	79 [72; 84]	0,07	80 [75; 82]	78 [72; 80]	0,29	p ₁ <0,01 p ₂ =0,31
ЧСС, уд/хв**	74 [70; 77]	72 [66; 75]	0,23	78 [70; 83]	72 [69; 80]	0,13	p ₁ =0,13 p ₂ =0,36

Примітки. Дані наведені у вигляді Ме [25; 75]. * – показники 2 візиту,

** – показники 3 візиту. Порівняння проведено за допомогою критерію Мана-Уїтні, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2.

Порівняння ДАТ під час 2 візиту виявило різницю між ОГ1 і ОГ2, а також – між ОГ1 та ГП1 (табл.4.2). При аналізі показників, отриманих під час 3 візиту, достовірну різницю між ОГ1 і ОГ2 було виявлено лише у рівні САТ. У підгрупі неприхильних хворих з ОГ рівні САТ і ДАТ були значуще вищими у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (табл.4.2).

Цікавим фактом є відсутність різниці у рівні креатиніну при порівнянні ОГ2 і ГП2 при наявності значущої різниці між означеними групами за рівнем ШКФ. При порівнянні ОГ в залежності від рівню прихильності до лікування (ОГ1 vs ОГ2) у пацієнтів з гіршою прихильністю відмічався статистично значуще вищий ризик прогресування (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Лабораторно-інструментальні характеристики хворих на момент включення у дослідження

Показник	ОГ (n=42)			ГП (n=51)			p*
	ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p*	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p*	
1	2	3	4	5	6	7	8
Загальний холестерин, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,5]	5,1 [5,0; 5,5]	0,63	4,8 [4,2; 5,0]	4,8 [4,2; 5,0]	0,95	p ₁ <0,01 p ₂ =0,02
Креатинін, мкмоль/л	94,5 [90,5; 99,5]	91,5 [90; 98]	0,47	88 [85; 93]	94 [86; 101]	0,19	p ₁ <0,01 p ₂ =0,75
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	55,5 [50; 57,2]	56,9 [51,7; 58,3]	0,15	67 [61,1; 75,5]	68 [62,4; 71,3]	0,99	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Ризик прогресування	0	0 (0)	0,01 [©]	14 (64)	22 (76)	0,49 [©]	p ₁ <0,01 [©] p ₂ <0,01 [©]
	1	4 (14)		7 (32)	5 (17)		
	2	19 (68)		1 (4)	2 (7)		
	3	5 (18)		0 (0)	0 (0)		

1	2	3	4	5	6	7	8
ФВ ЛШ, %	61 [53,5; 64,5]	63,5 [61; 68,5]	0,09	62 [56; 68]	61 [55; 67,8]	0,84	p ₁ =0,58 p ₂ =0,2
ІММ ЛШ, г/м ²	107,2 [102,4; 114,5]	104,3 [99,1; 114,2]	0,27	122,8 [99,3; 136,4]	123,4 [99,2; 133]	0,77	p ₁ =0,25 p ₂ =0,18
ЛП, см	4,2 [4; 4,3]	4,1 [3,9; 4,3]	0,31	4 [3,9; 4,3]	4,0 [3,8; 4,2]	0,4	p ₁ =0,13 p ₂ =0,39

Примітки. Дані наведені у вигляді Ме [25; 75] та n (%). Порівняння за допомогою: * – критерію Манна-Уїтні, © – точного критерію Фішера, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2.

При аналізі супутньої патології у групах дослідження не виявлено статистично значущою різниці за розподілом коморбідних станів та кількістю балів за індексом коморбідності Чарлсона. Пацієнти ОГ1 мали більшу кількість хвороб у порівнянні з ОГ2, а ОГ2 – у порівнянні з ГП2 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Коморбідні стани, індекс коморбідності Чарлсона та кількість хвороб у групах спостереження

Показник	ОГ (n=42)			ГП (n=51)			p
	ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p	
1	2	3	4	5	6	7	8
Захворюван ня КСА	7 (25)	6 (43)	0,41 [#]	7 (32)	9 (31)	0,81 [#]	p ₁ =0,83 p ₂ =0,67

1	2	3	4	5	6	7	8	
ФП	4 (14)	3 (21)	>0,05 *	3 (14)	2 (7)	>0,05 *	p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	
ХОЗЛ	5 (18)	5 (36)	>0,05 *	4 (18)	4 (14)	>0,05 *	p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	
Анемія	1 (4)	2 (14)	>0,05 *	4 (18)	2 (7)	>0,05 *	p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	
Захворюван ня печінки	4 (14)	2 (14)	>0,05 *	2 (9)	6 (21)	>0,05 *	p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	
Виразкова хвороба	3 (11)	0 (0)	>0,05 *	3 (14)	2 (7)	>0,05 *	p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	
Індекс коморбід ності Чарлсона	6	17 (61)	0,54*	11 (50)	14 (48)	0,43*	p ₁ =0,76* p ₂ =0,99*	
	7	9 (32)		8 (36)	14 (48)			
	8	2 (7)		1 (7)	3 (14)			1 (4)
Кількість хвороб	2	11 (39)	0,04*	7 (32)	11 (38)	0,67 [©]	p ₁ =0,54* p ₂ =0,02*	
	3	12 (43)		1 (7)	8 (36)			13 (45)
	4	3 (11)		4 (29)	6 (27)			4 (14)
	5	2 (7)		3 (21)	1 (5)			1 (3)

Примітки. Дані наведені у вигляді n (%). Порівняння за допомогою критерію: * – точного критерію Фішера, # – χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2.

4.2. Особливості перебігу ХСН в залежності від ШКФ та прихильності до лікування

Усі пацієнти незалежно від групи під час включення у дослідження скаржилися на задишку та відмічали зміну ваги протягом останнього тижня (табл. 4.5). Серед неприхильних пацієнтів як ОГ, так і ГП була значуще

більшою частка тих, хто не міг знаходитись горизонтально у ліжку через посилення задишки. У ГП серед пацієнтів з кращою прихильністю була меншою частка тих, у кого вислуховувались вологі хрипи над легенями та меншим був ступінь набряків на нижніх кінцівках (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Складові ШОКС у групах спостереження (1 візит)

Показник		ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	р	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	р	р
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Задишка	0	0 (0)	0 (0)	1,0*	0 (0)	0 (0)	1,0*	p ₁ =1,0* p ₂ =1,0*
	1	28 (100)	14 (100)		22 (100)	29 (100)		
Зміна ваги за тиждень	0	0 (0)	0 (0)	1,0*	0 (0)	0 (0)	1,0*	p ₁ =1,0* p ₂ =1,0*
	1	28 (100)	14 (100)		22 (100)	29 (100)		
Перебої (а)	0	20 (71)	12 (86)	0,45*	18 (82)	25 (86)	0,71*	p ₁ =0,51* p ₂ =1,0*
	1	8 (29)	2 (14)		4 (18)	4 (14)		
Положення у ліжку (б)	0	5 (18)	8 (57)	0,02 ^ψ	7 (32)	21 (72)	<0,01 ^ψ	p ₁ =0,32 ^ψ p ₂ =0,49 ^ψ
	1	23 (82)	6 (43)		15 (68)	8 (28)		
Набухання шийних вен	0	17 (61)	12 (86)	0,16*	19 (86)	25 (86)	1,0*	p ₁ =0,06* p ₂ =1,0*
	1	11 (39)	2 (14)		3 (14)	4 (14)		
Вологі хрипи у легенях	0	8 (29)	9 (64)	0,1 [#]	6 (27)	24 (83)	<0,01 [#]	p ₁ =0,11 [#] p ₂ =0,20 [#]
	1	11 (39)	3 (22)		14 (64)	1 (3)		
	2	9 (32)	2 (14)		2 (9)	4 (14)		
Ритм галопа	0	25 (89)	14 (100)	0,25*	22 (100)	29 (100)	1,0*	p ₁ =0,16* p ₂ =1,0*
	1	3 (11)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		
Збільшення печінки	0	12 (43)	9 (64)	0,32 ^ψ	16 (73)	22 (76)	0,94 ^ψ	p ₁ =0,07 ^ψ p ₂ =0,48 ^ψ
	1	16 (57)	5 (36)		6 (27)	7 (24)		

Набряки на ногах	0	0 (0)	0 (0)	0,11 [#]	0 (0)	0 (0)	0,02 [#]	p ₁ =0,39 [#] p ₂ =0,25 [#]
	1	10 (36)	9 (64)		11 (50)	24 (83)		
	2	18 (64)	5 (36)		11 (50)	5 (17)		
Рівень САТ (в)	0	28 (100)	14 (100)	1,0*	22 (100)	29 (100)	1,0*	p ₁ =1,0* p ₂ =1,0*
	1	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		

Примітки. Дані наведені у вигляді n (%). * – при порівнянні між частками, ψ – критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса, # – точний критерій Фішера, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2, (а) – скарги на перебої в роботі серця, (б) – неможливість знаходитись горизонтально у ліжку, (в) – зниження САТ <120 мм.рт.ст.

При наступному візиті через 6 місяців серед неприхильних в ОГ частіше виявляли порушення ритму, а в ГП – частіше вислуховували вологі хрипи над легеньми (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Складові ШОКС у групах спостереження (2 візит)

Показник		ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Задишка	0	2 (7)	3 (21)	0,31 [#]	5 (23)	13 (45)	0,18 ^ψ	p ₁ =0,22 [#]
	1	26 (93)	11 (79)		17 (77)	16 (55)		p ₂ =0,19 [#]
Зміна ваги за тиждень	0	14 (50)	9 (64)	0,58 ^ψ	15 (68)	19 (66)	0,92 ^ψ	p ₁ =0,32 ^ψ
	1	14 (50)	5 (36)		7 (32)	10 (34)		p ₂ =0,79 ^ψ
Перебої (а)	0	11 (39)	11(79)	0,02 [#]	12 (55)	21(72)	0,30 ^ψ	p ₁ =0,28 [∞]
	1	17 (61)	3 (21)		10 (45)	8 (28)		p ₂ =1,0 [#]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Положення у ліжку (б)	0	18 (64)	7 (50)	0,58 ^ψ	17 (77)	24 (83)	0,89 ^ψ	p ₁ =0,49 ^ψ
	1	10 (36)	7 (50)		5 (23)	5 (17)		p ₂ =0,06 ^ψ
Набухання шийних вен	0	28 (100)	14 (100)	1,0*	22 (100)	29 (100)	1,0*	p ₁ =1,0*
	1	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		p ₂ =1,0*
Хрипи у легенях	0	20 (71)	12 (86)	0,45 [#]	10 (45)	27 (93)	<0,01 [#]	p ₁ =0,08 [#]
	1	8 (29)	2 (14)		12 (55)	2 (7)		p ₂ =0,59 [#]
	2	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		
Ритм галопа	0	28 (100)	14(100)	1,0*	22(100)	29 (0)	1,0*	p ₁ =1,0*
	1	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		p ₂ =1,0*
Печінка	0	17 (61)	7 (50)	0,74 ^ψ	16 (73)	16 (55)	0,32 ^ψ	p ₁ =0,56 ^ψ
	1	11 (39)	7 (50)		6 (27)	13 (45)		p ₂ =0,99 ^ψ
Набряки	0	8 (29)	7 (50)	0,19 [#]	6 (27)	5 (17)	0,5 [#]	p ₁ =0,99 [#]
	1	20 (71)	7 (50)		16 (73)	24 (83)		p ₂ =0,04 [#]
	2	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		
Рівень САТ (в)	0	28(100)	14(100)	1,0*	22(100)	29(100)	1,0*	p ₁ =1,0*
	1	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		p ₂ =1,0*

Примітки. Дані наведені у вигляді n (%). * – при порівнянні між частками, [∞] – критерій χ^2 Пірсона, ^ψ – критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса, [#] – точний критерій Фішера, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2. (а) – скарги на перебої в роботі серця, (б) – неможливість знаходитись горизонтально у ліжку, (в) – зниження САТ <120 мм.рт.ст.

Під час повторного амбулаторного візиту (через 12 місяців спостереження) достовірну різницю виявляли між ОГ1 і ГП1 та ОГ2 і ГП2 за

кількістю хворих з задишкою з більшою їх часткою у підгрупах з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². При порівнянні підгруп неприхильних з ОГ та ГП більшою була частота виявлення набряків на нижніх кінцівках при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Складові ШОКС у групах спостереження (3 візит)

Показник		ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	Р	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	Р	Р
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Задишка	0	1 (4)	2 (14)	0,25 [#]	6 (27)	17 (59)	0,05 ^ψ	p ₁ =0,02 [#]
	1	27 (96)	12 (86)		16 (72)	12 (41)		p ₂ <0,01 [#]
Зміна ваги за останній тиждень	0	12 (43)	10 (71)	0,11 [#]	13 (59)	21 (72)	0,48 ^ψ	p ₁ =0,39 ^ψ
	1	16 (57)	4 (29)		9 (41)	8 (28)		p ₂ =1,0 [#]
Перебої (а)	0	15 (54)	10 (71)	0,33 [#]	12 (55)	19 (66)	0,43 [∞]	p ₁ =0,94 [∞]
	1	13 (46)	4 (29)		10 (45)	10 (34)		p ₂ =1,0 [#]
Положення у ліжку (б)	0	13 (46)	9 (64)	0,34 ^ψ	13 (59)	23 (79)	0,21 ^ψ	p ₁ =0,55 ^ψ
	1	15 (54)	5 (36)		9 (41)	6 (21)		p ₂ =0,49 ^ψ
Набухання шийних вен	0	28(100)	14(100)	1,0*	22(100)	29(100)	1,0*	p ₁ =1,0*
	1	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		p ₂ =1,0*
Хрипи у легенях	0	18 (64)	12 (86)	0,28 [#]	12 (55)	26 (90)	<0,01 [#]	p ₁ =0,57 [#]
	1	10 (36)	2 (14)		10 (45)	3 (10)		p ₂ =0,99 [#]
	2	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		
Ритм галопа	0	27 (96)	14(100)	0,59*	21 (95)	29(100)	0,24*	p ₁ =0,86*
	1	1 (4)	0 (0)		1 (5)	0 (0)		p ₂ =1,0 [#]
Печінка	0	14 (50)	10 (71)	0,32 [#]	15 (68)	21 (72)	0,99 ^ψ	p ₁ =0,32 ^ψ
	1	14 (50)	4 (29)		7 (32)	8 (28)		p ₂ =1,0 [#]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Набряки	0	3 (11)	5 (36)	0,09 [#]	8 (36)	7 (24)	0,99 [#]	p ₁ =0,04 [#]
	1	25 (89)	9 (64)		14 (64)	11 (76)		p ₂ =0,99 [#]
	2	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		
Рівень САТ (в)	0	28 (100)	14 (100)	1,0*	22 (100)	29 (100)	1,0*	p ₁ =1,0*
	1	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		p ₂ =1,0*

Примітки. Дані наведені у вигляді n (%). * – при порівнянні між частками, [∞] – критерій χ^2 Пірсона, ^ψ – критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса, [#] – точний критерій Фішера, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2. (а) – скарги на перебої в роботі серця, (б) – неможливість знаходитись горизонтально у ліжку, (в) – зниження САТ <120 мм.рт.ст.

Сума балів за ШОКС під час усього спостереження наведена у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Порівняння балів за ШОКС між підгрупами у динаміці

Візит	ШОКС, бали						p*
	ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p*	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p*	
1	7 [5; 9]	4 [3; 6]	0,01	6 [4; 7]	4 [3; 4]	<0,01	p ₁ =0,04, p ₂ =0,35
2	4 [3; 4]	3 [2; 4]	0,12	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,11	p ₁ =0,26, p ₂ =0,5
3	4 [4; 5]	3 [2; 4]	<0,01	4 [2; 5]	2 [1; 4]	0,08	p ₁ =0,1, p ₂ =0,19

Примітки. Дані наведені у вигляді Me [25; 75]. * – порівняння за критерієм Манна-Уїтні, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2.

Під час включення у дослідження кількість балів за ШОКС була значуще більшою у неприхильних пацієнтів як ОГ, так і ГП. При порівнянні

ОГ1 та ГП1 (неприхильні підгрупи) гірший показник ШОКС був у групі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² як під час включення у дослідження, так і через 12 місяців спостереження (табл.4.8). У всіх 4 групах було виявлено достовірну різницю між значенням балом 1 і 2 візитів та 1 та 3 візитів ($p < 0,01$); значущої різниці між двома амбулаторними візитами в 4 групах не виявлено ($p > 0,05$).

При аналізі структури балів було виявлено переважання хворих з більшою кількістю балів під час першого візиту у порівнянні з наступними амбулаторними (рис. 4.1). При порівнянні під час першого візиту структури балів ОГ1 і ОГ2 та ГП1 і ГП2 у підгрупах неприхильних було виявлено тенденцію до більшої частка пацієнтів, що набрали вищий бал за ШОКС – $p = 0,06$ та $p < 0,053$ для першої та другої пари відповідно (рис.4.1). При подальшому порівнянні означеної структури балів у неприхильних пацієнтів з ОГ1 виявляли більшу частку хворих з вищим балом за ШОКС у порівнянні з ГП1, проте різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,09$). Під час другого візиту значущої різниці між досліджуваними підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$). Через рік спостереження у підгрупах неприхильних була більшою частка тих, хто набрав вищий за ШОКС бал: при порівнянні ОГ1 та ОГ2 – $p < 0,01$, ГП1 та ГП2 – $p = 0,18$ (рис. 4.1).

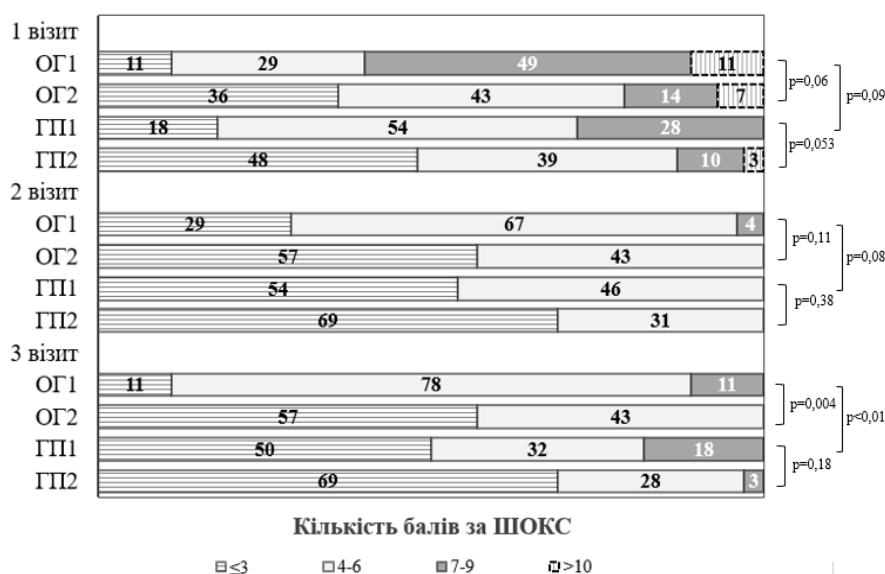


Рисунок 4.1. Структура балів за ШОКС у підгрупах у динаміці

Під час оцінки толерантності до фізичного навантаження пацієнти з меншою прихильністю як ОГ, так ГП проходили у середньому меншу відстань під час Т6Х під час усіх трьох візитів (табл. 4.9). При подальшому порівнянні ОГ1 та ГП1 (неприхильні) підгрупа з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² мала менші середні тенденції дистанції, що пройдено під час Т6Х (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Порівняння дистанції, що пройдено під час Т6Х, між підгрупами у динаміці

Візит	Т6Х, м						p*
	ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p*	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)	p*	
1	249 [216; 288]	337 [275; 398]	<0,01	302 [238; 385]	394 [327; 401]	0,03	p ₁ =0,01, p ₂ =0,43
2	295 [283; 319]	355 [314; 409]	<0,01	322 [287; 395]	382 [363; 404]	0,04	p ₁ =0,04, p ₂ =0,56
3	301 [264; 325]	368 [328; 402]	<0,01	333 [282; 376]	390 [353; 414]	0,02	p ₁ =0,02, p ₂ =0,32

Примітки. Дані наведені у вигляді Ме [25; 75]. * – порівняння за критерієм Манна-Уїтні, p₁ – порівняння ОГ1 та ГП1, p₂ – порівняння ОГ2 та ГП2.

При порівнянні хворих всередині кожної з підгруп у динаміці за критерієм Вілкоксона виявили достовірні відмінності між 1 та 2 візитами у ОГ1 (p<0,01) та ГП1 (p=0,02), а також між 1 та 3 візитами у ОГ1 (p<0,01). Інші відмінності всередині підгруп були недостовірними (p>0,05) (порівняння за даними табл.4.9).

При порівнянні ОГ1 та ОГ2 під час усіх трьох візитів було виявлено більшу частку хворих з вищим ФК за NYHA у неприхильних пацієнтів (табл.4.10). Порівняння ГП1 та ГП2 також виявило більшу частку хворих з вищими ФК за NYHA у неприхильних пацієнтів під час включення у дослідження та через 12 місяців спостереження. У неприхильної підгрупи з ОГ

порівняно з такою ж з ГП у середньому був вищий ФК за НУНА, проте ця різниця досягла рівню значущості тільки під час 3 візиту ($p=0,02$) (табл.4.10).

Таблиця 4.10

Порівняння ФК за НУНА між підгрупами у динаміці

Візит		ФК за НУНА					p*	
		ОГ1 (n=28)	ОГ2 (n=14)	p	ГП1 (n=22)	ГП2 (n=29)		p
1	I	0 (0)	0 (0)	<0,01	0 (0)	0 (0)	0,04	$p_1=0,06$ $p_2=0,99$
	II	5 (18)	11 (79)		10 (45)	22 (76)		
	III	23 (82)	3 (21)		12 (55)	7 (24)		
2	I	4 (14)	7 (50)	0,04	6 (27)	15 (52)	0,41	$p_1=0,09$ $p_2=1,0$
	II	22 (79)	7 (50)		16 (73)	13 (45)		
	III	2 (7)	0 (0)		0 (0)	1 (3)		
3	I	1 (4)	7 (50)	<0,01	7 (32)	19 (66)	0,02	$p_1=0,02$ $p_2=0,54$
	II	21 (75)	7 (50)		10 (45)	9 (31)		
	III	6 (21)	0 (0)		5 (23)	1 (3)		

Примітки. Дані наведені у вигляді n (%). * – порівняння проведено за допомогою точного критерію Фішера, p_1 – порівняння ОГ1 та ГП1, p_2 – порівняння ОГ2 та ГП2.

При порівнянні хворих всередині кожної з підгруп у динаміці за ФК за НУНА було виявлено достовірну різницю між 1 і 2 та 1 і 3 візитами ($p<0,01$ для усіх підгруп); порівняння показників 2 та 3 візитів виявилось достовірним тільки для ОГ1 ($p=0,04$) (порівняння за даними табл.4.10).

