

Л.Г. Воронков  
Г.В. Яновский  
Е.В. Устименко  
О.И. Семененко

Институт кардиологии, Киев

## ПРЕДИКТОРЫ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ И ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ МАНИФЕСТИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, выживаемость, прогноз.

**Резюме.** Цель работы — изучение предикторов 5-летней выживаемости больных с клинически манифестированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и разработка системы индивидуального прогнозирования ее течения. База данных сформирована на основании результатов обследования 390 пациентов с клиническими признаками ХСН. Дилатационная кардиомиопатия выявлена у 146 больных, ХСН на фоне ишемической болезни сердца — у 244. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у 225 пациентов составила менее 40%, у 165 — более 40%. Показатели выживаемости оценивали методом Каплана — Мейера. Для определения независимых предикторов выживаемости использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Прогностическую ценность показателей определяли по формуле для количества информации. Для индивидуального прогнозирования течения заболевания использовали байесовский метод. Независимыми предикторами выживаемости пациентов с ХСН по данным регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса являются конечно-систолический объем (КСО), ФВ ЛЖ, систолическое и диастолическое АД, наличие митральной регургитации, гемодинамический вариант ХСН, наличие зубца Q на ЭКГ, АВ-блокады, уровень натрия и билирубина в сыворотке крови, количество лимфоцитов и уровень фибриногена в крови. Наиболее информативными предикторами выживаемости являются индексы КСО и КДО, ФВ ЛЖ, КСО, гемодинамический вариант ХСН, ФК СН при поступлении и при выписке, относительная толщина стенки миокарда, КДО, стадия гипертонической болезни и индекс массы миокарда. С применением компьютерного и табличного методов прогнозируют 5-летнюю выживаемость больных с ХСН с точностью соответственно 71,0–80,3 и 70,0–80,0%.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из главных проблем клинической кардиологии. Это определяется как плохим прогнозом данного синдрома (5-летняя выживаемость пациентов сопоставима с таковой пациентов со злокачественными эпителиальными опухолями), так и серьезными финансовыми затратами, сопряженными с лечением такого рода пациентов (Massie B. et al., 1987; Saxon LA. et al., 1993; Cowburn P. et al., 1998).

Анализ клинических факторов, способных влиять на выживаемость больных с ХСН, является актуальным, поскольку необходимы совершенствование методов их диспансеризации и определение

показаний к хирургическому лечению. Объединение наиболее значимых предикторов выживаемости пациентов с ХСН в математической модели, позволяющей осуществлять индивидуальное прогнозирование клинического течения данного синдрома, является наиболее оптимальным подходом (Солейко О.В., 1995; Яновский Г.В. и соавт., 1998). Ранее подобный подход использовали для прогнозирования выживаемости больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (Солейко О.В., 1995), 3-летней выживаемости больных с ХСН различного генеза (Яновский Г.В., 1998). В этих единичных исследованиях использовали ограниченное число параметров и, в частности, не учи-

тывали результаты эхокардиографии, отражающие характер ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Цель работы — изучение предикторов 5-летней выживаемости больных с клинически манифестированной ХСН и разработка системы ее индивидуального прогнозирования.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

База данных сформирована на основании результатов обследования 390 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет (в среднем —  $52,15 \pm 0,59$  года) с клиническими признаками ХСН, находящихся на лечении в отделе сердечной недостаточности Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины с 1991 по 2000 г. Диагноз ХСН устанавливали по клиническим критериям классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, а ее функциональный класс (ФК) определяли по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА). У 149 больных из 390 обнаружена постоянная форма фибрилляции предсердий, у остальных сохранялся синусовый ритм. Инфаркт миокарда перенесли 67 пациентов. По данным стандартного эхокардиографического исследования у 225 пациентов ФВ ЛЖ составила менее 40%, у 165 — более 40%. ДКМП диагностирована у 146 больных, ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) — у 244 (в сочетании с артериальной гипертензией — в 184 случаях). ХСН IIА стадии диагностирована у 255 больных, IIБ стадии — у 135; I ФК — у 14, II — у 94, III — у 172, IV — у 110. В исследование не включали пациентов с ХСН III стадии по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, стенокардией IV ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов), нестабильной стенокардией, вторичной артериальной гипертензией, заболеваниями почек с нарушением азотовыделительной функции, клапанным пороком и воспалительными поражениями сердца, эндокринными заболеваниями (гипер- и гипотиреоз, сахарный диабет).

С помощью стандартной эхокардиографии измеряли и определяли (Е.С. Рей, к.м.н. В.Н. Чубучный, к.м.н. Е.В. Дмитриченко) следующие параметры: передне-задний размер левого предсердия (ЛП) по его короткой оси, конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры, конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объем ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, толщину стенки (ТС) ЛЖ в диастолу, ФВ. Рассчитывали относительную толщину стенки (ОТС) миокарда (соотношение суммы толщин МЖП и ТС к КДР) и отношение массы миокарда (Мм) к КДО (Мм/КДО). Вычисляли также приведенные к площади поверхности тела следующие величины: индекс массы миокарда (ИМм), ударный индекс (УИ), индекс КДО (ИКДО), индекс КСО (ИКСО). Для ретроспективной оценки выживаемости в течение 10 лет состояние больных определяли при повторной госпитализации путем стандартного анкетирования, а также методом опроса по почте и телефону. Анализировали выживаемость

(с участием с.н.с. О.И. Семененко) с помощью программы «STATISTICA for Windows. Release 5.1» (раздел Survival Analysis). Показатели выживаемости оценивали методом Каплана — Мейера (Кокс Д.Р., 1988). Для их сравнения применяли F-критерий Кокса, логарифмический ранговый критерий, обобщенный критерий Вилкоксона — Гехана, критерий Кокса — Ментела и обобщенный критерий Вилкоксона — Пето. Для определения независимых предикторов выживаемости использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса (Кокс Д.Р., 1988). Прогностическую ценность показателей определяли по формуле для количества информации (Яглом А.М., 1973). Для индивидуального прогнозирования течения заболевания как основной алгоритм использовали байесовский метод прогностической оценки событий (Гихман И.И., 1979).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кумулятивное соотношение выживаемости пациентов с клинически манифестированной ХСН (рисунок) в течение 5 лет прогрессивно ухудшалось, и к концу 5-го года наблюдения доля выживших составила 48%.