Резюме за розділом 4

Пацієнти ОГ1 у порівнянні з ОГ2 мали триваліший анамнез АГ, вищі рівні САТ і ЧСС та тенденцію до вищих рівнів ДАТ. Порівняння ОГ1 з ГП1 виявило більшу частку жінок, старший вік, більшу тривалість АГ, вищі рівні САТ та ДАТ у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². При вимірюванні САТ через

6 місяців спостереження було виявлено статистично достовірну різницю між ОГ1 і ОГ2 та ГП1 і ГП2. Подальше порівняння ОГ1 та ГП1 (неприхильні) виявило вищі рівні САТ у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Порівняння ДАТ під час 2 візиту виявило різницю між ОГ1 і ОГ2, а також – між ОГ1 та ГП1. При аналізі показників, отриманих під час 3 візиту, достовірну різницю між ОГ1 і ОГ2 було виявлено лише у рівні САТ. У підгрупі неприхильних хворих з ОГ рівні САТ і ДАТ були значуще вищими у підгрупі з ШКФ ЕРІ <60 мл/хв/1,73 м². При порівнянні ОГ в залежності від рівню прихильності до лікування (ОГ1 vs ОГ2) у пацієнтів з гіршою прихильністю відмічався значуще вищий ризик прогресування.

Усі пацієнти незалежно від групи під час включення у дослідження скаржилися на задишку та відмічали зміну ваги протягом останнього тижня. Серед неприхильних пацієнтів як ОГ, так і ГП була значуще більшою частка тих, хто не міг знаходитись горизонтально у ліжку. У ГП серед пацієнтів з кращою прихильністю була меншою частка тих, у кого вислуховувались хрипи над легенями та меншим був ступінь набряків на нижніх кінцівках. Під час повторного амбулаторного візиту (через 12 місяців спостереження) достовірну різницю виявляли між ОГ1 і ГП1 та ОГ2 і ГП2 за кількістю хворих з задишкою з більшою їх часткою у підгрупах з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². При порівнянні підгруп неприхильних з ОГ та ГП більшою була частота виявлення набряків на нижніх кінцівках при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м².

При аналізі структури балів за ШОКС було виявлено переважання хворих з більшою кількістю балів під час першого візиту у порівнянні з наступними амбулаторними. Під час включення у дослідження середні тенденції кількості балів за ШОКС були значуще більшими у неприхильних пацієнтів як ОГ, так і ГП. При порівнянні ОГ1 та ГП1 (неприхильні підгрупи) гірший показник ШОКС був у групі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² як під час включення у дослідження, так і через 12 місяців спостереження. При порівнянні під час першого візиту структури балів ОГ1 і ОГ2 та ГП1 і ГП2 у підгрупах неприхильних було виявлено тенденцію до більшої частка пацієнтів, що

набрали вищий бал за ШОКС – $p=0,06$ та $p<0,053$ для першої та другої пари відповідно. При подальшому порівнянні означеної структури балів у неприхильних пацієнтів з ОГ1 виявляли більшу частку хворих з вищим балом за ШОКС у порівнянні з ГП1, проте різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,09$). Під час другого візиту значущої різниці між досліджуваними підгрупами виявлено не було ($p>0,05$). Через рік спостереження у підгрупах неприхильних була більшою частка тих, хто набрав вищий за ШОКС бал: при порівнянні ОГ1 та ОГ2 – $p<0,01$, ГП1 та ГП2 – $p=0,18$.

Під час оцінки толерантності до фізичного навантаження пацієнти з меншою прихильністю як ОГ, так ГП проходили у середньому меншу відстань під час Т6Х під час усіх трьох візитів. При подальшому порівнянні ОГ1 та ГП1 (неприхильні) підгрупа з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² мала менші середні тенденції дистанції, що пройдено під час Т6Х.

При порівнянні ОГ1 та ОГ2 під час усіх трьох візитів було виявлено більшу частку хворих з вищим ФК за NYHA у неприхильних пацієнтів. Порівняння ГП1 та ГП2 також виявило більшу частку хворих з вищими ФК за NYHA у неприхильних пацієнтів під час включення у дослідження та через 12 місяців спостереження. У неприхильної підгрупи з ОГ порівняно з такою ж з ГП у середньому був вищий ФК за NYHA, проте ця різниця досягла рівню значущості тільки під час 3 візиту ($p=0,02$).

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [221].

РОЗДІЛ 5

ЯЖ У ХВОРИХ З ХСН НА ФОНІ АГ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК, ВПЛИВ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК

Впровадження в клінічну практику терапії, що заснована на доказах, призвело до помітного подовження життя пацієнтів з ХСН [75]. Проте «побічним» ефектом цього став суттєвий внесок ХСН до сумарного тягаря хвороб [19] зі збільшенням кількості пацієнтів, які мають значні прояви захворювання [76]. Наявність коморбідного порушення функції нирок у таких хворих відносить їх у групу ризику декомпенсації захворювання [33, 158], що супроводжується посиленням «тягаря симптомів» [76, 89, 163]. Останнє, разом із впливом на психологічну та соціальну сферу життя, призводить до погіршення ЯЖ пацієнтів з ХСН [76–78]. З іншого боку, загальноновизнаним є факт, що прихильність до терапії має значний вплив на контроль перебігу ХСН [88], результатом чого є зменшення її проявів з наступним покращенням ЯЖ пацієнта [88, 89].

Пацієнти похилого віку з ХСН на фоні АГ та порушеної функції нирок знаходяться у групі ризику гіршої ЯЖ [82, 83]. Проте фактичні значення ЯЖ та рівень прихильності до лікування у цієї когорти пацієнтів залишаються невідомими. Зважаючи на те, що у рекомендаціях ЄТК [46] ЯЖ є однією з п'яти цілей при лікуванні хворих з ХСН, а прихильність до лікування згадується у розділі «Прогалини в доказах» з акцентом на хворих похилого віку, актуальним залишається пошук факторів, що пов'язані з ЯЖ та прихильністю до лікування, а також визначення рівня їх впливу на ці показник. Окремим завданням, результати якого відображено у главі, була перевірка наявності зв'язку між прихильністю до терапії та ЯЖ, а також визначення факторів, які обумовлюють цей зв'язок.

5.1. Клініко-лабораторна характеристика хворих в залежності від прихильності до призначеної терапії у динаміці

При оцінці прихильності за опитувальником Моріскі-Грін жоден з пацієнтів не обрав максимально можливий бал. При анкетуванні виявлено, що цей самий рівень прихильності хворі мали протягом попередніх 12 місяців.

Характеристика хворих в залежності від рівня прихильності під час першого візиту (стаціонарний етап) наведена у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Клініко-анамнестична характеристика хворих в залежності від рівню прихильності до лікування

Показник		Неприхильні до терапії (n=50)	Недостатньо прихильні до терапії (n=43)	p
Стать	чоловіча	16 (32)	19 (44,2)	0,23*
	жіноча	34 (68)	24 (55,8)	
Вік, роки		65 [62; 69]	64 [62; 67]	0,45
Тривалість АГ, роки		9 [8; 11]	8 [7; 9]	0,06
Паління		23 (46)	15 (34,9)	0,28*
САТ, мм.рт.ст.		158 [154; 164]	150 [147; 157]	<0,001
ДАТ, мм.рт.ст.		89 [85; 93]	85 [77; 90]	0,022
ЧСС, уд/хв		76 [71; 83]	69 [66; 78]	0,002
Наявність хрипів		36 (72)	10 (23,3)	<0,001*
ІМТ, кг/м ²		28,4 [26,7; 29,7]	27 [26,2; 28,3]	0,01
ШОКС, бали		6 [5; 8]	4 [3; 5]	<0,001
NYHA, ФК клас	II	15 (30)	33 (76,7)	<0,001*
	III	35 (70)	10 (23,3)	

Примітки. Дані наведено у вигляді Ме [25; 75] та n (%). * – достовірність відмінностей між групами за критерієм χ^2 Пірсона, в інших випадках – за критерієм Манна-Уїтні.

Обидві групи були співставні за віком, статтю, статусом паління, тривалістю АГ. Середній рівень САТ, ДАТ, показника ШОКС, ФК за NYHA, ЧСС та частка хворих, у яких вислуховувалися вологі хрипи у легенях, були статистично значущо нижчими у групі більш прихильних до терапії пацієнтів (табл. 4.1).

Більша кількість захворювань КСА та ХОЗЛ спостерігалась у групі неприхильних до лікування (рис. 5.1).

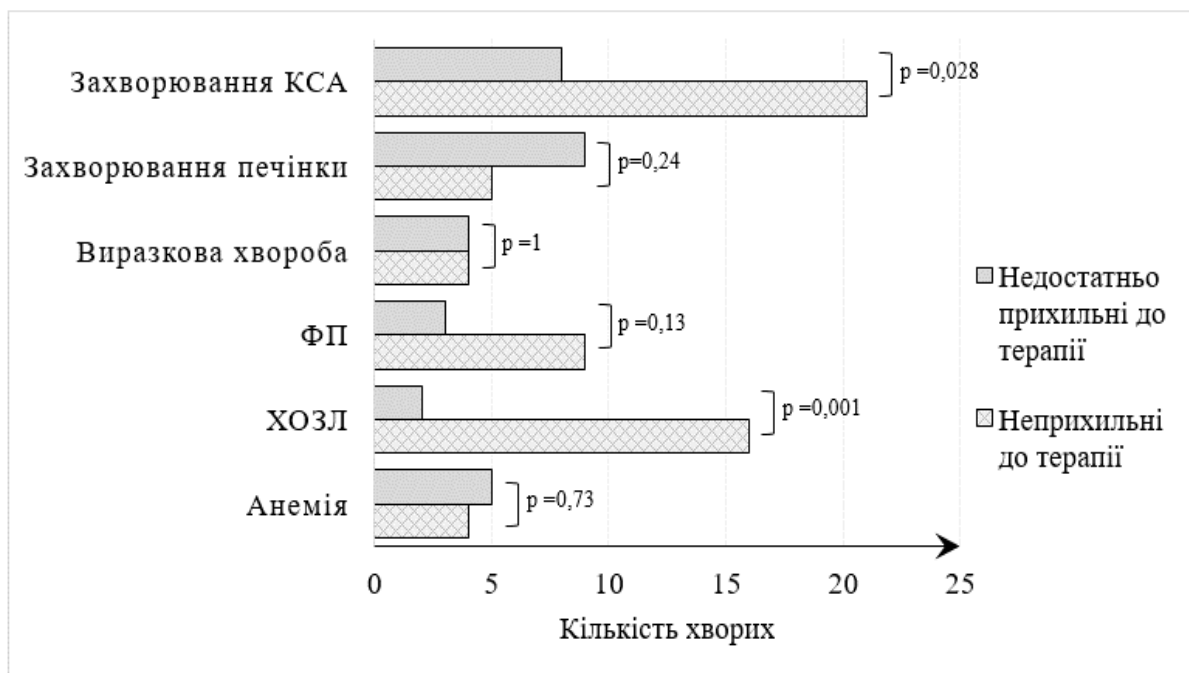


Рисунок 5.1. Розподіл коморбідних станів між прихильними та недостатньо прихильними пацієнтами

Примітки. p – достовірність відмінностей між групами за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса для захворювань печінки та КСА, в інших випадках – за точним критерієм Фішера.

При аналізі розподілу хворих у групах в залежності від індексу коморбідності Чарлсона не було виявлено значущої значущості (рис. 5.2).

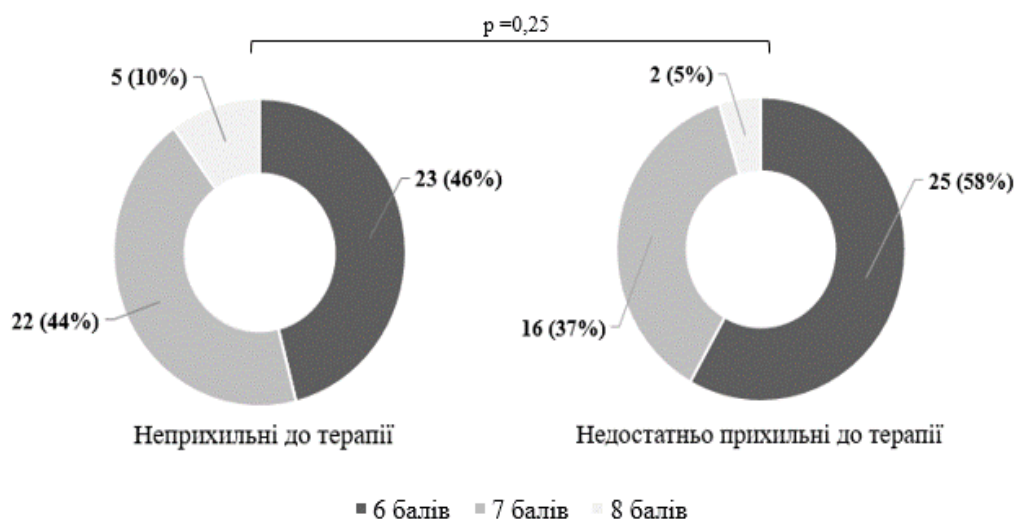


Рисунок 5.2. Розподіл пацієнтів за індексом коморбідності Чарлсона в залежності від прихильності до терапії

Хворі обох груп були співставні за ФВ, ІММ ЛШ, рівнем загального холестерину та креатиніну, проте значуще різнилися за рівнем ШКФ та часткою хворих з ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73 м² (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Дані додаткових методів дослідження хворих в залежності від рівню прихильності до лікування

Показник	Неприхильні (n=50)	Недостатньо прихильні (n=43)	р
Креатинін, мкмоль/л	92 [88; 98]	92 [87; 101]	0,91
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	59,4 [53,3; 64,6]	62,4 [58,3; 70,1]	0,016
ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²	28 (56)	14 (32,6)	0,024*
ФВ, %	61,2 [54; 67]	62 [56; 68]	0,42
ІММ ЛШ, г/м ²	109,2 [101,8; 132]	114,2 [99,1; 130,6]	0,78
Холестерин, ммоль/л	5 [4,68; 5,35]	4,96 [4,25; 5,12]	0,25

Примітки. Дані наведено у вигляді Ме [25; 75] та n (%). * – достовірність відмінностей між групами за критерієм χ^2 Пірсона, в інших випадках – за критерієм Манна-Уїтні.

Різниця між показниками, за якими було виявлено достовірні розбіжності між групами під час госпіталізації, зберігалась під час спостереження у динаміці під час амбулаторних візитів через 6 та 12 місяців (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Клінічна характеристика хворих в залежності від прихильності до лікування в динаміці

Показник	6 місяців			12 місяців		
	Неприхильні до терапії (n=50)	Недостатньо прихильні до терапії (n=43)	p	Неприхильні до терапії (n=50)	Недостатньо прихильні до терапії (n=43)	p
1	2	3	4	5	6	7
САТ, мм.рт.ст.	148 [143; 153]	138 [135; 142]	<0,001	145 [140; 150]	140 [137; 145]	<0,001
ДАТ, мм.рт.ст.	85 [78; 87]	78 [70; 85]	0,003	82 [76; 85]	78 [72; 80]	0,002
Креатинін, мкмоль/л	87 [80; 91]	82 [78; 88]	0,04	93 [85; 99]	86 [81; 91]	0,03
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	65,1 [57,3; 78,6]	72,7 [65,3; 79,6]	0,01	59,5 [54,5; 69,5]	67,8 [61,1; 78]	0,002
ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²	21 (42)	6 (14)	0,006*	23 (46)	10 (23,3)	0,02*
Наявність хрипів легенях	20 (40)	4 (9,3)	<0,001 [#]	20 (40)	5 (11,6)	0,002*
Дистанція Т6Х, м	308 [283; 347]	376 [321; 404]	<0,001	314 [271; 339]	383 [329; 414]	<0,001

1	2	3	4	5	6	7
ШОКС, бали	4 [3; 4]	3 [2; 4]	0,008	4 [2; 5]	2 [1; 4]	<0,001
НУНА, клас	I	10 (20)	0,009 [#]	8 (16)	26 (60,5)	<0,001 [#]
	II	38 (76)		31 (62)	16 (37,2)	
	III	2 (4)		1 (2,3)	1 (2,3)	

Примітки. Дані наведені у вигляді Ме [25; 75] та n (%). * – достовірність відмінностей між групами за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса,[#] – точним критерієм Фішера, в інших випадках – за критерієм Манна-Уїтні.

При порівнянні показників групи неприхильних до терапії пацієнтів між 1 та 2 візитом було виявлено достовірну різницю для САТ, ДАТ, рівнем креатиніну, ШКФ, дистанцією Т6Х, ШОКС, ФК за НУНА (для усіх згаданих $p < 0,001$), а також часткою хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та наявністю хрипів ($p = 0,046$ та $p < 0,001$). При порівнянні групи недостатньо прихильних до терапії хворих між цими ж візитами було виявлено достовірну різницю для САТ, ДАТ, рівнем креатиніну, ШКФ, ШОКС, ФК за НУНА (для усіх згаданих $p < 0,001$), дистанцією Т6Х ($p = 0,018$) а також часткою хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та наявністю хрипів ($p = 0,027$ та $p = 0,04$ відповідно) (табл. 5.1, 5.2 та 5.3).

При порівнянні показників 1 та 3 візитів відмінності було виявлено між показниками САТ, ДАТ, рівнем креатиніну, ШКФ, дистанцією Т6Х, ШОКС, ФК за НУНА (для усіх згаданих $p < 0,001$) в обох групах, та часткою хворих, у яких вислуховувалися хрипи, лише у неприхильних до терапії ($p < 0,001$); для групи недостатньо прихильних – різниця незначуща ($p = 0,23$). Відмінності між згаданими візитами у частці хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² виявлено не було як у групі неприхильних, так і недостатньо прихильних до терапії ($p = 0,21$ та $p = 0,79$) (табл. 5.1, 5.2 та 5.3).

Аналіз даних амбулаторних візитів не виявив значущої різниці за часткою хворих з хрипами над легенями ($p = 0,72$ та $p = 1$) та ШКФ

<60 мл/хв/1,73 м² (p=0,82 та 0,15) (тут і надалі в абзаці: перший показник наведено для групи неприхильних, другий – для недостатньо прихильних пацієнтів). Також не було виявлено достовірних змін між 2 та 3 візитами у показниках дистанції Т6Х (p=0,59 та p=0,12), ШОКС (p=0,18 та p=0,2), ФК за NYHA (p=0,19 та p=0,26), проте спостерігалися зміни за рівнями креатиніну та ШКФ (p<0,001 для обох показників в обох групах), а також – САТ і ДАТ тільки для групи неприхильних (p<0,001 для обох показників). Для групи недостатньо прихильних різниця рівнів САТ і ДАТ – недостовірною (p=0,28 та p=0,12 відповідно), що свідчить про більш стабільний перебіг (табл. 5.1, 5.2 та 5.3).

5.2. Середній показник та структура ЯЖ в залежності від ШКФ та прихильності до лікування

ЯЖ в цілому під час першого візиту (госпіталізація) була значуще гіршою в кожній з досліджуваних груп у порівнянні з наступними амбулаторними візитами (рис. 5.3.).

При порівнянні результатів, отриманих під час амбулаторних візитів (через 6 та 12 місяців), було виявлено достовірну різницю для групи недостатньо прихильних до лікування (p=0,03) та її відсутність – для групи неприхильних (p=0,63) (рис. 5.3.).

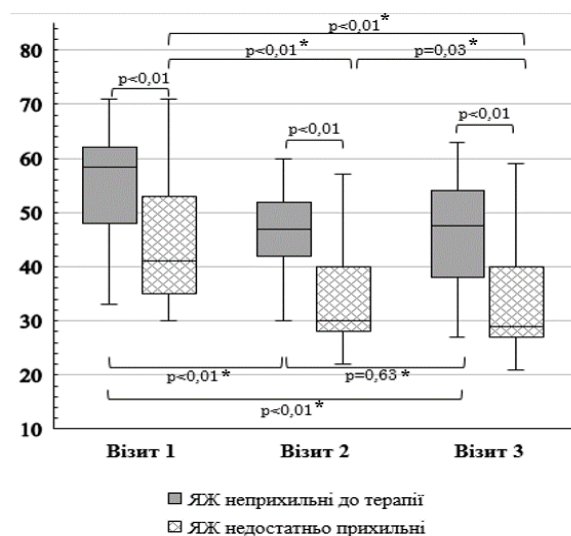


Рисунок 5.3. ЯЖ в залежності від прихильності до терапії в динаміці

Примітки. p – достовірність відмінностей за критерієм Манна-Уїтні,

* – достовірність відмінностей за критерієм Вілкоксона.

Середні показники ЯЖ в цілому групи неприхильних та недостатньо прихильних до терапії пацієнтів статистично значуще відрізнялись під час усіх трьох візитів ($p < 0,01$) (рис. 5.3).

При подальшому порівнянні груп в залежності від в залежності від ШКФ та прихильності до лікування виявлено, що під час усіх етапів спостереження група неприхильних до лікування мала більшу кількість хворих з вищим показником ЯЖ за МОЯЖСН у пацієнтів незалежно від рівню ШКФ. Структура кожної з груп, визначених в залежності від рівню прихильності до лікування та бінарного показника ШКФ, під час трьох візитів за кількістю набраних балів ЯЖ за МОЯЖСН наведена на рис. 5.4.

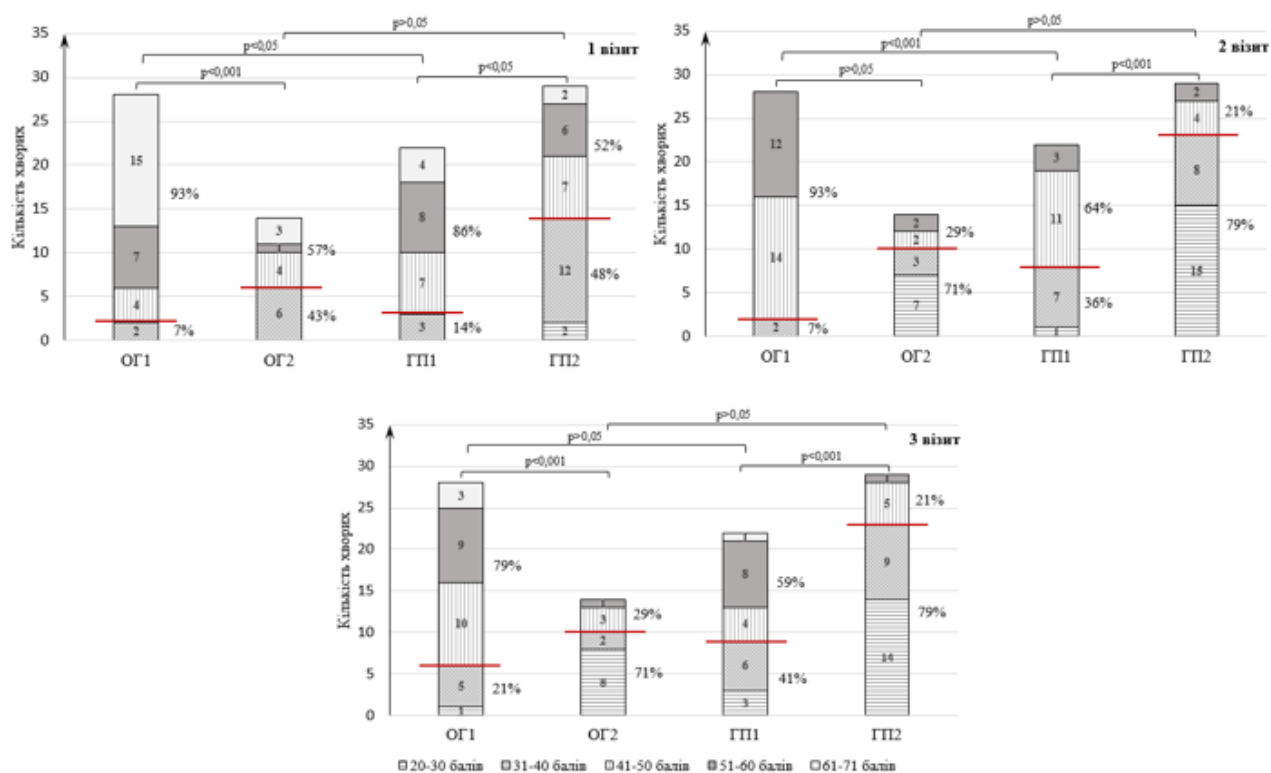


Рисунок 5.4. Структура ЯЖ в залежності від показника прихильності до лікування та функції нирок в динаміці

Примітка. p для різниці між групами за критерієм Фішера для багатопільних таблиць.

При подальшому порівнянні групи неприхильних до лікування кількість пацієнтів з вищою кількістю балів була значуще більшою у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (рис.5.4).

Статистично значуща різниця показника ЯЖ під час усіх візитів зберігалася між неприхильними та недостатньо прихильними пацієнтами в незалежності від попадання у групу з ШКФ \geq та <60 мл/хв/1,73 м² (рис.5.5).

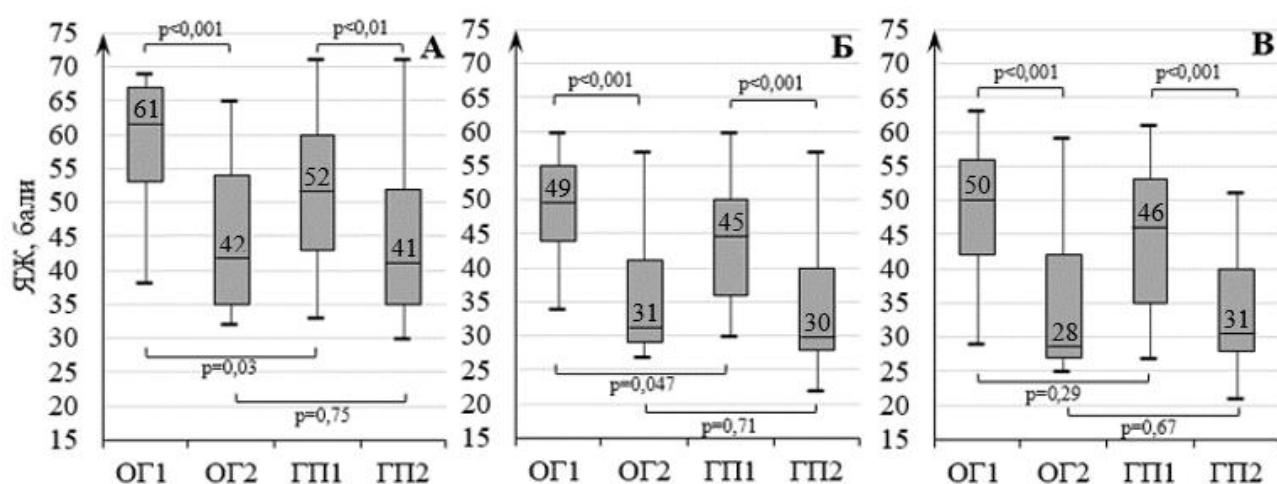


Рисунок 5.5. ЯЖ в залежності від рівню прихильності до лікування та ШКФ в динаміці

Примітки. А – перший візит, Б – другий візит, В – третій візит.

5.3. Прихильність до лікування, ЯЖ, та фактори, що з ними пов'язані, у хворих похилого віку з ХСН на фоні АГ та порушення функції нирок

При тестуванні нульової гіпотези про відсутність зв'язку між ЯЖ та прихильністю до терапії виявлено, що для першого візиту $r_s = -0,48$ (95 % ДІ $-0,62 - -0,31$, $p < 0,05$), для другого – $r_s = -0,59$ (95 % $-0,71 - -0,44$, $p < 0,05$), для третього – $r_s = -0,57$ (95 % ДІ $-0,69 - -0,42$, $p < 0,05$). Це дозволило прийняти альтернативну гіпотезу про наявність зв'язку між прихильністю та ЯЖ, причому під час трьох візитів було виявлено зворотній зв'язок, тобто менший бал за шкалою прихильності Моріскі-Грін був пов'язаний з більшим балом ЯЖ за МОЯЖСН.

При подальшому аналізі було виявлено прямий сильний зв'язок між ЯЖ за МОЯЖСН і наявністю хрипів при аускультатії легень, ШОКС, ФК за НУНА,

та зворотній сильний зв'язок – з дистанцією, що пройдено під час Т6Х, під час госпітального етапу. Під час наступних амбулаторних етапів сила зв'язку з цими показниками зменшувалася до середньої (окрім дистанції, що пройдено під час Т6Х, під час 2 візиту) при збереженні направленості зв'язку (табл. 5.4).

ЯЖ була прямо пов'язана з рівнем АТ під час трьох візитів: зв'язок середньої сили виявлено для САТ (під час усіх візитів) та ДАТ (під час 2 та 3 візитів, слабкий – під час першого візиту). Виявлено зворотній зв'язок ЯЖ та ШКФ (середньої сили для 2 та 3 візитів, слабкий – для 1) (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Кореляційні зв'язки між ЯЖ (в балах) та клініко-лабораторними показниками

Показник	ЯЖ (n=93)		
	Візит 1	Візит 2	Візит 3
Вік, роки	0,38 (0,19 – 0,54)	0,45 (0,27 – 0,6)	0,34 (0,15 – 0,51)
АГ, роки	0,44 (0,26 – 0,59)	0,43 (0,25 – 0,58)	0,37 (0,18 – 0,53)
САТ, мм.рт.ст.	0,44 (0,26 – 0,59)	0,64 (0,50 – 0,75)	0,46 (0,28 – 0,61)
ДАТ, мм.рт.ст.	0,28 (0,08 – 0,46)	0,37 (0,18 – 0,53)	0,36 (0,17 – 0,53)
ЧСС, уд/хв	0,17 (-0,03 – 0,36) [#]	0,22 (0,02 – 0,41)	0,31 (0,11 – 0,48)
Т6Х, м	-0,84 (-0,89 – -0,77)	-0,78 (-0,85 – -0,69)	-0,65 (-0,78 – -0,52)
Хрипи над легенями	0,73 (0,62 – 0,81)	0,55 (0,39 – 0,68)	0,54 (0,38 – 0,67)
ШОКС, бали	0,74 (0,63 – 0,82)	0,58 (0,43 – 0,7)	0,44 (0,26 – 0,59)
НУНА, ФК	0,81 (0,73 – 0,87)	0,57 (0,42 – 0,69)	0,6 (0,45 – 0,72)
Креатинін, мкмоль/л	0,06 (-0,15 – 0,26) [#]	0,28 (0,081 – 0,46)	0,35 (0,16 – 0,52)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	-0,26 (-0,44 – -0,06)	-0,43 (-0,58 – -0,25)	-0,46 (-0,61 – -0,28)

Примітки. Дані наведено у вигляді r_s (95% ДІ). [#] – $p > 0,05$, для усіх інших – $p < 0,05$.

Виявлено відсутність суттєвого зв'язку між прихильністю до лікування та віком хворого і тривалістю АГ ($p > 0,05$). Було виявлено прямий слабкий зв'язок між кращою прихильністю та вищим рівнем ШКФ (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Кореляційні зв'язки між прихильністю до терапії (в балах) та клініко-лабораторними показниками

Показник	Прихильність до терапії (n=93)		
	Візит 1	Візит 2	Візит 3
САТ, мм.рт.ст.	-0,35 (-0,52 – -0,16)	-0,55 (-0,68 – -0,39)	-0,35 (-0,52 – -0,16)
ДАТ, мм.рт.ст.	-0,24 (-0,42 – -0,04)	-0,31 (-0,48 – -0,11)	-0,32 (-0,49 – -0,13)
ЧСС, уд/хв	-0,32 (-0,49 – -0,13)	-0,21 (-0,4 – -0,01)	-0,19 (-0,38 – -0,01) [#]
Т6Х, м	0,42 (0,24 – 0,57)	0,43 (0,25 – 0,58)	0,49 (0,32 – 0,63)
Хрипи	-0,49 (-0,63 – -0,32)	-0,35 (-0,52 – -0,16)	-0,32 (-0,49 – -0,13)
ШОКС, бали	-0,43 (-0,58 – -0,25)	-0,28 (-0,46 – -0,08)	-0,39 (-0,55 – -0,20)
НУНА, ФК	-0,47 (-0,61 – -0,3)	-0,32 (-0,49 – -0,13)	-0,3 (-0,47 – -0,1)
Креатинін, мкмоль/л	0,01(-0,19 – 0,21) [#]	-0,22 (-0,41 – -0,02)	-0,49 (-0,63 – -0,32)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	0,25 (0,05; 0,43)	0,27 (0,07 – 0,45)	0,33 (0,14 – 0,5)

Примітки. Дані наведено у вигляді r_s (95% ДІ). [#] – $p > 0,05$, для усіх інших – $p < 0,05$.

Гірша прихильність до лікування під час трьох візитів значуще корелювала з наявністю хрипів при аускультатії легень, більшою кількістю балів за ШОКС, вищим ФК за НУНА, меншою дистанцією, що пройдено під час Т6Х, вищим САТ та ДАТ (табл. 5.5).

За результати аналізу показників, що характеризують ступінь компенсації ХСН (Т6Х, наявність хрипів, ФК за NYHA), САТ, показників функції нирок (креатинін, ШКФ), ЯЖ і прихильності до лікування для трьох візитів було побудовано кореляційні плеяди (рис. 5.6, рис. 5.7 та рис. 5.8).

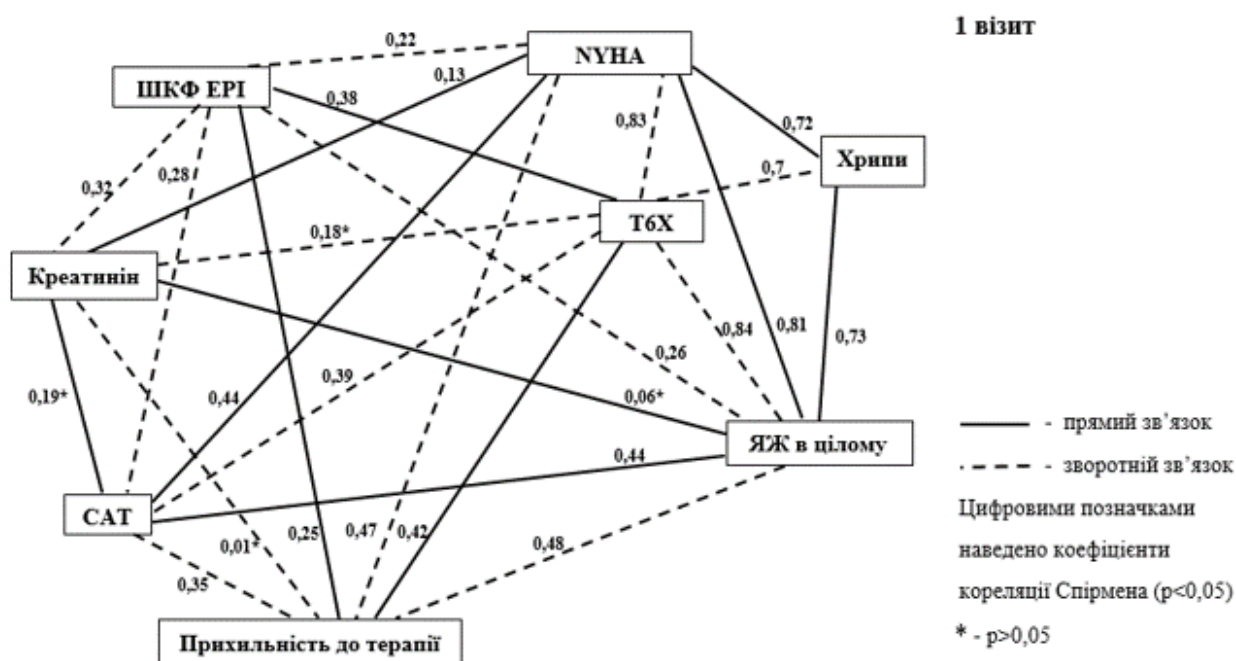


Рисунок 5.6. Кореляційна плеяда 1 візиту: ЯЖ, прихильність до призначеної терапії та показники, що з ними пов'язані

Під час аналізу було виявлено зворотній зв'язок середньої сили між рівнем САТ та дистанцією, що пройдено під час Т6Х, тобто при збільшенні тиску відмічалось зменшення дистанції, що пройдено під час Т6Х. Додатково, САТ був пов'язаний з нирковою функцією (зв'язок середньої сили): більший рівень САТ корелював з вищим показником рівню креатиніну та нижчим показником ШКФ (рис.5.6., 5.7. та 5.8.).

Дистанція, що пройдено під час Т6Х, негативно корелювала з рівнем креатиніну, та позитивно – з рівнем ШКФ. Проте лише останній показник зберігав достовірність кореляції під час трьох спостережень (рис.5.6, 5.7 та 5.8).

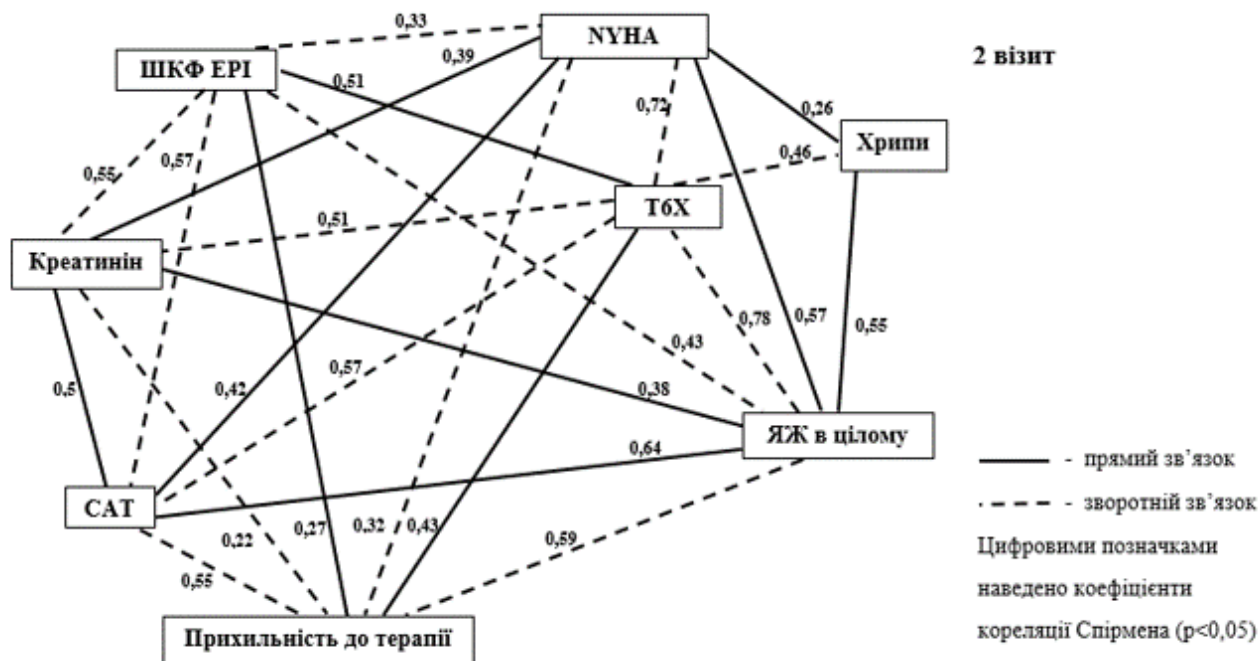


Рисунок 5.7. Кореляційна плеяда 2 візиту: ЯЖ, прихильність до призначеної терапії та показники, що з ними пов'язані

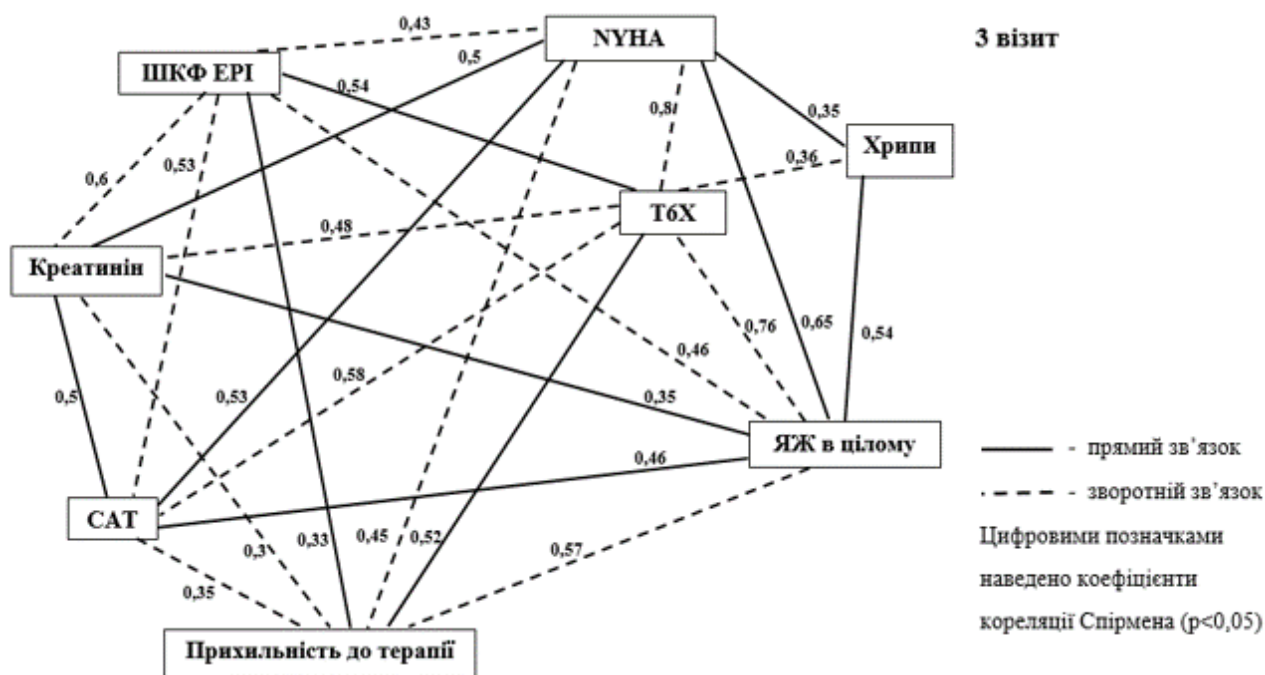


Рисунок 5.8. Кореляційна плеяда 3 візиту: ЯЖ, прихильність до призначеної терапії та показники, що з ними пов'язані

Більша кількість балів за показником ЯЖ під час усіх візитів була прямо пов'язана з наявністю хрипів при аускультатії, вищим ФК за NYHA, вищим

рівнем САТ, та обернено – Т6Х, рівнем ШКФ та прихильністю до призначеної терапії (рис.5.6, 5.7 та 5.8).

5.4. Фактори, що обумовлюють вплив прихильності до лікування на ЯЖ

Тестування щодо наявності медіаторного ефекту між змінними «прихильність до лікування» та «ЯЖ» проводили для усіх показників, що мали достовірні кореляційні зв'язки з означеними змінними на попередньому етапі.

Результати лінійного регресійного аналізу, що доводять наявність медіаторного ефекту САТ між прихильністю до лікування та ЯЖ наведено у табл. 5.6, 5.7, 5.8. Залишки для усіх регресійних моделей мали нормальний розподіл (за результатами аналізу гістограм залишків та графіків залишків) та не залежали від передбаченого показника (за діаграмами розсіювання). Між САТ та рівнем прихильності під час усіх візитів була відсутня колінеарність.

Таблиця 5.6

Вплив прихильності до лікування на рівень САТ за даними трьох візитів (простий лінійний регресійний аналіз)

Візит	β (SE)	p	R²	F (1,91)
1	-5,56 (1,55)	<0,0001	0,12	12,92
2	-7,36 (1,23)	<0,0001	0,28	35,89
3	-4,11 (1,14)	<0,0001	0,13	13,08

Примітки. Для усіх коефіцієнт регресії $p < 0,05$. F – критерій Фішера з $p < 0,001$.

За результатами тестування виявлено достовірний зворотній вплив прихильності до терапії на рівень САТ (табл. 5.6.) та ЯЖ в цілому за МОЯЖСН (табл. 5.7), тобто при збільшенні прихильності до лікування рівень САТ та кількість балів за показником ЯЖ зменшується.

**Вплив прихильності до лікування на ЯЖ за даними трьох візитів
(простий лінійний регресійний аналіз)**

Візит	β (SE)	p	R ²	F (1,91)
1	-11,57 (2,25)	<0,0001	0,23	26,37
2	-11,97 (1,77)	<0,0001	0,34	45,83
3	-12,66 (2,0)	<0,0001	0,31	39,98

Примітки. Для усіх коефіцієнт регресії $p < 0,05$. F – критерій Фішера з $p < 0,001$.

Прихильність до лікування пояснювала 23, 34 та 31% дисперсії ЯЖ під час 1, 2 та 3 візитів відповідно (табл.5.8).

**Вплив прихильності до лікування та САТ на ЯЖ за даними трьох візитів
(множинний лінійний регресійний аналіз)**

Візит	β_1 (SE)	β_2 (SE)	R ²	F (df)
1	-8,95 (2,29)	0,47 (0,15)	0,31	19,82 (2,90)
2	-7,01 (1,86)	0,67 (0,13)	0,48	41,65 (2,90)
3	-10,2 (2,03)	0,6 (0,18)	0,39	28,18 (2,90)

Примітки. β_1 – коефіцієнт регресії для прихильності до лікування, β_2 – коефіцієнт регресії для САТ на відповідному візиті. Для усіх коефіцієнт регресії $p < 0,05$. F – критерій Фішера з $p < 0,001$

При одночасному введенні у моделі лінійної регресії для кожного з візитів показників «САТ» та «прихильність до лікування» рівень впливу останнього зменшувався (табл. 5.8). Це доводить те, що рівень САТ виступає у якості медіатора між ЯЖ та прихильністю до терапії під час усіх трьох етапів спостереження [209].

Резюме за розділом 5

Групи неприхильних та недостатньо прихильних до терапії пацієнтів були співставні за віком, статтю, статусом паління, тривалістю АГ, індексом коморбідності Чарлсона, ФВ, ІММ ЛШ, проте середній рівень САТ, ДАТ, показника ШОКС, ФК за NYHA, ЧСС та частка хворих, у яких вислуховувалися хрипи у легенях, були значуще нижчими у групі більш прихильних до терапії пацієнтів. Спостерігався нижчий рівень ШКФ та більша частка хворих з ШКФ менше за 60 мл/хв/1,73 м² у групі неприхильних до лікування. Різниця між показниками, за якими було виявлено достовірні розбіжності між групами під час госпіталізації, зберігалась під час спостереження у динаміці під час амбулаторних візитів через 6 та 12 місяців.

ЯЖ в цілому під час першого візиту (госпіталізація) була значуще гіршою в кожній з досліджуваних груп у порівнянні з наступними амбулаторними візитами. При порівнянні результатів, отриманих під час амбулаторних візитів (через 6 та 12 місяців), було виявлено достовірну різницю для групи недостатньо прихильних до лікування ($p=0,03$) та її відсутність - для групи неприхильних ($p=0,63$). Середні показники ЯЖ в цілому групи неприхильних та недостатньо прихильних до терапії пацієнтів статистично значуще відрізнялись під час усіх трьох візитів ($p<0,01$).

Під час усіх етапів спостереження група неприхильних до лікування мала більшу кількість хворих з вищим показником ЯЖ за МОЯЖСН у пацієнтів обох підгруп, що розподілені за рівнем ШКФ. При подальшому порівнянні групи неприхильних до лікування кількість пацієнтів з вищою кількістю балів була значуще більшою підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Статистично достовірною різницею показника ЯЖ під час усіх візитів зберігалася між неприхильними та недостатньо прихильними пацієнтами в незалежності від попадання у групу з ШКФ \geq та <60 мл/хв/1,73 м².

Достовірною різницею у показнику ЯЖ було виявлено між госпітальним та наступними амбулаторними візитами у пацієнтів з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² в

незалежності від прихильності до лікування; при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² – тільки у групі неприхильних до лікування.

Зворотній зв'язок середньої сили було виявлено між прихильністю до лікування та ЯЖ під час усіх трьох візитів.

Виявлено прямий сильний зв'язок між ЯЖ за МОЯЖСН і наявністю хрипів при аускультатії легень, ШОКС, ФК за NYHA, та зворотній сильний зв'язок – з дистанцією, що пройдено під час Т6Х, під час госпітального етапу. Під час наступних амбулаторних етапів сила зв'язку з цими показниками зменшувалася до середньої (окрім дистанції, що пройдено під час Т6Х, під час 2 візиту) при збереженні направленості зв'язку.

Тестування щодо наявності медіаторного ефекту між прихильністю до лікування та ЯЖ проводили для усіх показників, що було знайдено під час кореляційного аналізу. При аналізі даних кожного з трьох спостережень було виявлено, що рівень САТ виступає у якості медіатора між прихильністю до лікування та ЯЖ.

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [222], [223], [224].

РОЗДІЛ 6

ПРЕДИКТОРИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ У ХВОРИХ З ХСН НА ФОНІ АГ ТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК

Незважаючи на численні досягнення, які зроблено останніми десятиліттями в області діагностики та терапії ХСН [75, 104], витрати на лікування цього стану залишаються значними [1], а прогноз – невтішним [225]. Зростання видатків та погіршення прогнозу тісно асоційоване з госпіталізацією хворого [1, 11, 44, 53, 55, 56, 64, 108, 225], що ще більше посилюється при наявності ХХН [39, 45, 55, 68]. Враховуючи, що ХСН відноситься до ЗПАЛ [53, 54], кількість випадків направлення до стаціонару можна знизити. Шляхом до цього є виявлення хворих зі значним ризиком госпіталізацій з метою перегляду терапії та більш ретельного моніторингу [46, 56, 69–72]. Одним із способів, що можуть у цьому допомогти, є пошук предикторів, аналіз яких є простим у рутинній клінічній практиці, з подальшою оцінкою їх впливу на ризик госпіталізації з приводу ХСН [69, 72–74].

6.1. Порівняльний аналіз когорт госпіталізованих та негоспіталізованих хворих

За час 6-місячного спостереження 21 з 93 хворих був госпіталізований з приводу ХСН (23% (95% ДІ 15 – 32%)). В обох групах переважали жінки з більшою їх часткою серед госпіталізованих (71% (15/21) проти 60% (43/72)), але різниця не була статистично значущою ($p=0,47$). Вік хворих, що потребували стаціонарного лікування, не відрізнявся від тих, хто не потребував (64 [62; 67] проти 67 [63; 69] років, $p>0,05$).

Виявлено статистично значущу різницю за тривалістю АГ, роки, – 10 [8; 11] і 8 [7; 10] ($p=0,02$) та показником рівню САТ, мм.рт.ст., – 149 [143; 152] і 142 [137; 148] ($p<0,01$) у госпіталізованих та негоспіталізованих відповідно. При оцінці кореляції показника госпіталізації знайдено прямий зв'язок

середньої сили з рівнем САТ ($r_s=0,31$ (95% ДІ 0,11 – 0,48), $p<0,05$) та прямий слабкий зв'язок з тривалістю АГ ($r_s=0,24$ (95% ДІ 0,04 – 0,42), $p<0,05$).

Групи статистично не різнилися за рівнем ДАТ, мм.рт.ст., – 80 [79; 89] та 81 [74; 86] ($p=0,29$) та ЧСС, уд/хв, 75 [70; 85] та 73 [68; 79] ($p=0,07$) у тих, хто потребував і не потребував стаціонарного лікування відповідно. Достовірна кореляція показника госпіталізації з ЧСС та ДАТ була відсутня ($p>0,05$).

При клінічній оцінці у госпіталізованих частіше виявляли хрипи у легенях (67% (14/21) проти 14% (10/72), $p<0,01$), вищий ФК за NYHA (для I ФК – 0% проти 44% (32/72), для II ФК – 95% (20/21) проти 53% (38/72), $p<0,01$), а при Т6Х вони проходили у середньому меншу дистанцію у метрах (287 [282; 311] проти 364 [309; 404], $p<0,01$). При подальшому аналізі показника госпіталізації було виявлено наявність асоціативного відносно сильного зв'язку з попередніми проявами лівошлуночкової недостатності (хрипи у легенях) ($\phi=0,5$), прямий зв'язок середньої сили з ФК за NYHA ($r_s=0,38$ (95% ДІ 0,19 – 0,54), $p<0,05$) та зворотній зв'язок середньої сили з дистанцією, що пройдено під час Т6Х ($r_s=-0,4$ (95% ДІ -0,56 – -0,21), $p<0,05$).

При проведенні анкетування, госпіталізовані пацієнти мали вищий показник ЯЖ у балах (вищий показник – гірша ЯЖ за МОЯЖСН) – 49 [44; 57] проти 40 [30; 47] при $p<0,01$, та гірший рівень прихильності до лікування (2 бали обрали 91% (19/21) проти 43% (31/72), $p<0,01$). У групі госпіталізованих частка хворих, що відповідала децинтилям з вищим балом ЯЖ (41 – 50 балів (48%, 10/21) та 51 – 60 балів (38%, 8/21)), була більшою, ніж частка тих, хто відповідав дицинтилям з нижчими балами (20 – 30 балів (5%, 1/21) та 31 – 40 балів (10% (2/21))). Розподіл хворих групи негоспіталізованих була наступним: 20 – 30 балів – 31% (22/72), 31 – 40 балів – 25% (18/72), 41 – 50 балів – 29% (21/72), 51 – 60 балів – 29% (21/72) ($p<0,001$ при порівнянні з групою госпіталізованих). Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок середньої сили між госпіталізацією і ЯЖ у балах ($r_s=0,38$ (95% ДІ 0,19 – 0,54), $p<0,05$) та зворотній зв'язок середньої сили між госпіталізацією та показником прихильності ($r_s=-0,4$ (95% ДІ -0,56 – -0,21), $p<0,05$).

При оцінці розподілу коморбідних станів серед госпіталізованих було виявлено значуще більшу кількість пацієнтів з ФП (38% (8/21) проти 6% (4/72), $p < 0,01$) та захворюваннями КСА, що потребували прийому НПЗЗ (52% (11/21) проти 25% (18/72), $p < 0,01$). При оцінці сили асоціації означених станів з фактом госпіталізації було виявлено відносно сильний зв'язок з наявністю ФП ($\phi = 0,41$) та середній зв'язок з наявністю захворювання КСА ($\phi = 0,25$).

Розподіл балів за індексом коморбідності Чарлсона був наступним (перший показник наведено для групи негоспіталізованих, другий – для госпіталізованих): 6 балів набрали 57% (41/72) та 33% (7/21) пацієнтів, 7 балів – 36% (26/72) та 57% (12/21), 8 балів – 7% (5/72) та 10% (2/21). Проте різниця розподілу балів між групами не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Кількість набраних балів за ШОКС була більшою у групі госпіталізованих (4 [4; 5] проти 3 [2; 4] ($p < 0,001$)). Розподіл балів в залежності від госпіталізації наведено на рис. 6.1. Був виявлений прямий зв'язок середньої сили між кількістю балів та госпіталізацією хворого ($r_s = 0,45$ (95% ДІ 0,27 – 0,6), $p < 0,05$).

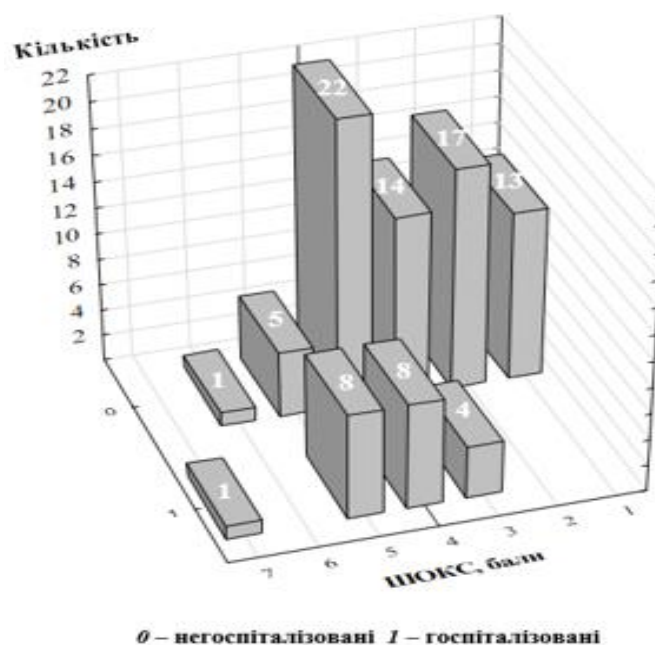


Рисунок 6.1. Розподіл набраних за ШОКС балів у госпіталізованих та негоспіталізованих хворих

Групи значуще відрізнялися за рівнем креатиніну, мкмоль/л (88 [86; 95] проти 83 [79; 89], $p=0,02$) та ШКФ, мл/хв/1,73 м² (59,8 [56; 70,2] проти 69,9 [64,2; 79,7], $p<0,01$) у тих, хто потребував і не потребував стаціонарного лікування відповідно. Оцінка кореляції показника госпіталізації виявила слабкий зв'язок з рівнем креатиніну ($r_s=0,25$ (95% ДІ 0,05 – 0,43), $p<0,05$) та слабкий зворотній – з рівнем ШКФ ($r_s=-0,29$ (95% ДІ -0,47 – -0,09), $p<0,05$).

Кількість пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² у групі госпіталізованих у порівнянні з групою негоспіталізованих була більшою – 61,8% (13/21) проти 19,4% (14/72), $p<0,001$ (рис. 6.2) Між даними показниками було виявлено асоціацію середньої сили ($\phi=0,39$).

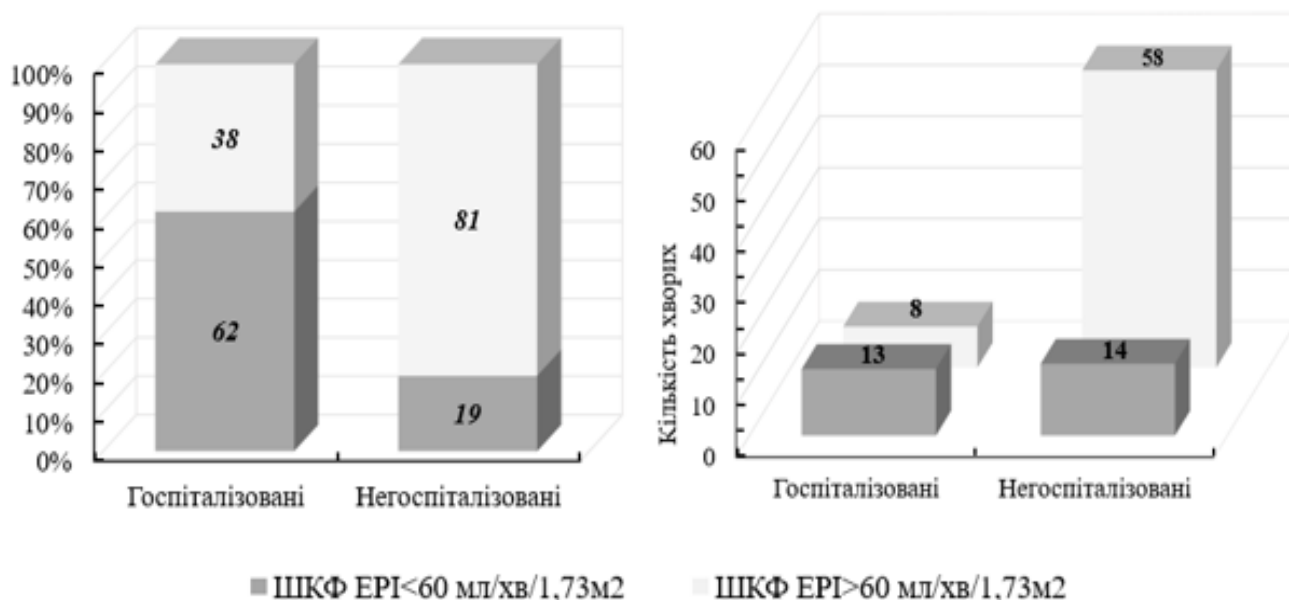


Рисунок 6.2. Структура та розподіл хворих по рівню ШКФ в залежності від факту госпіталізації

6.2. Характеристики хворих, які пов'язані з госпіталізацією протягом наступних 6 місяців

Для подальшого дослідження, а також можливості контролю показників методом логістичного регресійного аналізу, неперервні змінні ЯЖ, ШКФ, САТ, ШОКС та Т6Х були перекодовані у дихотомічні (ЯЖ_{кат}, ШКФ_{кат}, САТ_{кат}, ШОКС_{кат}, Т6Х відповідно) за допомогою ROC-аналізу (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Результати ROC-аналізу неперервних змінних ЯЖ, ШКФ, САТ, Т6Х

Показник	Точка відсікання	J	AUC 95% ДІ	Se	Sp	p
ЯЖ	>41 балів	0,44	0,76 (0,66-0,85)	85,71	58,33	<0,01
ШКФ	≤59,9 мл/хв/1,73 м ²	0,43	0,7 (0,6-0,8)	61,9	80,56	<0,01
САТ	>142 мм.рт.ст.	0,30	0,71 (0,61-0,8)	76,19	54,17	<0,01
Т6Х	≤311 м	0,53	0,78 (0,68-0,86)	80,95	72,22	<0,01
ШОКС	>3	0,42	0,8 (0,7-0,88)	80,95	61,11	<0,01

За результатами розрахунків (табл. 6.1) найбільшу чутливість обраної точки мав показник ЯЖ, найменшу – ШКФ, який, у той же час, мав найвищу специфічність. Найкращу комбінацію чутливості та специфічності мала точка відсікання для Т6Х. Усі отримані результати (табл. 6.1) мають добру прогностичну здатність.

Таблиця 6.2

Розподіл ЯЖ_{кат}, ШКФ_{кат}, САТ_{кат}, Т6Х_{кат} та змінної «взаємодія» у групах госпіталізованих та негоспіталізованих хворих

Показник		Усі (n=93)	Негоспіталі- зовані (n=72)	Госпіталізовані (n=21)	p
1	2	3	4	5	6
ЯЖ > 41 балів	0	45 (48,4)	42 (58,3)	3 (14,3)	<0,05 [#]
	1	48 (51,6)	30 (41,7)	18 (85,7)	
ШКФ ≤59,9 мл/хв/1,73 м ²	0	66 (71)	58 (80,6)	8 (38,1)	<0,001*
	1	27 (29)	14 (19,4)	13 (61,9)	
САТ >142 мм.рт.ст.	0	44 (47,3)	39 (54,2)	5 (23,8)	0,028*
	1	49 (52,7)	33 (45,8)	16 (76,2)	
Т6Х ≤ 311 м	0	56 (60,2)	52 (72,2)	4 (19,1)	<0,05 [#]
	1	37 (39,8)	20 (27,8)	17 (80,9)	

1	2	3	4	5	6
Прихильність (ні – «0»)	0	50 (53,8)	31 (43,1)	19 (90,5)	<0,01 [#]
	1	43 (46,2)	41 (56,9)	2 (9,5)	
Змінна «взаємодія»	0	72 (77,4)	62 (86,1)	10 (47,6)	<0,001*
	1	21 (22,6)	10 (13,9)	11 (52,4)	
ШОКС > 3 балів	0	48 (51,6)	44 (61)	4 (19)	<0,001 [#]
	1	45 (48,4)	28 (39)	17 (81)	

Примітки. Достовірність відмінностей між групами за критерієм: * - χ^2 з поправкою Йейтса, [#] – Фішера. Дані наведено у вигляді n (%). «0» – значення фактора, що не пов'язано з госпіталізацією, «1» – значення фактора, що пов'язано з госпіталізацією.

Когорти госпіталізованих та негоспіталізованих хворих значуще різнилися за усіма показниками (табл. 6.2). У аналіз додатково було включено змінну «взаємодія», яка набувала значення «1» при наявності ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² у неприхильного до лікування хворого.

При оцінці сили асоціації між змінними, що наведено у табл. 6.2, та показником госпіталізації виявлено зв'язок середньої сили з ЯЖ_{кат} ($\phi=0,37$), ШКФ_{кат} ($\phi=0,39$), ШОКС_{кат} ($\phi=0,35$), прихильністю до лікування ($\phi=0,4$), змінною «взаємодія» ($\phi=0,39$), слабкої сили з САТ_{кат} ($\phi=0,25$) та відносно сильний зв'язок з Т6Х_{кат} ($\phi=0,45$).

6.3. Предиктори госпіталізації амбулаторних хворих з ХСН на фоні АГ та порушення функції нирок протягом наступних 6 місяців

Клінічні характеристики та лабораторні показники, за якими було виявлено відмінності між госпіталізованими та негоспіталізованими пацієнтами, а також категорійні змінні – ЯЖ_{кат}, ШКФ_{кат}, САТ_{кат}, Т6Х_{кат}, та змінну «взаємодія» було включено в уніваріантний логістичний аналіз. Дані щодо предикторної можливості змінних, які отримані у уніваріантному

логістичному аналізу, разом з оцінкою якості рівнянь та їх прогностичною здатністю представлені у табл. 6.3 (неперервні змінні) та табл. 6.4 (категорійні змінні).

Таблиця 6.3

**Клінічні та лабораторні предиктори госпіталізації
(уніваріантний аналіз, неперервні змінні)**

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда (p)	χ^2 (p)	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)
САТ, мм.рт.ст.	0,11 (0,04)	7,9 (<0,01)	8,88 (<0,01)	1,12 (1,04-1,21)	0,71 (0,61-0,8)
Тривалість АГ, роки	0,24 (0,11)	4,94 (0,026)	5,1 (0,025)	1,27 (1,02-1,6)	0,67 (0,56-0,76)
ЯЖ, бали	0,12 (0,03)	11,8 (<0,01)	15,2 (<0,01)	1,1 (1,05-1,18)	0,76 (0,66-0,85)
Креатинін, мкмоль/л	0,08 (0,03)	6,3 (0,01)	6,9 (<0,01)	1,08 (1,02-1,15)	0,67 (0,57-0,76)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	-0,07 (0,03)	6,6 (0,01)	7,8 (<0,01)	0,94 (0,89-0,99)	0,7 (0,6-0,8)
Дистанція Т6Х, м	-0,02 (<0,01)	10,23 (<0,01)	13,4 (<0,01)	0,98 (0,97-0,99)	0,78 (0,68-0,86)
ШОКС, бали	1,08 (0,3)	13,27 (<0,01)	21,24 (<0,01)	2,93 (1,63-5,27)	0,8 (0,7-0,88)

Найбільший вплив серед неперервних змінних на шанс бути госпіталізованим мала тривалість АГ в роках, проте у той же час цей показник мав найширший ДІ та середню прогностичну здатність за даними AUC. Показник дистанції, що пройдено під час Т6Х, був зворотно пов'язаний з показником госпіталізації, і мав найкращу прогностичну здатність за даними AUC з наведених у табл. 6.3 показників, проте його ДІ наближається до «1», що ставить під сумнів наявність істотного впливу збільшення пройденої дистанції

на 1 метр на показник госпіталізації та є незручним для використання. Теж саме можна сказати про показники САТ, мм.рт.ст., ШКФ, мл/хв/1,73 м², та ЯЖ, бали, які попри високі показники AUC (0,71, 0,7, 0,76 відповідно), мають ДІ для ВШ, що наближається до «1».

За даними простого логістичного аналізу, віднесення хворого до групи, що закодовано як «1» після проведення ROC аналізу, значуще збільшувало шанс бути госпіталізованим для усіх показників, що наведено у табл. 6.4.

З означених змінних найбільший вплив на шанс госпіталізації мали показники, що пов'язані з контролем перебігу ХСН (наявність хрипів, ФК за НУНА, дистанція Т6Х_{кат}), а прогностична здатність кожного з них за даними AUC є доброю. Зрозумілим є добра прогностична здатність показника ЯЖ_{кат}, який у тому числі пов'язаний з наявністю симптомів, які виникають через недостатній контроль ХСН (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Клінічні та лабораторні предиктори госпіталізації (уніваріантний аналіз, категорійні змінні)

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда (p)	χ^2 (p)	ВШ (95% ДІ)	AUC (95% ДІ)
1	2	3	4	5	6
САТ _{кат}	1,33 (0,56)	5,56 (0,02)	6,29 (0,01)	3,78 (1,25 – 11,43)	0,65 (0,55 – 0,75)
ЯЖ _{кат}	2,13 (0,67)	10,15 (<0,01)	13,8 (<0,01)	8,4 (2,27 – 31,1)	0,72 (0,62 – 0,81)
Дистанція Т6Х _{кат}	2,4 (0,6)	15,27 (<0,01)	19,5 (<0,01)	11,1 (3,3 – 36,88)	0,77 (0,67 – 0,85)
Наявність хрипів	2,52 (0,58)	19,18 (<0,01)	21,45 (<0,01)	12,4 (4,02 – 38,26)	0,76 (0,67 – 0,85)
ФК за НУНА	2,83 (1,05)	7,24 (<0,01)	14,77 (<0,01)	16,9 (2,15 – 132,9)	0,71 (0,6 – 0,8)

1	2	3	4	5	6
Прихильність до лікування	-2,53 (0,78)	10,51 (<0,01)	16,77 (<0,01)	0,08 (0,02 – 0,37)	0,74 (0,64 – 0,82)
ШОКС _{кат}	1,9 (0,61)	9,82 (<0,01)	12,15 (<0,01)	6,68 (2,0 – 22,26)	0,71 (0,61 – 0,8)
ШКФ _{кат}	1,91 (0,54)	12,51 (<0,01)	13,21 (<0,01)	6,73 (2,34 – 19,35)	0,72 (0,61 – 0,80)
Взаємодія	1,92 (0,56)	12,01 (<0,01)	12,27 (<0,01)	6,82 (2,3 – 20,21)	0,69 (0,59 – 0,78)

Прихильність до лікування на відміну від інших наведених у табл. 6.4 показників мала «протективний» вплив: шанс мати госпіталізацію протягом наступних 6 місяців у неприхильних до лікування пацієнтів був у 12,5 разів більшим, ніж у недостатньо прихильних; прогностична здатність показника за даними АUC є доброю.

Віднесення хворого до групи з ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² збільшувало шанс пацієнта бути госпіталізованим максимально у 19,35 разів (за верхнім коридором ДІ) при середньому рівні збільшення на 573% у порівнянні з хворими, у яких ШКФ перевищувало зазначений показник (табл. 6.4). За додаткового впливу фактору неприхильності до терапії, шанс бути госпіталізованим додатково збільшувався на 9% (за результатом аналізу змінної «взаємодія»).

При подальшому аналізі було виявлено переважання неприхильних хворих, а також зі зниженою функцією нирок у групі госпіталізованих пацієнтів (рис. 6.3).

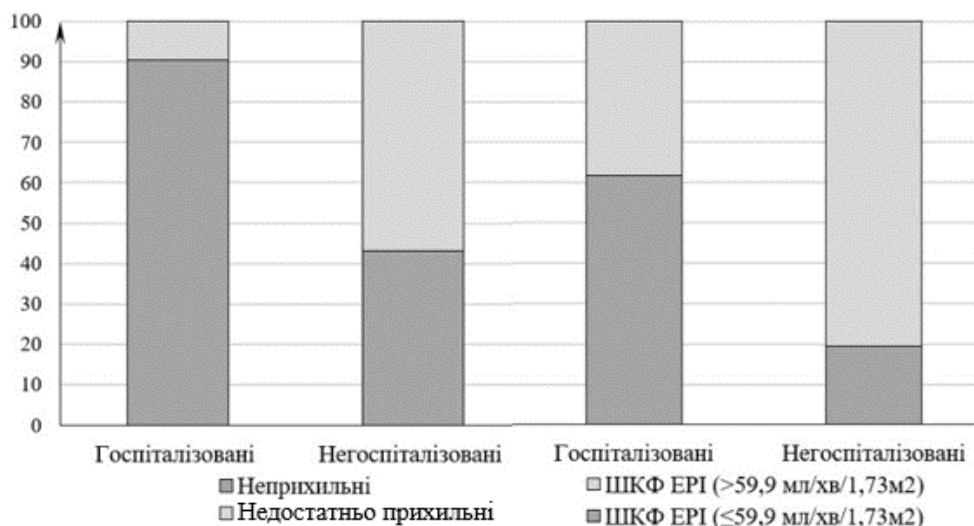


Рисунок 6.3. Структура когорт госпіталізованих та негоспіталізованих хворих за рівнем прихильності та ШКФ_{кат}

Враховуючи, що рівень прихильності до лікування та належність до групи з ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² можуть мати вплив на вірогідність госпіталізації, і, в той же час, розподілені між групами не однаково (рис.6.3), було перевірено: чи зберігають свій достовірний вплив змінні, що наведено у табл. 6.3 та 6.4, після контролю за допомогою логістичного аналізу показників прихильності до лікування та ШКФ_{кат} (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Клінічні та лабораторні предиктори госпіталізації
(множинний логістичний аналіз)**

Предиктор	ВШ ¹ (95% ДІ)	p*	ВШ ² (95% ДІ)	p*	ВШ ³ (95% ДІ)	p*
1	2	3	4	5	6	7
САТ, мм.рт.ст.	1,05 (0,96 – 1,2)	0,01	1,07 (1,36 – 14,44)	0,16	1 (0,9 – 1,1)	0,98
САТ _{кат}	1,36 (0,37 – 4,94)	0,64	1,82 (0,51 – 6,5)	0,36	0,63 (0,14 – 2,8)	0,55
Тривалість АГ, роки	1,21 (0,96 – 1,51)	<0,01	1,04 (0,8 – 1,35)	0,76	1,03 (0,79 – 1,36)	0,82

1	2	3	4	5	6	7
ЯЖ, бали	1,08 (1,01 – 1,16)	0,04	1,08 (1,02 – 1,16)	0,02	1,05 (0,98 – 1,13)	0,19
ЯЖ _{кат}	3,36 (0,76 – 14,78)	0,11	4,84 (1,18 – 19,97)	0,03	1,72 (0,33 – 9,02)	0,52
Дистанція Т6Х, м	0,99 (0,98 – 0,999)	<0,03	0,99 (0,98 – 1,0)	0,06	0,99 (0,98 – 1,01)	0,27
Дистанція Т6Х _{кат}	6,81 (1,9 – 24,13)	<0,01	6,89 (1,81 – 26,24)	<0,01	4,62 (1,16-18,39)	0,03
Наявність хрипів	8,07 (2,45 – 26,54)	<0,01	11,65 (3,41 – 39,68)	<0,01	9,52 (2,6 – 34,85)	<0, 01
ФК за НУНА	12,32 (1,5 – 101)	0,02	11,02 (1,35 – 90,1)	0,03	9,1 (1,1 – 7,38)	0,04

Примітки. * – рівень значимості для статистики Вальда для відповідного коефіцієнту у логістичному рівнянні. ВШ¹ – скориговане на прихильність. ВШ² – скориговане на ШКФ. ВШ³ – скориговане на прихильність та ШКФ.

Показники САТ та тривалість АГ, які були достовірними предикторами в уніваріантному аналізі, після забезпечення рівномірного розподілу показників прихильності та ШКФ_{кат} втрачали у нашому дослідженні статистично достовірний вплив на вірогідність стаціонарного лікування (табл. 6.5).

Показник ЯЖ – як неперервна змінна – залишався достовірним предиктором госпіталізацій лише при контролі окремо або прихильності, або рівню ШКФ, проте втрачав вплив при одночасному контролі зазначених

коваріат (95% ДІ 0,98 – 1,13). $ЯЖ_{кат}$ мала вплив на госпіталізацію при введенні в логістичне рівняння показника ШКФ (95% ДІ 1,18 – 19,97), але введення разом з прихильністю, а також з прихильністю та $ШКФ_{кат}$ одночасно виводило цей предиктор з кола достовірних ознак (табл. 6.5).

Дистанція Т6Х, виміряна у метрах, а також як змінна, що отримано з використанням точки відсікання, при контролі прихильності продовжувала значуще впливати на рівень госпіталізації. Але при контролі $ШКФ_{кат}$, а також одночасному контролі $ШКФ_{кат}$ та прихильності, лише $Т6Х_{кат}$ залишалася достовірним предиктором стаціонарного лікування у наступні 6 місяців, проте рівень впливу зменшувався (табл. 6.5).

З означених у таблиці 6.5 змінних лише ФК за НУНА та наявність хрипів у легенях були предикторами госпіталізації, тобто їх вплив залишався статистично достовірним навіть після забезпечення рівномірності розподілу показників прихильності та $ШКФ_{кат}$ за допомогою логістичного аналізу.

6.4. Модель прогнозування ймовірності госпіталізації хворих з ХСН на фоні АГ та порушення функції нирок протягом 6 місяців

Наступним кроком дослідження було побудова моделі передбачення госпіталізації з приводу ХСН з включенням показників, які є простими для визначення у рутинній амбулаторній практиці.

Для цього усі показники, що виявили свій достовірний вплив в уніваріантному логістичному регресійному аналізі (наведено у табл. 6.3 та табл. 6.4) було використано для покрокового включення у множинний логістичний аналіз.

При побудові моделі було використано лише випадки з повним набором даних, жоден з результатів не було класифіковано як «викид», а кількість спостережень на один предиктор перевищувала 10.

Параметри отриманої моделі наведено у табл. 6.6.

**Параметри множинної логістичної регресійної моделі передбачення
вірогідності госпіталізації**

Предиктор	β (SE)	Статистика Вальда	Досягнутий рівень p	ВШ (95% ДІ)
Константа	-4,65 (1,47)	9,98	0,0016	-
Прихильність до лікування	-2,18 (0,99)	4,82	0,028	0,11 (0,02 – 0,81)
Хрипи у легенях	2,43 (0,74)	10,72	0,0011	11,35 (2,6 – 49,57)
ШКФ ($\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м ²)	1,6 (0,72)	4,9	0,027	4,95 (1,18 – 20,78)
NYHA, II ФК	2,7 (1,27)	4,53	0,033	14,9 (1,95 – 185,84)

Результуючою формулою отриманої моделі є:

$$p = \exp(-4,65 - 2,18X_1 + 2,43X_2 + 1,6X_3 + 2,7X_4) / (1 + \exp(-4,65 - 2,18X_1 + 2,43X_2 + 1,6X_3 + 2,7X_4)) \quad (6.1)$$

де p – вірогідність госпіталізації;

-4,65 – вільний член;

x_1 – бінарний показник прихильності до лікування;

x_2 – наявність хрипів у легенях;

x_3 – бінарний показник ШКФ;

x_4 – NYHA, II ФК.

Між показниками, що увійшли у рівняння була відсутня колінеарність (табл. 6.7).

Кореляційна матриця показників, що увійшли у результуюче рівняння

Показник	Хрипи у легенях	Прихильність до лікування	ШКФ ЕРІ ($\leq 59,9$ мл/хв/ $1,73$ м ²)
Прихильність до лікування	-0,24	–	–
ШКФ ($\leq 59,9$ мл/хв/ $1,73$ м ²)	0,36	-0,19	–
НУНА, П ФК	0,27	-0,15	0,14

Значення показника Хосмера-Лемешова – 0,65 ($p=0,96$) вказує на відповідність між даними та отриманою моделлю. Проте, зважаючи на невелику кількість спостережень, що використані у множинному логістичному аналізі (93 випадки), модель додатково була перевірена за допомогою методу максимальної правдоподібності. Отримані результати ($\chi^2=43,78$, $df=4$, $p<0,001$) підтверджують висновок, зроблений раніше: зазначене рівняння значуще узгоджується з вихідними даними.

При аналізі залишків, отриманих при тестуванні моделі, не було виявлено систематичного відхилення (рис. 6.4).

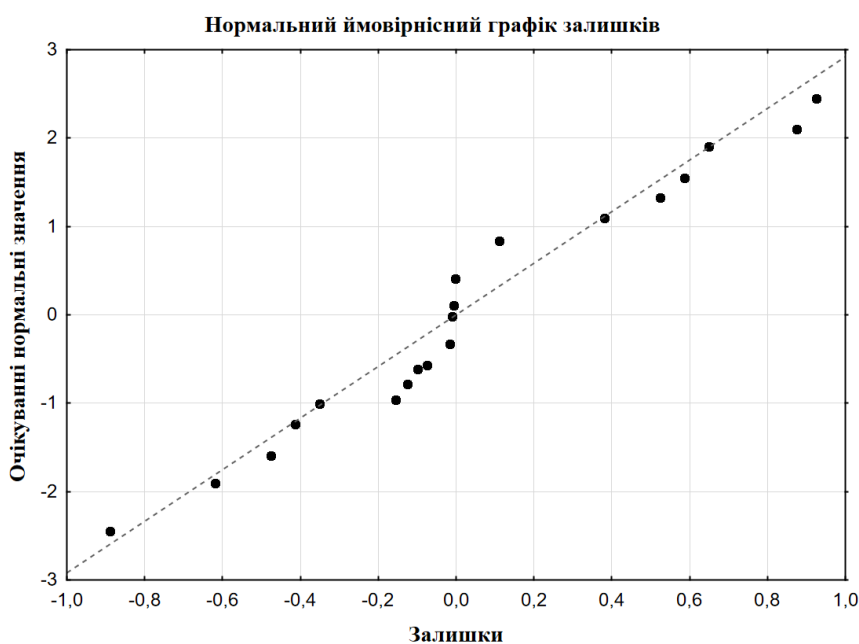


Рисунок 6.4. Розподіл залишків побудованої моделі

Відповідно до отриманого коефіцієнту зв'язку Д-Зомера частка збігу фактичної належності спостережень, що були використані для побудови моделі, до категорій «госпіталізованих» та «негоспіталізованих» та передбаченої за допомогою множинного логістичного рівняння становила 82% (95% ДІ 73 – 88%).

При оцінці AUC побудованої моделі дорівнювала 0,91 (95% ДІ 0,83 - 0,96), $p < 0,001$, що говорить про її відмінну прогностичну здатність. Порівняння за допомогою ROC-аналізу прогностичної здатності уніваріантних моделей предикторів, що увійшли до результуючої моделі, з множинною логістичною моделлю наведено на рис. 6.5. За даними графічного зображення видно, що площа під кривою створеної моделі перевищує площі під кривими для кожної зі змінних окремо.

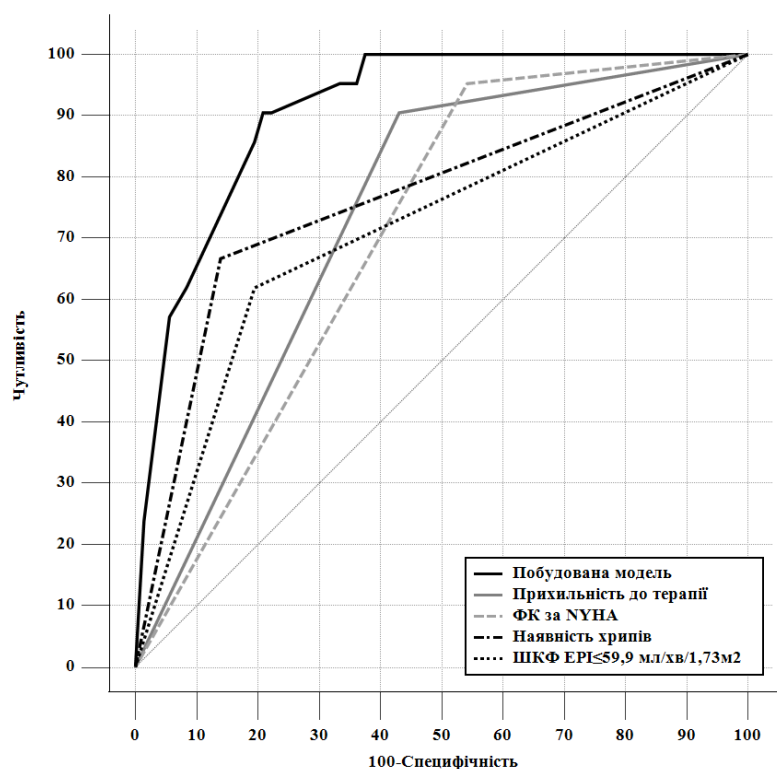


Рисунок 6.5. ROC-криві для прихильності до терапії, ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м², наявності хрипів, ФК за NYHA та створеної логістичної моделі

Графічний звіт про створену логістичну модель наведено на рис. 5.6.

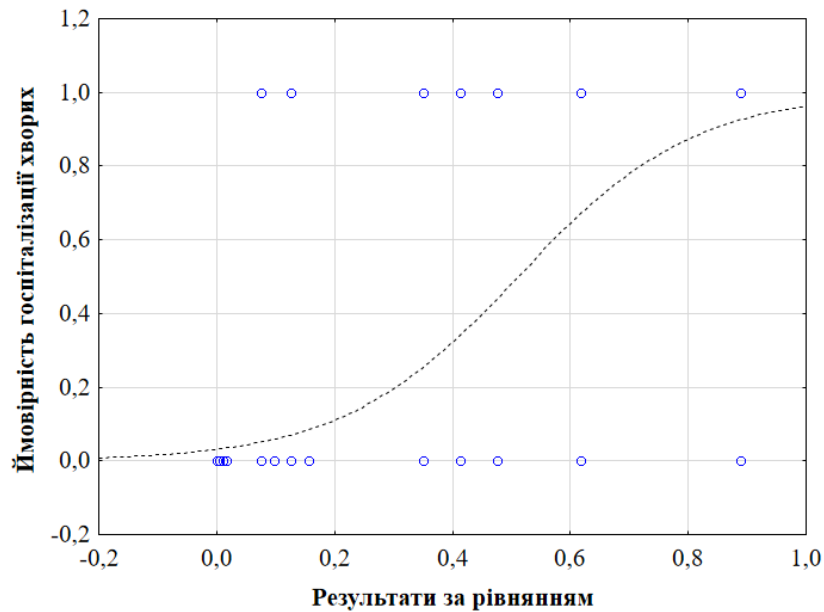


Рисунок 6.6. Залежність ймовірності госпіталізації хворих від обчисленого за логістичним рівнянням результату

За результатом створеної моделі оптимальним порогом відсікання за результатами ROC-аналізу з визначенням точки Йодена є показник $> 0,155$ ($J - 0,696$, $Se - 90,48\%$ (95% ДІ 69,6 – 98,8%), $Sp - 79,17\%$ (95% ДІ 68,0 – 87,8%)), який і використовується у якості класифікатора. Тобто при отриманні за побудованою логістичною моделлю результату, що перевищує 0,155, пацієнт має бути віднесений у групу з високою ймовірністю (група ризику) госпіталізації з приводу ХСН у наступні 6 місяців.

При внутрішній валідації за допомогою бутстреп при використанні у якості класифікатора « $>0,155$ » коефіцієнт зв'язку Д-Зомера варіював від 0,74 до 0,98. Це свідчить, що частка збігу фактичної належності спостережень, які було згенеровано за допомогою бутстреп у пакеті Statistica, до категорії «госпіталізованих» та «негоспіталізованих» та передбаченої за допомогою множинного логістичного рівняння становила від 74 до 98% з середнім показником 86% (95% ДІ 77 – 92%).

Для ілюстрації використання створеної логістичної моделі для прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих на амбулаторному етапі спостереження наводимо клінічні приклади.

Клінічний приклад № 1. Хвора С., 61 рік, скаржиться на слабкість. Підвищений тиск виявлено 9 років тому. При оцінці прихильності за шкалою Моріскі-Грін набрала 3 бали. Пацієнтка має ІІ ФК за НУНА. При об'єктивному обстеженні ЧД=15 д/хв, АТ=145/85 мм.рт.ст., ЧСС=84 уд/хв, при аускультатії легень – хрипи відсутні. Пастозність навколо гомілок. При біохімічному дослідженні крові рівень креатиніну – 93 мкмоль/л. Розрахований рівень ШКФ = 57,1 мл/хв/1,73 м². Результат хворої за логістичним рівнянням – 0,074, що майже вдвічі нижче точки відсікання. Ризик госпіталізації пацієнтки на момент обстеження незначний.

Клінічний приклад № 2. Хворий Д., 64 роки, який є недостатньо прихильним до лікування (3 бали за шкалою Моріскі-Грін). Він має ІІ ФК за НУНА. При об'єктивному обстеженні ЧД=18 д/хв, АТ=150/85 мм.рт.ст., ЧСС=89 уд/хв, набряки до ½ рівню гомілки, при аускультатії над легенями вислуховуються хрипи. При біохімічному дослідженні крові рівень креатиніну – 117 мкмоль/л. Розрахований рівень ШКФ = 56,4 мл/хв/1,73 м². Отриманий результат пацієнта за логістичним рівнянням – 0,48, що перевищує значення класифікатору. На момент обстеження хворий має бути віднесений у групу ризику госпіталізації протягом наступних 6 місяців. Це означає, що лікування пацієнта потребує корекції, а хворий потребує додаткових візитів та / або контактів по телефону.

Резюме за розділом 6

За час спостереження 21 з 93 хворих був госпіталізований з приводу ХСН (23% (95% ДІ 15 – 32%)). Гендерно-вікові характеристики були однаковими в обох групах. Група госпіталізованих пацієнтів мала більшу тривалість АГ (p=0,02), вищий рівень САТ (p<0,01). Рівень ДАТ та ЧСС

статистично не відрізнявся від групи негоспіталізованих ($p=0,29$ та $p=0,07$ відповідно).

При клінічній оцінці у групи хворих, що потребували стаціонарного лікування, частіше виявляли хрипи ($p<0,01$), вищий ФК за NYHA ($p<0,01$), коротшу дистанцію під час Т6Х ($p<0,01$), більшу кількість балів за ШОКС ($p<0,001$), а при анкетуванні – гірші показники ЯЖ ($p<0,01$) і прихильності до лікування ($p<0,01$), та більша частка хворих, що віднесені до вищих децинтилей за показником ЯЖ ($p<0,001$). З поміж коморбідних станів значуще більшою була частка хворих з ФП та захворюваннями КСА ($p<0,01$ для обох захворювань).

При оцінці функції нирок у групи госпіталізованих виявляли вищу концентрацію креатиніну ($p=0,02$), нижчий показник ШКФ ($p<0,01$), та більшу частку хворих з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² ($p<0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено наявність достовірних зв'язків з госпіталізацією хворого та тривалістю АГ, рівнем САТ, концентрацією креатиніну, рівнем ШКФ, кількістю хворих з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² та вислуховуванням хрипів над легенями, ШОКС, ФК за NYHA, дистанцією, що пройдено під час Т6Х, показником ЯЖ та прихильності до терапії, наявністю ФП та захворювання КСА, що потребували прийому НПЗЗ.

При переведенні безперервних змінних у дихотомічні за допомогою ROC-аналізу точками відсікання було визначено >41 балів для ЯЖ, >142 мм.рт.ст. для САТ, ≤ 311 м для Т6Х, $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² – для ШКФ. Усі показники показали добру прогностичну здатність за AUC та мали асоціативний зв'язок з госпіталізацією протягом наступних 6 місяців.

За даними уніваріантного логістичного аналізу з неперервних змінних збільшували шанс бути госпіталізованим – САТ (ВШ 1,12 (95% ДІ 1,04 – 1,21)), тривалість АГ (ВШ 1,27 (95% ДІ 1,02 – 1,6)), ЯЖ (ВШ 1,1 (95% ДІ 1,05 – 1,18)), концентрація креатиніну (ВШ 1,08 (95% ДІ 1,02 – 1,15)). ШКФ та дистанція, що пройдено під час Т6Х навпаки мала протекторний вплив щодо рівню

госпіталізації (ВШ 0,94 (95% ДІ 0,89 – 0,99) та ВШ 0,98 (95% ДІ 0,97 – 0,99) відповідно).

Серед категорійних показників збільшували ймовірність госпіталізації САТ (ВШ 3,78 (95% ДІ 1,25 – 11,43), ЯЖ_{кат} (ВШ 8,4 (95% ДІ 2,27 – 31,1), Т6Х_{кат} (ВШ 11,1 (95% ДІ 3,3 – 36,88), наявність хрипів (ВШ 12,4 (95% ДІ 4,02 – 38,26), ФК за NYHA (ВШ 16,9 (95% ДІ 2,15 – 132,9), ШКФ_{кат} (ВШ 6,73 (95% ДІ 2,34 – 19,35). Прихильність до лікування виявила захисний вплив (ВШ 0,08 (95% ДІ 0,02 – 0,37), тобто шанс мати госпіталізацію протягом наступних 6 місяців у неприхильних до лікування пацієнтів був у 12,5 разів більшим, ніж у недостатньо прихильних. За додаткового впливу фактору неприхильності до терапії, шанс бути госпіталізованим додатково збільшувався на 9% (за результатом аналізу змінної «взаємодія»).

При контролі розподілу показника прихильності предикторну здатність щодо ймовірності госпіталізації зберегли Т6Х_{кат} (ВШ 6,81 (95% ДІ 1,9 – 24,13)), наявність хрипів (ВШ 8,07 (95% ДІ 2,45 – 26,54)), ФК за NYHA (ВШ 12,32 (95% ДІ 1,5 – 101)), ЯЖ у балах (ВШ 1,08 (95% ДІ 1,01 – 1,16)), Т6Х у метрах (ВШ 0,99 (95% ДІ 0,98 – 0,999)). При корекції розподілу змінної ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² між групами здатність значуще передбачувати госпіталізацію зберігали ЯЖ у балах (ВШ 1,08 (95% ДІ 1,02 – 1,16)), ЯЖ_{кат} (ВШ 4,84 (95% ДІ 1,18 – 19,97)), Т6Х_{кат} (ВШ 6,89 (95% ДІ 1,81 – 26,24)), наявність хрипів (ВШ 11,65 (95% ДІ 3,41 – 39,68)), ФК за NYHA (ВШ 11,02 (95% ДІ 1,35 – 90,1)).

При одночасній корекції розподілу показника прихильності та ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² значуще передбачували шанс госпіталізації Т6Х_{кат} (ВШ 4,62 (95% ДІ 1,16 – 18,39)), наявність хрипів (ВШ 9,52 (95% ДІ 2,6 – 34,85)), ФК за NYHA (ВШ 9,1 (95% ДІ 1,1 – 77,38)).

Для передбачення ймовірності госпіталізації на основі предикторів, що можуть бути використані на амбулаторному етапі, було побудовано модель:
$$p = \exp(-4,65 - 2,18X_1 + 2,43X_2 + 1,6X_3 + 2,7X_4) / (1 + \exp(-4,65 - 2,18X_1 + 2,43X_2 + 1,6X_3 + 2,7X_4))$$

, де p – вірогідність госпіталізації, $-4,65$ – вільний член, x_1 – бінарний показник прихильності до лікування, x_2 – наявність хрипів у легенях, x_3 – бінарний

показник ШКФ, χ_4 – НУНА, II ФК. Між показниками моделі відсутня колінеарність, залишки за моделлю не мали систематичного відхилення. Модель добре узгоджується з вихідними даними (показник Хосмера-Лемешова – 0,65 ($p=0,96$), перевірка за методом максимальної правдоподібності – $\chi^2=43,78$, $df=4$, $p<0,001$). Частка збігу фактичної та передбаченої за допомогою моделі належності спостережень до категорій «госпіталізованих» та «негоспіталізованих» становила 82% (95% ДІ 73 – 88%).

За даними AUC (0,91 (95% ДІ 0,83 – 0,96), $p<0,001$) модель має відмінну прогностичну здатність та перевищує AUC для кожної зі змінних, що увійшли до рівняння, окремо. За результатом створеної моделі оптимальним порогом відсікання за результатами ROC-аналізу з визначенням точки Йодена є показник $> 0,155$ (J – 0,696, Se – 90,48% (95% ДІ 69,6 – 98,8), Sp - 79,17% (95% ДІ 68,0 – 87,8)), який і використовується у якості класифікатора. При внутрішній валідації за допомогою бутстреп у пакеті Statistica частка збігу складала від 74 до 98% з середнім показником 86% (95% ДІ 77 – 92%).

Матеріали даного розділу дослідження відображені у наступних публікаціях [226], [227], [228].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХСН є серйозною глобальною проблемою через значну та надалі зростаючу поширеність [1–11], вплив на клінічний стан і прогноз хворого [2, 10, 91, 97, 99, 101]. Це робить її для систем охорони здоров'я важким та дедалі зростаючим тягарем [49, 54, 53, 55, 56], і основне навантаження пов'язано з госпіталізацією [11, 44, 50, 55, 56, 108, 138].

Зважаючи на сталий тренд до зростання питомої ваги людей похилого віку [23], зокрема і в Україні [6, 23], надання медичної допомоги пацієнтам з ХСН не втратить своєї актуальності протягом найближчих років, адже більшість хворих з ХСН – це люди похилого віку [4, 5, 11, 19–21, 108]. З віком у пацієнта збільшується кількість захворювань [5, 59, 171, 172], серед яких АГ та порушена функція нирок є важливими для розгляду у контексті даного дослідження. АГ, яка є одним з лідерів серед патогенетичних факторів розвитку ХСН [13, 19, 21, 46, 109], з одного боку, є частим захворюванням у похилому віці [19–21], а з іншого – призводить до виникнення ХХН [17, 18], поширеність якої теж збільшується з віком [18, 45, 110, 115]. Наявність коморбідних станів на фоні похилого віку призводить до ускладнення контролю перебігу захворювання [31, 74, 107, 109, 131]. Результатом останнього може бути декомпенсація та збільшення ризику госпіталізації [37, 44, 66, 68, 100, 120], що ще більше погіршує прогноз і ЯЖ пацієнта [31, 34–42, 44, 61, 68, 100], та значно здорожує лікування [44, 45, 55].

Згідно з Консенсусом ЄТК при вивченні ХСН, госпіталізації є окремою кінцевою точкою що потребує дослідження [135]. Враховуючи, що ХСН відноситься до ЗПАЛ [53, 54], кількість випадків направлення до стаціонару можна знизити. За даними досліджень, більшість пацієнтів мають поступове наростання клінічних проявів захворювання перед його декомпенсацією [56, 70, 71]. І стратифікація хворих з виділенням групи з високою ймовірністю

госпіталізації з метою перегляду терапії та більш ретельного моніторингу допомагає попередити цю подію [46, 56, 69–72].

Розуміння прогностичних факторів, часу їх появи під час перебігу захворювання, їх зв'язок з певними наслідками та в конкретних субпопуляціях (акцент на коморбідні стани), є важливим для розробки ефективних профілактичних втручань для приборкання епідемії госпіталізації ХСН [10, 74]. Важливо пам'ятати, що предиктори госпіталізацій з приводу ХСН різняться у різних регіонах [8, 16, 93]. Особливо актуальним є дослідження когорт амбулаторних пацієнтів [62, 69], та пошук предикторів, отримання яких є простим у рутинній клінічній практиці, з подальшою оцінкою їх впливу на ризик госпіталізації з приводу ХСН [69, 72–74].

За результатами нашого дослідження на основі даних, що отримані під час амбулаторного візиту, було побудовано модель передбачення госпіталізацій, що спричинена ХСН, протягом наступних 6 місяців спостереження. До результуючої моделі увійшли показник прихильності до лікування, наявність дрібнопухирчастих хрипів у легенях, показник ШКФ та ФК за NYHA. Зміни, які були включені у модель, мають патогенетичне обґрунтування (зв'язок з декомпенсацією). Крім того, за даними попередніх досліджень, вони були визначені як прогностичні маркери кінцевих точок у хворих з ХСН.

Так, зниження функції нирок є давно визнаним фактором, що асоціюється з підвищенням кардіоваскулярного ризику [46], і його вплив на рівень госпіталізацій з приводу ХСН є значно обговорюваною темою протягом останніх років [33, 69, 104, 229]. У нашому дослідженні у когорті пацієнтів, що потребували госпіталізації, було виявлено нижчі показники ШКФ, мл/хв/1,73 м² (59,8 [56; 70,2] проти 69,9 [64,2; 79,7], $p < 0,01$) та вища частка хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (61,8% (13/21) проти 19,4% (14/72), $p < 0,001$) у порівнянні з тими, хто не потребував. Також між належністю до групи з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та фактом госпіталізації виявлено асоціацію середньої сили ($\phi = 0,39$). За результатами проведеного ROC-аналізу показником, при досягненні

якого значно зростає ризик госпіталізації, був ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м². Варто зазначити, що це значення є еквівалентом ≥ 60 мл/хв/1,73 м², яке є межею для встановлення III ст. ХХН за рекомендаціями KDIGO [47]. Зростання ризику госпіталізації після досягнення цього значення ШКФ було показано у дослідженнях під керівництвом Álvarez-García J. [69], Go A.S. [37], Damman K. [118]. Тому можна сказати, що входження у модель ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² (як бінарна змінна) має патогенетичне обґрунтування і не є випадковим.

У ряді досліджень було показано, що низька прихильність збільшує кількість первинних та повторних госпіталізацій і значно погіршує прогноз пацієнта [3, 12, 85, 86]. За даними Savarese G. зі співавт. [86] та Janse R.J. зі співавт. [90] пацієнти з ХСН мали гіршу прихильність до лікування при супутній ХХН. Це може частково пояснити гірші клінічні результати у цієї когорти хворих [38, 68]. У нашому дослідженні при проведенні анкетування, у госпіталізованих пацієнтів був гірший рівень прихильності до лікування (2 бали обрали 91% (19/21) проти 43% (31/72), $p < 0,01$), а стаціонарне лікування мало сильну асоціацію з цим показником ($\phi = 0,4$). За даними уніваріантного логістичного аналізу вищий рівень прихильності мав протективний вплив, зменшуючи ризик госпіталізації у дослідженні (ВШ 0,08, 95% ДІ 0,02 – 0,37). Рівень прихильності до лікування є фактором, який значно пов'язаний з вірогідністю декомпенсації ХСН, що призводить до необхідності стаціонарного лікування [88, 140]. Тому наявність цього показника серед факторів передбачення госпіталізацій у нашій моделі є зрозумілим.

При клінічній оцінці у когорти пацієнтів, які потребували стаціонарного лікування, частіше виявляли вищий ФК за NYHA (для I ФК – 0% проти 44% (32/72), для II ФК – 95% (20/21) проти 53% (38/72), $p < 0,01$). При подальшому аналізі показника госпіталізації виявлено прямий зв'язок середньої сили з ФК за NYHA ($r_s = 0,38$ (95% ДІ 0,19 – 0,54), $p < 0,05$). ФК за NYHA відноситься до найбільш вживаного методу визначення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН [155] та є простим інструментом для стратифікації ризику серцевої недостатності [91]. Проте дані щодо користі

використання ФК за NYHA у контексті передбачення госпіталізації є суперечливими. За результатом нашого дослідження, що збігаються з даними Rich J.D. та ін. [146], та Mandi D.G. та ін. [152], цей показник був асоційований з прогнозом стаціонарного лікування, у той час як аналіз, проведений Caraballo C. та ін. [230] та Solomon S.D. та ін. [64], не виявив такого зв'язку.

Одним з проявів ХСН, що спричинена АГ, є підвищення тиску у лівому передсерді, наслідком чого є виникнення ЛГ, частим клінічним проявом якої є виникнення вологих хрипів [104]. У дослідженні Jingi A.M. зі співавт., всі випадки ниркової дисфункції у госпіталізованих пацієнтів спостерігалися при наявності супутньої лівошлуночкової недостатності [114]. Рівень ЛГ ще більше зростає у пацієнтів з ХХН [124], а легеневий тиск у них є дуже чутливим до порушення еуволемії [158]. У нашому спостереженні хрипи частіше вислуховувались у пацієнтів, що потребували стаціонарного лікування – 67% (14/21) проти 14% (10/72), $p < 0,01$, і між цими показниками було виявлено відносно сильний асоціативний зв'язок ($\phi = 0,5$). Застійні явища у пацієнта з ХСН та ХХН пов'язані з погіршенням прогнозу [119]. Причому підвищення тиску у легеневій артерії виникає значно раніше виникнення набряків та збільшення ваги у пацієнтів перед стаціонарним лікуванням [128]. Тож оцінка та лікування застійних явищ є важливою для попередження госпіталізацій [74]. Тому наявність хрипів при аускультатії легень у якості предиктора госпіталізації у нашій моделі є патогенетично обґрунтованим. Користь цього показника у передбаченні стаціонарного лікування також була показана у дослідженні Álvarez-García J. зі співавт. [69] та Giamouzis G. зі співавт. [74].

При подальшому аналізі було виявлено, ШКФ під час трьох візитів була статистично вірогідно нижчою у неприхильних до лікування хворих, і між цими показниками присутня пряма кореляція, а шанс мати погіршення функції нирок у пацієнта з категорії більш прихильних до лікування був у 5,88 разів меншим у порівнянні з неприхильними ($ВШ = 0,17$, 95% ДІ 0,06 – 0,5). Це узгоджується з даними дослідження під керівництвом Cedillo-Couvert E.A., який виявив більшу швидкість прогресування ХХН при зниженні показника

прихильності [177]. Крім того, останнє також пов'язано з гіршим контролем захворювання і декомпенсацією хворих з ХСН, що теж призводить до погіршення функції нирок [29, 30].

У нашому дослідженні ШКФ під час трьох візитів була статистично вірогідно нижчою при вищому балі за ШОКС, меншій дистанції, що пройдено під час Т6Х. Також спостерігався зворотній зв'язок між ШКФ та кількістю набраних за ШОКС балів та прямий – між ШКФ та дистанцією, що пройдено під час Т6Х. Після корекції на рівень прихильності достовірними предикторами погіршення функції нирок залишалися показники 2 візиту: $T6X \leq 321$ м – ВШ 3,98 (95% ДІ 1,32 – 11,99), наявність дрібнопухирчастих хрипів – ВШ 2,99 (95% ДІ 1,03 – 8,62), ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² – ВШ 3,06 (95% ДІ 1,09 – 8,54), а також госпіталізації протягом першого – ВШ 5,76 (95% ДІ 1,81 – 18,26) та другого – ВШ 4,42 (95% ДІ 1,45 – 13,48) півріч спостереження.

Недивним було отримання результатів щодо доброї прогностичної здатності (AUC=0,75, 95% ДІ 0,65 – 0,83) передбачення вірогідності погіршення функції нирок для рівню ШКФ під час включення в аналіз: шанс збільшувався у 3,06 рази для хворих з когорти ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м² у порівнянні з тими, у кого ШКФ $> 59,9$ мл/хв/1,73 м². Означені результати узгоджуються з інформацією, що наведено у KDIGO щодо збільшення ризику прогресування функції нирок зі зниженням ШКФ [47].

А у шведському загальнонаціональному ретроспективному когортному дослідженні за участю пацієнтів із ХСН підвищення тиску у правому передсерді – як непрямий показник ниркового венозного тиску – було гемодинамічною змінною, яка демонструвала найсильніший зв'язок із порушенням функції нирок [230]. В аналізі, що проведено Deferrari G. з колегами, показано, що венозний застій впливає на ниркові вени, де підвищення тиску на 10 – 15 мм.рт.ст. призводить до порушення ниркової гемодинаміки, збільшуючи інтерстиційний, внутрішньоканальцевий та боуменівський гідростатичний тиск. Це призводить до зниження ефективного фільтраційного тиску, запускаючи порочне коло: збільшення нейрогуморальної

активації та протеїнурії, що викликає прогресування дисфункції нирок у пацієнтів з ХСН [30]. За результатами дослідження під керівництвом Damman K. було показано, що підвищення ЦВТ, яке у пацієнтів з ХСН пов'язано з ЛГ, сильно корелює з порушенням функції нирок [121]. А за даними Filippatos G. з колегами, наявність застійних явищ асоціюється зі сталим погіршенням функції нирок [119].

Важливим у хворих з ХСН є досягнення еуволемічного статусу. набряковий синдром не пов'язаний з погіршенням функції нирок, якщо у подальшому вдається досягти еуволемії [33], а недосягнення цього асоціюється з прогресуванням ХХН [26, 43]. Цим можна пояснити факт, що наявність хрипів у наших хворих під час стабільного перебігу ХСН (амбулаторний візит) збільшувало шанс мати погіршення функції нирок у 2,99 разів.

Іншим предиктором, що пов'язаний з компенсацією і перебігом ХСН, є Т6Х, який теж асоціюється з погіршенням функції нирок [232]. У наших хворих гірший показник Т6Х збільшував шанс зниження ШКФ протягом року у 3,98 разів. Кореляцію між цими показниками було показано у дослідженнях під керівництвом Ferreira J.P. [148], Stanojević D. [134] та Vuckovic K.M. та Puzantian H. [192].

За даними George L.K. та ін. ХСН асоціюється з виникненням та прогресуванням до більш тяжких стадій ХХН [43], а вже існуюча ниркова недостатність була запропонована Uszko-Lencer N.H. та ін. [232] як предиктор, що пов'язаний з обмеженням толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН. Це може бути одним з пояснень того, що у нашому дослідженні показники функції нирок корелювали з дистанцією, що пройдено під час Т6Х. Додатково, під час аналізу було виявлено зв'язки середньої сили між рівнем САТ та ступенем компенсації ХСН (дистанція, що пройдено під час Т6Х), причому вищий тиск негативно корелював з дистанцією, що пройдено під час Т6Х. Це підтверджує факт, що контроль АГ залишається важливою проблемою у веденні пацієнта з ХСН, що викликана АГ [46].

Наявність хрипів у легенях та гірший показник Т6Х у нашому дослідженні може окреслювати хворих з недосягненням повної компенсації ХСН, яка є наслідком перебігу ХХН з прогресуючим зниженням ШКФ. Остання, у свою чергу, може бути причиною відсутності контролю перебігу ХСН.

При аналізі отриманих результатів жоден з отриманих під час першого візиту (стаціонарний етап) показників після корекції на рівень прихильності не був пов'язаний з погіршенням ШКФ. За даними літератури, транзиторні зміни у нирках, які виникають під час госпіталізації, при своєчасній корекції не пов'язані з погіршенням функції нирок [33]. Проте наявність повторних госпіталізацій у перше та друге півріччя було статистично значуще асоційоване з погіршенням. Цей факт можна розглядати за двома напрямками. З одного боку, повторні госпіталізації у цих хворих можуть бути маркером прогресуючого зниження функції нирок, тобто бути наслідком, а не причиною цього погіршення [36]. З іншого боку, факт повторних госпіталізацій у хворих на фоні вже існуючого ХХН призводить до незворотних змін у нирках, наслідком чого є зниження ШКФ [68]. Цей процес особливо виражений у хворих похилого віку, які через вікові зміни мають знижений нирковий резерв [131]. Зміни стабільного перебігу захворювання (наприклад, декомпенсація ХСН) призводять до додаткових навантажень на нирки [26, 233]. Результатом цього є подальше незворотне зниження кількості функціонуючих нефронів [26]. Це, у свою чергу, призводить до декомпенсації ХСН у відповідь на незначні стимули, як наприклад, неприйняття ліків у недостатньо прихильних пацієнтів [140], які на додачу до цього знаходяться у групі ризику зниження функції нирок [177].

У нашому дослідженні ЯЖ під час першого візиту (госпіталізація) була гіршою як у всіх пацієнтів у цілому, так і в кожній з груп, у порівняння з наступними амбулаторними візитами. Це пов'язано, по-перше, з окремими питаннями у МОЯЖСН щодо впливу на життя госпіталізації та витрат на лікування, та, по-друге, більшими проявами захворювання при надходженні до

лікарні, тобто збільшення тягаря симптомів, що призводить до погіршення ЯЖ [76, 77, 89, 163]. ЯЖ на стаціонарному етапі у нашому дослідженні складала 50 [39; 61] балів серед усіх пацієнтів, що несуттєво відрізняється від даних, що отримано Егсег Р. та ін. – $47,4 \pm 18,8$ балів (чим вища кількість балів за МОЯЖСН, тим гірша ЯЖ) [234].

Середній показник ЯЖ в цілому під час амбулаторних візитів у нашому дослідженні складав 42 та 40 балів (2 та 3 візити відповідно), що більше, ніж у іспанському дослідженні Lurón J. та ін. – 29 балів [235]. Проте, якщо порівнювати отриманий Lurón J. показник з сумою балів більш прихильних до лікування пацієнтів – 30 та 29 балів (2 та 3 візити відповідно), то показники є тотожними. Можна припустити, що у іспанському дослідженні були в цілому більш прихильні до лікування пацієнти, що пов'язано з його дизайном: пацієнти регулярно спостерігалися медичною сестрою та суміжними спеціалістами (геріатрами, психіатрами, реабілітологами), які – окрім функції моніторингу – відповідали за навчання хворого. Тобто була створена мультидисциплінарна команда з регулярними подальшими контактами, що доведено підвищує прихильність до лікування [46, 236].

Показник ЯЖ в нашій роботі значно перевищує відповідний показник (11 [7; 17] балів) у тайландському дослідженні під керівництвом Silavanich V. [89]. Проте ці відмінності можна пояснити характеристиками пацієнтів та особливостями організації медичної допомоги у Тайланді. Учасники дослідження співставні за віком з нашими хворими ($63,1 \pm 3,5$ років), проте АГ та ХХН спостерігалася лише у 43,3% та 22,7% пацієнтів відповідно. Також хворі мали кращий ФК за NYHA: I та II разом мали 97,8%, що говорить про кращу компенсацію з меншою кількістю симптомів, результатом чого є кращий показник ЯЖ. На додачу до цього, усі пацієнти спостерігалися мультидисциплінарною командою з регулярними подальшими контактами, що підвищує прихильність та компенсацію захворювання [46, 236], а медична система у Тайланді повністю покриває витрати, що пов'язані з лікуванням [89].

У німецькому дослідженні під керівництвом Schulz M. ЯЖ у пацієнтів, що знаходились під наглядом фармацевта (візити кожні 2 тижні з переглядом лікування і консультаціями) через рік амбулаторного лікування складала $31,4 \pm 20,0$ [237]. Частий контакт з медичним персоналом з консультуванням та переглядом терапії підвищує прихильність до терапії [46, 236], тому можна вважати групу з лікуванням під контролем фармацевта аналогом нашою з більшою прихильністю до лікування. І якщо порівняти їх між собою за МОЯЖСН, то отримані бали будуть співставні (31,4 проти наших 29).

Під час усіх етапів спостереження підгрупи неприхильних до лікування (ОГ1 та ГП1) мали більшу кількість хворих з вищим показником ЯЖ за МОЯЖСН у пацієнтів у порівнянні з більш прихильними (ОГ2 та ГП2). При подальшому порівнянні підгруп неприхильних до лікування між собою (ОГ1 vs ГП1) кількість пацієнтів з вищою кількістю балів була значуще більшою у підгрупі з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Поясненням цього може бути те, що пацієнти з ХСН та супутньою ХХН, з одного боку, мають нижчий рівень прихильності (за даними ряду спостережень [86, 90]), а з іншого – мають підвищену чутливість до порушення еуволемії [33, 158], тобто знаходяться у групі ризику розвитку декомпенсації. Остання, у свою чергу, супроводжується збільшенням клінічних проявів захворювання – тягаря симптомів [76, 89, 163].

При оцінці кореляційних зв'язків показника ЯЖ була виявлена позитивна кореляція середньої сили з САТ, рівнем креатиніну, та негативна – з Т6Х і рівнем ШКФ (вищий бал при оцінці за МОЯЖСН відповідає гіршій ЯЖ). Додатково, САТ був пов'язаний з нирковою функцією (зв'язок середньої сили): більший рівень САТ корелював з вищим показником рівню креатиніну та нижчим показником ШКФ. Схожий зв'язок було знайдено у дослідженні Garofalo C. та ін., які показали, що рівень САТ є незалежним предиктором зниження ШКФ у загальній популяції з більш вираженим ефектом у людей похилого віку [17]. Відомо, що гірші показники функції нирок призводять до затримки рідини, призначення рекомендованих ЛЗ у дозах, що нижче рекомендованих протоколами [82, 238], виписування пацієнтів без досягнення

достатнього рівня зменшення набрякового синдрому [82], що разом теж може робити внесок у погану компенсацію ХСН та АГ. Декомпенсація останніх двох захворювань негативно впливає на показники функції нирок [83]. Виникає порочне коло, результатом якого є подальше погіршення ЯЖ.

При подальшому аналізі даних дослідження виявлено, що у когорті неприхильних до терапії хворих спостерігався вищий рівень САТ, ФК за NYHA, вища ЧСС, більший відсоток хворих з хрипами у легенях та рівнем ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², нижчий рівень ШКФ, менша відстань при Т6Х та гірший показник ЯЖ. При оцінці зв'язків прихильності до призначеної терапії було виявлено, що нижчий показник прихильності пов'язаний з вищими цифрами САТ, гіршими показниками компенсації ХСН та функції нирок. Зазначені показники самі безпосередньо роблять внесок у ЯЖ (зв'язки за типом «гірший показник – гірша ЯЖ») [76, 88, 166, 232]. У свою чергу, за даними Rasmussen A.A. з колегами, гірша ЯЖ призводить до гіршої прихильності [87].

У нашому дослідженні прихильність до лікування пояснювала 23%, 34% та 31% дисперсії ЯЖ під час 1, 2 та 3 візитів відповідно. Також було виявлено наявність окремого («результуючого») прямого зв'язку між прихильністю до лікування та показником ЯЖ. Тобто при збільшенні показника прихильності показник ЯЖ зменшувався (менший показник за МОЯЖСН – краща ЯЖ). Такий же зв'язок було отримано Silavanich V. та ін. [89], проте рівень кореляції був слабким, що може бути обумовлено використанням анкети за 8 бальною шкалою Моріскі-Грін, де частина питань оцінює прихильність до терапії АГ. Іншими факторами, що обумовлюють різницю, можуть бути наявність значної частки пацієнтів молодшого віку, у яких менш виражена поліфармація, меншою часткою пацієнтів з АГ та ХХН (43,3% та 22,7% відповідно) та менш тяжким ФК за NYHA – 97,8% пацієнтів мали I та II ФК [89].

Для визначення – чим може бути обумовлено наявність зв'язку між прихильністю до лікування та ЯЖ, було проведено медіаторний аналіз [209], до якого були включені усі змінні, що мали достовірну кореляцію з обома показниками. При аналізі даних кожного з трьох спостережень було виявлено,

що рівень САТ є медіатором між прихильністю до призначеної терапії та показником ЯЖ.

Також відомо, що рівень компенсації залежить від прихильності до призначеного лікування, але вона зрідка перевищує 80% [82, 164], попри численні розробки і дослідження у цій сфері [82, 168, 169]. Тому актуальним залишається пошук шляхів вирішення цієї проблеми. Якщо згадати дослідження Крааі І.Н. та ін. [79], які показали, що більшість хворих з ХСН дуже високо оцінюють ЯЖ навіть у порівнянні з його тривалістю, то виявлені патогенетичні процеси, що обумовлюють кореляцію ЯЖ та прихильності до терапії, потрібно використовувати під час пояснення важливості виконання рекомендацій лікаря щодо призначеної терапії. І акцент потрібно робити на зв'язок гіршого самопочуття з поганою прихильністю. Адже було доведено, що розуміння перебігу хвороби, причин її прогресування і механізмів, які обумовлюють її вплив на самопочуття хворого, може впливати на прихильність до лікування [168], особливо на «навмисну» неприхильність [168].

Зважаючи на вищеперераховане, беззаперечним є факт, що ЯЖ тісно пов'язана з клінічними проявами захворювання, які часто є функцією від ступеню компенсації хвороби. Останнє знаходиться у тісній залежності від прихильності до лікування. В цілому, ЯЖ інтегрує показники з різних сфер життя, і тому її погіршення може слугувати важливою ознакою того, що у веденні пацієнта з ХСН потрібні зміни.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі аналізу даних проведеного дослідження наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано вирішення актуальних проблем внутрішньої медицини – підвищенню ефективності прогнозування госпіталізацій у хворих з ХСН та зниженою функцією нирок шляхом виділення груп ризику на основі даних клініко-лабораторних досліджень і рівню прихильності до лікування, та визначення впливу зазначених факторів на показник ЯЖ та ШКФ.

1. Виявлено, що неприхильність до лікування супроводжується гіршою толерантністю до фізичного навантаження, що визначено за допомогою Т6Х, як у хворих з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², так і з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м². Подальше порівняння неприхильних до лікування пацієнтів показало, що когорта з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² мала статистично значуще нижчий показник толерантності до фізичного навантаження при співставленні з когортою з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$).

2. Встановлено, що ШКФ під час дослідження була статистично значущо нижчою у неприхильних до лікування хворих ($p < 0,05$) та у хворих, що проходили меншу дистанцію під час Т6Х ($p < 0,01$). Спостерігалася тенденція до зменшення рівню ШКФ при збільшенні клінічних проявів ХСН (суми балів за ШОКС). Показник ШКФ мав пряму кореляцію з рівнем прихильності до лікування і дистанцією, що пройдено під час Т6Х, та зворотну – з кількістю балів за ШОКС.

3. З'ясовано, що шанс мати погіршення функції нирок у хворого збільшувався у 3,98 рази при проходженні ≤ 321 м під час Т6Х, у 2,99 рази при вислуховуванні дрібнопухирчастих хрипів у легенях, у 3,06 при ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м², у 5,76 та 4,42 рази при наявності госпіталізацій під час першого та другого півріч відповідно.

4. Знайдено прямий кореляційний зв'язок між показником ЯЖ і наявністю дрібнопухирчастих хрипів при аускультатії легень, ФК за NYHA, рівнем САТ, та зворотнього – з дистанцією, що пройдено під час Т6Х, ШКФ.

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем прихильністю до лікування та показником ЯЖ протягом усього спостереження, тобто при збільшенні рівню прихильності відмічається покращення показника ЯЖ; визначено, що рівень САТ є фактором, який обумовлює зв'язок між цими показниками.

5. Доведено роль неприхильності до лікування у погіршенні показника ЯЖ незалежно від ШКФ. Показник ЯЖ неприхильних до призначеної терапії пацієнтів був вірогідно нижчим у порівнянні з показником більш прихильних; статистично значуща різниця спостерігалася як під час госпіталізації, так і під час повторних амбулаторних спостережень ($p < 0,01$).

6. За результатами дослідження побудована модель, яка включає рівень прихильності до лікування, наявність дрібнопухирчастих хрипів у легенях, ФК за NYHA та показник ШКФ $\leq 59,9$ мл/хв/1,73 м², що дозволяє виділити пацієнтів групи ризику госпіталізації протягом наступних 6 місяців.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виділення хворих з групи ризику погіршення функції нирок рекомендовано визначати прихильність до лікування з використанням опитувальника Моріскі-Грін та толерантність до фізичного навантаження за допомогою Т6Х. При отриманні ≤ 2 балів за опитувальником Моріскі-Грін та проходженні дистанції ≤ 321 м під час Т6Х відносити пацієнта до групи ризику.

2. Для покращення ЯЖ пацієнтів ХСН на фоні АГ та зниженої функції нирок рекомендовано підвищувати прихильність до лікування, особливо до антигіпертензивної терапії.

3. Рекомендовано застосування розробленої моделі прогнозування, що включає показники, які є простими для отримання в амбулаторних умовах (ФК за NYHA, наявність хронічної лівошлуночкової недостатності (вислуховування дрібнопухирчастих хрипів над легенями), ШКФ та рівень прихильності до лікування) для виділення пацієнтів групи ризику госпіталізації протягом наступних 6 місяців з метою моніторингу та ранньої корекції виявлених порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392:1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342–56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
3. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014;1:4–25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12005>.
4. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606–19. <https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329a>.
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet* 2018;391:572–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5).
6. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України. Нові загрози та виклики. Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска”; 2020. 198 с.
7. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet* 2015;385:812–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4).
8. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.
9. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations

for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>.

10. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Res* 2021;128:1421–34. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>.

11. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J* 2020;5:15–15. <https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03>.

12. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:935–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049>.

13. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>.

14. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:351–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>.

15. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, Bestetti RB, Biegus J, Böhm M, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *European J of Heart Fail* 2022;24:143–68. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2351>.

16. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology* 2021:zwaa147. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa147>.

17. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, et al. Hypertension and prehypertension and prediction of development of decreased estimated GFR in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2016;67:89–97. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.027>.

18. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney International* 2018;94:567–81. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>.
19. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1223–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2).
20. GBD Compare. Institute for Health Metrics and Evaluation 2019. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> (accessed June 25, 2022).
21. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics - 2021 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2021;143:e254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
22. Lee MP, Glynn RJ, Schneeweiss S, Lin KJ, Patorno E, Barberio J, et al. Risk factors for heart failure with preserved or reduced ejection fraction among medicare beneficiaries: application of competing risks analysis and gradient boosted model. *Clin Epidemiol* 2020;12:607–16. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S253612>.
23. Life expectancy at birth, total (years) | Data 2022. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN> (accessed August 18, 2022).
24. Про схвалення Стратегії державної політики з питань здорового та активного довголіття населення на період до 2022 року. Офіційний вебпортал парламенту України 2018. <https://zakon.rada.gov.ua/go/10-2018-%D1%80> (accessed September 3, 2022).
25. 2020 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 8: USRDS; 2020.
26. Metra M, Cotter G, Gheorghide M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:2135–42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs205>.

27. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018;138:929–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>.
28. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:610–23. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.113>.
29. Husain-Syed F, Gröne H, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Failure* 2021;8:183–203. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13118>.
30. Deferrari G, Cipriani A, La Porta E. Renal dysfunction in cardiovascular diseases and its consequences. *J Nephrol* 2021;34:137–53. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00842-w>.
31. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2019;95:1304–17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>.
32. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, McCracken RK, Heran BS, Allan GM. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD011575. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011575.pub2>.
33. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584–603. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1697>.
34. Löfman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlström U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart* 2016;3:e000324. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000324>.
35. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J, Karayannis G, Georgiopolou VV, Skoularigis J, et al. Epidemiology and importance of renal

dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:411–20. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0164-6>.

36. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:333–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221>.

37. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study. *Circulation* 2006;113:2713–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577>.

38. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh386>.

39. Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM, Karas MG, Sobol I, Swaminathan RV, et al. Characteristics of hospitalizations for heart failure with preserved ejection fraction. *The American Journal of Medicine* 2016;129:635.e15-635.e26. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.007>.

40. Damman K, Perez AC, Anand IS, Komajda M, McKelvie RS, Zile MR, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1106–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.087>.

41. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure* 2012;5:309–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242>.

42. Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra' U, Scrutinio D, La Gioia R, et al. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part 2: Chronic kidney disease,

elevated serum uric acid. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:35–45. <https://doi.org/10.1177/2047487320957793>.

43. George LK, Koshy SKG, Molnar MZ, Thomas F, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003825. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825>.

44. Mainar A, Navarro Artieda R, Ibáñez Nolla J. Economic impact of heart failure according to the effects of kidney failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2015;68:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.02.021>.

45. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US renal data system 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019;73:A7–8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001>.

46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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;37:2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

47. Levin A, Stevens PE. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:825–30. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.

48. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2021;99:34–47. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.

49. Johnston J, Longman J, Ewald D, King J, Das S, Passey M. Study of potentially preventable hospitalisations (PPH) for chronic conditions: what

proportion are preventable and what factors are associated with preventable PPH? *BMJ Open* 2020;10:e038415. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038415>.

50. Kilgore M, Patel HK, Kielhorn A, Maya JF, Sharma P. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. *Risk Manag Healthc Policy* 2017;10:63–70. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S130341>.

51. Thygesen LC, Christiansen T, Garcia-Armesto S, Angulo-Pueyo E, Martínez-Lizaga N, Bernal-Delgado E. Potentially avoidable hospitalizations in five European countries in 2009 and time trends from 2002 to 2009 based on administrative data. *European Journal of Public Health* 2015;25:35–43. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku227>.

52. Gygli N, Zúñiga F, Simon M. Regional variation of potentially avoidable hospitalisations in Switzerland: an observational study. *BMC Health Serv Res* 2021;21:849. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06876-5>.

53. Leventer-Roberts M, Cohen-Stavi C, Hoshen M, Gofer I, Sherf M, Balicer R. Analyzing admission rates for multiple ambulatory care-sensitive conditions. *Am J Manag Care* 2020;26:e155–61. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.43158>.

54. Лехан ВМ, Крячкова ЛВ, Сердюк ВМ, Пучкова НВ, Максименко ОП, Козир ОА, et al. Потенційно запобіжні госпіталізації дорослого населення України, пов'язані з захворюваннями, що піддаються амбулаторному лікуванню. *Вісник проблем біології і медицини* 2020;2:319–24. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-319-324>.

55. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients: Medical resource use and expenditure in patients with chronic HF. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1132–40. <https://doi.org/10.1002/ejhf.549>.

56. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol* 2018;3:252. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5250>.

57. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:74. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0815-3>.
58. McDermott KW, Jiang H. Characteristics and costs of potentially preventable inpatient stays, 2017. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD; 2020. Available
59. Tromp J, Shen L, Jhund PS, Anand IS, Carson PE, Desai AS, et al. Age-related characteristics and outcomes of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;74:601–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.052>.
60. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, de Vilela AT, et al. A 10-year trend analysis of heart failure in the less developed brazil. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:222–31. <https://doi.org/10.36660/abc.20180321>.
61. Shah, KS Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>.
62. Ferreira JP, Metra M, Mordi I, Gregson J, ter Maaten JM, Tromp J, et al. Heart failure in the outpatient versus inpatient setting: findings from the BIOSTAT-CHF study: HF outpatients versus inpatients. *Eur J Heart Fail* 2019;21:112–20. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1323>.
63. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:l223. <https://doi.org/10.1136/bmj.l223>.
64. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation. *JACC: Heart Failure* 2016;4:816–22. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002>.

65. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397–402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020265>.
66. Wideqvist M, Cui X, Magnusson C, Schaufelberger M, Fu M. Hospital readmissions of patients with heart failure from real world: timing and associated risk factors. *ESC Heart Failure* 2021;8:1388–97. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13221>.
67. Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ, Zhang S, Alhanti B, DeVore AD, et al. Kidney function and outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:330–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.002>.
68. Bansal N, Zelnick L, Bhat Z, Dobre M, He J, Lash J, et al. Burden and outcomes of heart failure hospitalizations in adults with chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:2691–700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.071>.
69. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T, Vázquez R, Delgado J, Pascual-Figal D, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail* 2015;17:818–27. <https://doi.org/10.1002/ejhf.287>.
70. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:490–9. <https://doi.org/10.1002/ejhf.486>.
71. Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008;118:1433–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910>.
72. Hebert C, Shivade C, Foraker R, Wasserman J, Roth C, Mekhjian H, et al. Diagnosis-specific readmission risk prediction using electronic health data: a

retrospective cohort study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2014;14:65. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-14-65>.

73. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality: Precipitants of heart failure hospitalization. *Eur J Heart Fail* 2018;20:295–303. <https://doi.org/10.1002/ejhf.901>.

74. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Laskar S, Smith AL, Dunbar S, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *Journal of Cardiac Failure* 2011;17:54–75. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.08.010>.

75. McMurray JJV. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv565>.

76. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev* 2017;22:25–39. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9581-4>.

77. Wu J-R, Lennie TA, Frazier SK, Moser DK. Health-related quality of life, functional status, and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2016;31:236–44. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000248>.

78. Giles L, Freeman C, Field P, Sörstadius E, Kartman B. Humanistic burden and economic impact of heart failure – a systematic review of the literature. *F1000Res* 2020;8:859. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19365.2>.

79. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *European Journal of Heart Failure* 2013;15:1113–21. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft071>.

80. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC, Graham MM, Ho PM, Masoudi FA, et al. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:2233–49. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182949a2e>.

81. Gallagher AM, Lucas R, Cowie MR. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. *ESC Heart Fail* 2019;6:3–9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12363>.
82. Gilstrap LG, Stevenson LW, Small R, Parambi R, Hamershock R, Greenberg J, et al. Reasons for guideline nonadherence at heart failure discharge. *JAHA* 2018;7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008789>.
83. Preeti J, Alexandre M, Pupalan I, Merlin TC, Claudio R. Chronic heart failure and comorbid renal dysfunction - a focus on type 2 cardiorenal syndrome. *Curr Cardiol Rev* 2016;12:186–94. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160606120958>.
84. Sweeney M, Cole GD, Pabari P, Hadjiphilippou S, Tayal U, Mayet J, et al. Urinary drug metabolite testing in chronic heart failure patients indicates high levels of adherence with life-prolonging therapies. *ESC Heart Failure* 2021;8:2334–7. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13284>.
85. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS ONE* 2017;12:e0172745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172745>.
86. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail* 2021;ejhf.2271. <https://doi.org/10.1002/ehf2.2271>.
87. Rasmussen AA, Wiggers H, Jensen M, Berg SK, Rasmussen TB, Borregaard B, et al. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2021;7:287–95. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa097>.
88. Wu J-R, Moser DK. Medication adherence mediates the relationship between heart failure symptoms and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2018;33:40–6. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000427>.

89. Silavanich V, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Permsuwan U. Relationship of medication adherence and quality of life among heart failure patients. *Heart & Lung* 2019;48:105–10. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.09.009>.
90. Janse RJ, Fu EL, Dahlström U, Benson L, Lindholm B, van Diepen M, et al. Use of guideline-recommended medical therapy in patients with heart failure and chronic kidney disease: from physician’s prescriptions to patient’s dispensations, medication adherence and persistence. *European J of Heart Fail* 2022:ejhf.2620. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2620>.
91. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021:ehab368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
92. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 2021;27:387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>.
93. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *European Journal of Heart Failure* 2021;23:906–14. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2143>.
94. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2018;137:e67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.
95. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl L:L2-9.
96. Lekhan VN, Kriachkova LV, Doroshenko OO, Gritsenko LO. Estimates of potentially preventable hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions in

Ukraine. *Medicini Perspektivi (Medical Perspectives)* 2020;25:189–98. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221711>.

97. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: Heart Failure* 2018;6:678–85. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>.

98. Chen F, Zuo Z, Huang F, Xia T, Huang B, Chai H, et al. Influence of age on the effect of reduced renal function on outcomes in patients with coronary artery disease. *BMC Public Health* 2019;19:205. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6498-6>.

99. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European society of cardiology heart failure long-term registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>.

100. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406–20. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30108-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30108-2).

101. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics - 2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.

102. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 2008;26:447–62. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826060-00001>.

103. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014;371:818–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311890>.

104. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *European Heart Journal* 2018;39:2780–92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy301>.
105. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028>.
106. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71:2149–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.022>.
107. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10:407–18. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.04.008>.
108. Yingchoncharoen T, Wu T-C, Choi D-J, Ong TK, Liew HB, Cho M-C. Economic burden of heart failure in Asian countries with different healthcare systems. *Korean Circ J* 2021;51:681–93. <https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0029>.
109. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744–58. <https://doi.org/10.1002/ejhf.600>.
110. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:104–14. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>.
111. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>.
112. Lloyd-Jones Donald M., Larson Martin G., Leip Eric P., Beiser Alexa, D'Agostino Ralph B., Kannel William B., et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure. *Circulation* 2002;106:3068–72. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000039105.49749.6F>.

113. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenwold RHH, Banerjee A, et al. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked electronic health records. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1197–206. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1350>.

114. Jingi AM, Nkoke C, Noubiap JJ, Teuwafeu D, Mambap AT, Nkouonlack C, et al. Prevalence, correlates and in-hospital outcomes of kidney dysfunction in hospitalized patients with heart failure in Buea-Cameroon. *BMC Nephrol* 2022;23:8. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02641-2>.

115. 2021 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: USRDS; 2021.

116. Kaze FF, Kengne A-P, Magatsing CT, Halle M-P, Yiagnigni E, Ngu KB. Prevalence and determinants of chronic kidney disease among hypertensive cameroonians according to three common estimators of the glomerular filtration rate. *J Clin Hypertens* 2016;18:408–14. <https://doi.org/10.1111/jch.12781>.

117. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС, Пономарьова ГВ. Предиктори ниркової дисфункції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Серце і судини* 2018;36–40. <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-36>.

118. Damman K, Masson S, Lucci D, Gorini M, Urso R, Maggioni AP, et al. Progression of renal impairment and chronic kidney disease in chronic heart failure: an analysis from GISSI-HF. *Journal of Cardiac Failure* 2017;23:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.09.006>.

119. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *European Heart Journal* 2014;35:416–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf515>.

120. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, Damman K, Jones PW, Teece L, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *International Journal of Cardiology* 2018;267:120–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.090>.

121. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal* 2015;36:1437–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>.

122. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:1987–96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.084>.

123. Osuji CU, Nwaneli CU, Onwubere BJ, Onwubuya EI, Ahaneku GI. Renal function in patients with hypertension associated congestive cardiac failure seen in a tertiary hospital. *International Journal of Nephrology* 2012;2012:1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/769103>.

124. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk H-W, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2433–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.024>.

125. Філіпець НД, Іванов ДД, Гоженко АІ. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як основний патогенетичний напрям медикаментозної нефропротекції. *KIDNEYS* 2021;8:34–9. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.8.1.2019.157794>.

126. Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Durluk M. The current management of kidney disease in the elderly. *Minerva Med* 2017;109. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05351-4>.

127. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Martini S, Del Castillo G, Beltrami M, et al. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function. *Cardiorenal Med* 2014;4:257–68. <https://doi.org/10.1159/000368375>.

128. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006817. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006817>.

129. Oh GC, Cho H-J. Blood pressure and heart failure. *Clinical Hypertension* 2020;26:1. <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0132-x>.

130. Jenkins R, Mandarano L, Gugathas S, Kaski JC, Anderson L, Banerjee D. Impaired renal function affects clinical outcomes and management of patients with heart failure: Kidney failure in heart failure patients. *ESC Heart Failure* 2017;4:576–84. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12185>.
131. Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>.
132. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014;127:94–100. <https://doi.org/10.1159/000363721>.
133. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney International* 2011;80:1258–70. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.368>.
134. Stanojević D, Apostolović S, Janković-Tomasević R, Salinger-Martinović S, Pavlović M, Zivković M, et al. Prevalence of renal dysfunction and its influence on functional capacity in elderly patients with stable chronic heart failure. *Vojnosanit Pregl* 2012;69:840–5. <https://doi.org/10.2298/VSP1210840S>.
135. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JGF, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *European Journal of Heart Failure* 2013;15:1082–94. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft095>.
136. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–85. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>.
137. Heart failure policy and practice in Europe. Heart Failure Policy Network; 2020.

138. Dunlay SM, Shah ND, Shi Q, Morlan B, VanHouten H, Long KH, et al. Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:68–75. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957225>.

139. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, Perel P, Piñeiro D, Chioncel O, et al. World heart federation roadmap for heart failure. *Glob Heart* 2019;14:197–214. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.07.004>.

140. Hood SR, Giazzon AJ, Seamon G, Lane KA, Wang J, Eckert GJ, et al. Association between medication adherence and the outcomes of heart failure. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2018;38:539–45. <https://doi.org/10.1002/phar.2107>.

141. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, Maddox TM, Peterson PN, Allen LA, et al. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail* 2011;17:664–9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.011>.

142. Sueta CA, Rodgers JE, Chang PP, Zhou L, Thudium EM, Kucharska-Newton AM, et al. Medication adherence based on part D claims for patients with heart failure after hospitalization (from the atherosclerosis risk in communities study). *The American Journal of Cardiology* 2015;116:413–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.058>.

143. Zhao F, Doroshenko O, Lekhan VN, Kriachkova LV, Goroshko A. Assessment of appropriateness of hospitalisations in Ukraine: analytical framework, method and findings. *BMJ Open* 2019;9:e030081. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030081>.

144. Givertz MM, Postmus D, Hillege HL, Mansoor GA, Massie BM, Davison BA, et al. Renal function trajectories and clinical outcomes in acute heart failure. *Circ: Heart Failure* 2014;7:59–67. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000556>.

145. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J.V., Yusuf S., et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of

patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506>.

146. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff M, Shah S. J. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association* 2018;7:e009594. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009594>.

147. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1753944719870084. <https://doi.org/10.1177/1753944719870084>.

148. Ferreira JP, Metra M, Anker SD, Dickstein K, Lang CC, Ng L, et al. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:218–26. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1380>.

149. Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. *Circulation* 2000;102:1591–7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.13.1591>.

150. Fan Y, Gu X, Zhang H. Prognostic value of six-minute walk distance in patients with heart failure: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:664–7. <https://doi.org/10.1177/2047487318797400>.

151. Tabata M, Shimizu R, Kamekawa D, Kato M, Kamiya K, Akiyama A, et al. Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2014;55:331–6. <https://doi.org/10.1536/ihj.13-224>.

152. Mandi DG, Naïbé DT, Bamouni J, Yaméogo RA, Kambiré Y, Kologo KJ, et al. Long-term re-admission after hospital discharge in patients admitted with acute heart failure: the prognostic value of the six-minute walk test distance. *OALib* 2018;05:1–11. <https://doi.org/10.4236/oalib.1104841>.

153. McCabe N, Butler J, Dunbar SB, Higgins M, Reilly C. Six-minute walk distance predicts 30-day readmission after acute heart failure hospitalization. *Heart Lung* 2017;46:287–92. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2017.04.001>.

154. Matsumoto K, Xiao Y, Homma S, Thompson JLP, Buchsbaum R, Ito K, et al. Prognostic impact of 6 min walk test distance in patients with systolic heart failure: insights from the WARCEF trial. *ESC Heart Failure* 2021;8:819–28. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13068>.

155. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73:2209–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.072>.

156. Mahmood SS, Wang TJ. The epidemiology of congestive heart failure: contributions from the Framingham heart study. *Global Heart* 2013;8:77. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.006>.

157. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal* 2019;40:689–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809>.

158. Walther CP, Nambi V, Hanania NA, Navaneethan SD. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2020;75:935–45. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.005>.

159. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018;3:298. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128>.

160. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>.

161. Rankin J, Rowen D, Howe A, Cleland JGF, Whitty JA. Valuing health-related quality of life in heart failure: a systematic review of methods to derive

quality-adjusted life years (QALYs) in trial-based cost-utility analyses. *Heart Fail Rev* 2019;24:549–63. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09780-7>.

162. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть I. Серцева Недостатність 2010;2:12–6.

163. de Sousa SO, Oliveira JS, Oliveira Soares, Amorim de Araújo, Santos Oliveira. Quality of life of patients with heart failure: integrative review. *Nurs UFPE* 2017;11:1289–88. <https://doi.org/10.5205/reuol.10544-93905-1-RV.1103201720>.

164. Fonseca AF, Lahoz R, Proudfoot C, Corda S, Loeffroth E, Jackson J, et al. Burden and quality of life among female and male patients with heart failure in Europe: a real-world cross-sectional study. *PPA* 2021;Volume 15:1693–706. <https://doi.org/10.2147/PPA.S312200>.

165. Costa LL, Islam MS, Anowar MN, Latif MA. Quality of life of chronic heart failure patients. *Open Journal of Nursing* 2020;10:831–57. <https://doi.org/10.4236/ojn.2020.109058>.

166. Johansson I, Balasubramanian K, Bangdiwala S, Mielniczuk L, Hage C, Sharma SK, et al. Factors associated with health-related quality of life in heart failure in 23 000 patients from 40 countries: results of the G-CHF research programme. *European J of Heart Fail* 2022;ejhf.2535. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2535>.

167. Воронков ЛГ, Солонович АС, Ляшенко АВ, Ревенько ІЛ, Якушко ЛВ, Паращенко ЛП. Когнітивна функція та прихильність до лікування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: зв'язок і прогностичне значення. *UJC* 2018:78–84. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.7884>.

168. van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with nonadherence to cardiovascular medications: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Nurs* 2019;34:344–52. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000582>.

169. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006056. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006056>.

170. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International* 2021;99:S1–87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.

171. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, Kneifati-Hayek J, Diaz I, Archambault A, et al. Polypharmacy in older adults hospitalized for heart failure. *Circ: Heart Failure* 2020;13. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006977>.

172. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in older patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2016;10:3. <https://doi.org/10.1007/s12170-016-0491-8>.

173. Бильченко АВ, Матюха ЛФ. Когнитивные нарушения и деменция у пациентов с артериальной гипертензией. *Український медичний часопис* 2014;6:71–5.

174. Азаренко ВС, Потабашній ВА, Фесенко ВІ, Князева ОВ. Когнітивні порушення в пацієнтів із серцевою недостатністю ішемічного генезу. *Медичні Перспективи* 2018;2:7–9. [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129507](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129507).

175. Khayyat SM, Mohamed MMA, Khayyat SMS, Hyat Alhazmi RS, Korani MF, Allugmani EB, et al. Association between medication adherence and quality of life of patients with diabetes and hypertension attending primary care clinics: a cross-sectional survey. *Qual Life Res* 2019;28:1053–61. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-2060-8>.

176. Aseneh JB, Kemah B-LA, Mabouna S, Njang ME, Ekane DSM, Agbor VN. Chronic kidney disease in Cameroon: a scoping review. *BMC Nephrol* 2020;21:409. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02072-5>.

177. Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, et al. Self-reported medication adherence and CKD progression. *Kidney International Reports* 2018;3:645–51. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.007>.

178. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

179. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4).

180. Kuryata O, Semenov V. Cardiovascular and nephrological risk in patients with chronic kidney disease in ambulatory care. *Medicni Perspektivi* 2019;24:15–21. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.3.181874>.

181. Sheerin NJ, Newton PJ, Macdonald PS, Leung DY, Sibbritt D, Spicer ST, et al. Worsening renal function in heart failure: the need for a consensus definition. *Int J Cardiol* 2014;174:484–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.162>.

182. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:1051–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.061>.

183. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for

kidney failure: 2020. *Kidney International* 2020;98:849–59.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.013>.

184. Kang J, Park JJ, Cho Y-J, Oh I-Y, Park H-A, Lee SE, et al. Predictors and prognostic value of worsening renal function during admission in HFpEF versus HFrEF: data from the KorAHF (Korean Acute Heart Failure) registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007910. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007910>.

185. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126:975–90.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761>.

186. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:1718–34.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.051>.

187. Tsai Y-C, Tsai J-C, Chen S-C, Chiu Y-W, Hwang S-J, Hung C-C, et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;63:68–75.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.011>.

188. Fudim M, Ashur N, Jones AD, Ambrosy AP, Bart BA, Butler J, et al. Implications of peripheral oedema in heart failure with preserved ejection fraction: a heart failure network analysis. *ESC Heart Failure* 2021;8:662–9.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.13159>.

189. Schrotten NF, Damman K, Valente MAE, Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Long-term changes in renal function and perfusion in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2016;105:10–6.
<https://doi.org/10.1007/s00392-015-0881-9>.

190. de Silva R, Nikitin NP, Witte KKA, Rigby AS, Goode K, Bhandari S, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006;27:569–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi696>.

191. Navaneethan SD, Roy J, Tao K, Brecklin CS, Chen J, Deo R, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of pulmonary hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:877–86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014111111>.

192. Vuckovic KM, Puzantian H. Estimated glomerular filtration rate and 6-minute walk distance in African Americans with mild to moderate heart failure. *Cardiorenal Med* 2017;7:227–33. <https://doi.org/10.1159/000471810>.

193. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1966–2011. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.001>.

194. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Сучасні світові тенденції лікування хронічної серцевої недостатності: фокус на валсартан. *Практикуючий Лікар* 2021:57–61.

195. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації “Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об’єкта дослідження.” Офіційний вебпортал парламенту України 2008. https://zakon.rada.gov.ua/go/990_005 (accessed September 8, 2021).

196. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Багрій АЄ, Дзяк ГВ, Дядик ОІ, Жарінов ОЙ. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих (скорочений варіант). *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини* 2015;2015:65–71. <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.01.065>.

197. Міністерство охорони здоров’я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії 2012.

198. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

199. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» 2004.
200. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *ASSRJ* 2017;4:258–63. <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>.
201. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence: *Medical Care* 1986;24:67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
202. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1–452.
203. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40:373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
204. Crapo RO, Enright PL, Zeballos RJ. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
205. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 1993;71:1106–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90582-w](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90582-w).
206. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–71. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
207. Riffenburgh R, Gillen D. *Statistics in medicine*. Elsevier Inc. London: 2020.
208. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ. *Біостатистика*. Київ: Книга Плюс; 2009.

209. Fairchild AJ, McDaniel HL. Best (but oft-forgotten) practices: mediation analysis. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1259–71. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152546>.

210. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173–82. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.51.6.1173>.

211. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 1st ed. Wiley; 2013. <https://doi.org/10.1002/9781118548387>.

212. Fernandes AAT, Figueiredo Filho DB, Rocha EC da, Nascimento W da S. Read this paper if you want to learn logistic regression. *Rev Sociol Polit* 2020;28:006. <https://doi.org/10.1590/1678-987320287406en>.

213. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Fam Med Com Health* 2020;8:e000262. <https://doi.org/10.1136/fmch-2019-000262>.

214. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J* 2014;35:1925–31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu207>.

215. Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Test* 2016;8:36–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>.

216. Lowry R. Website for statistical computation. VassarStats 2022. <http://vassarstats.net/index.html>.

217. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії. *Вісник проблем біології і медицини* 2021;4:204–8. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-204-208>.

218. Khaniukov OO, Smolianova OV. Dynamics of glomerular filtration rate depending on medication adherence in patients with chronic heart failure associated with hypertension and decreased renal function. *Український Кардіологічний*

Журнал Додаток 1 Матеріали XXIII Національного Конгресу Кардіологів України (Київ, 20—23 Вересня 2022 р) 2022;29:108.

219. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Аналіз показника швидкості клубочкової фільтрації в залежності від клінічних характеристик та результату тесту з 6-хвилинною ходьбою у хворих з хронічною серцевою недостатністю. Актуальні питання клінічної медицини: мат. XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022, р. 180–2.

220. Díez-Villanueva P, Jiménez-Méndez C, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2021;18:219–32. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.03.009>.

221. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Якість життя у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок в залежності від прихильності до лікування. Всеукраїнська науково-практична конференція з сімейної медицини «Від науки до практики». (9 – 10 лютого 2022 р.), м.Дніпро: Дніпровський державний медичний університет. Постерна доповідь. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22639.10409>.

222. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Фактори, що обумовлюють зв'язок між прихильністю до лікування та якістю життя у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок: кореляційний аналіз. *Буковинський Медичний Вісник* 2021;25:138–43. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.21>.

223. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Якість життя та прихильність до лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. *Вісник Харківського Національного Університету Імені В Н Каразіна Серія «Медицина»* 2021:40–8. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-05>.

224. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Якість життя у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок в залежності від прихильності до лікування, Дніпро: Дніпровський Державний Медичний Університет.: 2022. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22639.10409>.

225. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open* 2017;1:bjgpopen17X101013. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen17X101013>.

226. Khaniukov OO, Smolianova OV. Medication adherence and decreased kidney function as predictors of hospitalization for chronic heart failure in elderly patients. *Art of Medicine* 2021;88–94. <https://doi.org/10.21802/artm.2021.3.19.88>.

227. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. *Вісник проблем біології і медицини* 2021;161:149–53. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>.

228. Ханюков ОО, Смольянова ОВ. Швидкість клубочкової фільтрації як предиктор госпіталізацій з приводу хронічної серцевої недостатності у хворих з артеріальною гіпертензією та хронічною хворобою нирок. Актуальні питання клінічної медицини: мат. XV всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (19 листопада 2021 року), Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ»; 2021, р. 283–5.

229. Löffler AI, Cappola TP, Fang J, Hetzel SJ, Kadlec A, Astor B, et al. Effect of renal function on prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115:62–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.055>.

230. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *JAHN* 2019;8. <https://doi.org/10.1161/JAHN.119.014240>.

231. Bobbio E, Bollano E, Polte CL, Ekelund J, Rådegran G, Lundgren J, et al. Association between central haemodynamics and renal function in advanced heart failure: a nationwide study from Sweden. *ESC Heart Fail* 2022;9:2654–63. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13990>.

232. Uszko-Lencer NH, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca H-P, Pitta F, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 2017;240:285–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.109>.

233. O’Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: causes and consequences. *JASN* 2017;28:407–20. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015121308>.

234. Erceg P, Despotovic N, Milosevic DP, Soldatovic I, Mihajlovic G, Vukcevic V, et al. Prognostic value of health-related quality of life in elderly patients hospitalized with heart failure. *Clin Interv Aging* 2019;14:935–45. <https://doi.org/10.2147/CIA.S201403>.

235. Lupón J, Gastelurrutia P, de Antonio M, González B, Cano L, Cabanes R, et al. Quality of life monitoring in ambulatory heart failure patients: temporal changes and prognostic value. *Eur J Heart Fail* 2013;15:103–9. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs133>.

236. Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, Samos F-A, Unverzagt M, Prondzinsky R. Improving treatment adherence in heart failure. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:423–30. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0423>.

237. Schulz M, Griese-Mammen N, Schumacher PM, Anker SD, Koehler F, Ruckes C, et al. The impact of pharmacist/physician care on quality of life in elderly heart failure patients: results of the PHARM-CHF randomized controlled trial. *ESC Heart Fail* 2020;7:3310–9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12904>.

238. Benes J, Kotrc M, Jarolim P, Hoskova L, Hegarova M, Dorazilova Z, et al. The effect of three major co-morbidities on quality of life and outcome of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2021;8:1417–26. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13227>.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 4 (162). С. 204 – 208. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-204-208>

2. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Якість життя та прихильність до лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021. № 43. С. 40 – 48. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-05>

3. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Фактори, що обумовлюють зв'язок між прихильністю до лікування та якістю життя у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок: кореляційний аналіз. Буковинський медичний вісник. 2021. № 3 (99). С. 138-143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.21>

4. Khaniukov O.O., Smolianova O.V. Medication adherence and decreased kidney function as predictors of hospitalization for chronic heart failure in elderly patients. Art of Medicine. 2021. № 3 (19). С. 88-94. <https://doi.org/10.21802/artm.2021.3.19.88>

5. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Сучасні світові тенденції лікування хронічної серцевої недостатності: фокус на валсартан. Практикуючий лікар. 2021. № 1. С. 57-61. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7522738>.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Актуальні питання клінічної медицини: XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю (19 листопада 2021 року), – Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (форма участі – постерна доповідь, публікація тез).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція з сімейної медицини «Від науки до практики». (9 – 10 лютого 2022 року). м.Дніпро: Дніпровський державний медичний університет (форма участі – постерна доповідь).
3. Modern science: innovations and prospects: the 11th International scientific and practical conference (July 24 – 26, 2022). Stockholm, Sweden (форма участі – публікація тез).
4. XXIII Національний конгрес кардіологів України (м.Київ, 20 – 23 вересня 2022 р.) (форма участі – публікація тез).
5. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (19 – 20 жовтня 2022), м.Дніпро: Дніпровський державний медичний університет (форма участі – постерна доповідь).
6. Актуальні питання клінічної медицини: XVI Всеукраїнський науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю (24 – 25 листопада 2022 року), м.Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (форма участі – публікація тез).
7. XXI Національний конгрес кардіологів України (м.Київ, 22 – 25 вересня 2020 р.) (форма участі – постерна доповідь).

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 БДМУ з науково-педагогічної
 роботи

Ігор ГЕРУШ
 12
 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Чинники, що впливають на якість життя у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Фактори, що обумовлюють зв'язок між прихильністю до лікування та якістю життя у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок: кореляційний аналіз. Буковинський медичний вісник. 2021. № 3 (99). С. 138-143. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.21>
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини.
5. Термін впровадження: 24.11.2021 – 18.12.22.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів ОР «Магістр» за спеціальністю 222 «Медицина», що дозволило поглибити знання щодо чинників, які впливають на рівень якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
 фізичної реабілітації, спортивної медицини,
 д.мед.н., професор

 Віктор ТАЩУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Дніпровського державного медичного університету

кафедри, професор

Вадим ВІЗІР

12 2022р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини з Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії. Вістник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 4 (162). С. 204 – 208. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-204-208>
4. Де впроваджено: кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб.
5. Термін впровадження: 12.01.2022 – 20.12.22.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів ОР «Магістр» спеціальність 222 «Медицина», що дозволило покращити розуміння факторів ризику розвитку погіршення функції нирок у хворих з ХСН на фоні артеріальної гіпертензії.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри загальної
практики – сімейної медицини та
внутрішніх хвороб,
д.мед.н., професор

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медичного університету



д. мед. н., проф.

Валерій ГУМАНСЬКИЙ

12 / 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Артеріальний тиск як фактор, що обумовлює зв'язок між прихильністю до лікування та якістю життя хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини з Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Якість життя та прихильність до лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021. №43. С. 40 – 48. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-05>
4. Де впроваджено: кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії.
5. Термін впровадження: 12.01.2022 – 28.12.22.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів ОР «Магістр» спеціальність 222 «Медицина», що дозволило підвищити розуміння необхідності контролю артеріального тиску для покращення якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри
пропедевтики внутрішньої
медицини, променевої
діагностики та променевої
терапії, д. мед. н., професор

Ланна ЛУКАШЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету



М.П.Дорогова
д.мед.н., проф. ЗВО

Олег ВЛАСЕНКО

12 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини.
5. Термін впровадження: 02.09.2021 – 20.12.22.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів 6 курсу ОР «Магістр» за спеціальністю – 222 «Медицина», що дозволило покращити розуміння факторів, які впливають на рівень госпіталізацій у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні зниженої функції нирок.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н., професор ЗВО

Вадим ЖЕБЕЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету

Ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., проф. Олег ВЛАСЕНКО



« 29 12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Фактори, що впливають на погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 4 (162). С. 204 – 208. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-204-208>
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини 3.
5. Термін впровадження: 03.02.2022 – 28.12.22.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів 6 курсу ОР «Магістр» за спеціальністю – 222 «Медицина», що дозволило покращити розуміння факторів ризику розвитку погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини 3
д.мед.н., професор

Валерій ІВАНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ТОВ Валеолайф МЦ Валео Діагностик

Олег САФОНОВ

«26» грудня 2022р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: «Спосіб прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вістник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>
4. Де впроваджено:
5. Термін впровадження: 11.01.22 – 30.09.22
6. Загальна кількість спостережень: 43
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Достовірне прогнозування госпіталізацій протягом наступних 6 місяців	86%	84%

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження лікар ЗП-СЛ Олена ЛЕМЕШКО



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
комунального підприємства
"Медичне об'єднання Луцької
міської територіальної громади" "



Олена Духлевич
12 / 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Визначення дистанції, що пройдено під час ТБХ, для виявлення пацієнтів з групи ризику погіршення функції нирок протягом року».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м.Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Предиктори погіршення функції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії. Вістник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 4 (162). С. 204 – 208. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-204-208>
4. Де впроваджено: центру кардіоваскулярної патології і тромболізує комунального підприємства "Луцька міська клінічна лікарня".
5. Термін впровадження: 11.01.22 – 20.12.22
6. Загальна кількість спостережень: 60.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 88%.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач центру кардіоваскулярної патології
д.мед.н., професор

Андрій Ягенський

«Затверджую»
В.о. директора
Задорожний О.Ю.



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м.Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вістник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>
4. Де впроваджено:
5. Термін впровадження: 11.01.22 – 30.09.22
6. Загальна кількість спостережень: 49
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: достовірне прогнозування госпіталізацій виявлено у 87% за даними установи, що проводила впровадження.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження

Меріам Задорожна
Ханюков О.О.
Смольянова О.В.

«Затверджую»
В.о. директора
Задорожний О.Ю.



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету (49044, м.Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вістник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>
4. Де впроваджено:
5. Термін впровадження: 11.01.22 – 30.09.22
6. Загальна кількість спостережень: 64
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: достовірне прогнозування госпіталізацій виявлено у 87% за даними установи, що проводила впровадження.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження

завідувач амбулаторії ЗПСМ м.т
Кривченко І.В.



«Затверджую»
В.о. директора
Задорожний О.Ю.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м.Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Джерело інформації: Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вістник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>
4. Де впроваджено:
5. Термін впровадження: 11.01.22 – 30.09.22
6. Загальна кількість спостережень: 57
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: достовірне прогнозування госпіталізацій виявлено у 87% за даними установи, що проводила впровадження.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження

Відп. за впровадження
Смольянова О.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. Головного лікаря ДУ
«Національний інститут терапії імені
Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків
Аболмасов О.М.

10 01 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

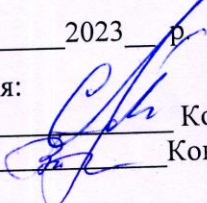
1. Пропозиція для впровадження: «Спосіб прогнозування госпіталізації протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та зниженої функції нирок».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, О.В. Смольянова.
3. Ханюков О.О., Смольянова О.В. Прогностична модель передбачення госпіталізацій протягом 6 місяців у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю: розробка, обґрунтування, оцінка. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Випуск 3 (161). С. 149-153. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-149-153>
4. Де впроваджено: відділення гіпертензій та захворювань нирок, відділ артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень.
5. Термін впровадження: 01.12.22 – 07. 01.23
6. Загальна кількість спостережень: 10
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації:

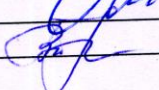
Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Достовірне прогнозування госпіталізацій протягом наступних 6 місяців	86%	80%

8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

“ 10 ” 01 2023 р.

Відповідальні за впровадження:

Зав. відділом, професор  Коваль С.М.

Зав. відділенням, к. мед. н.  Конькова В.С.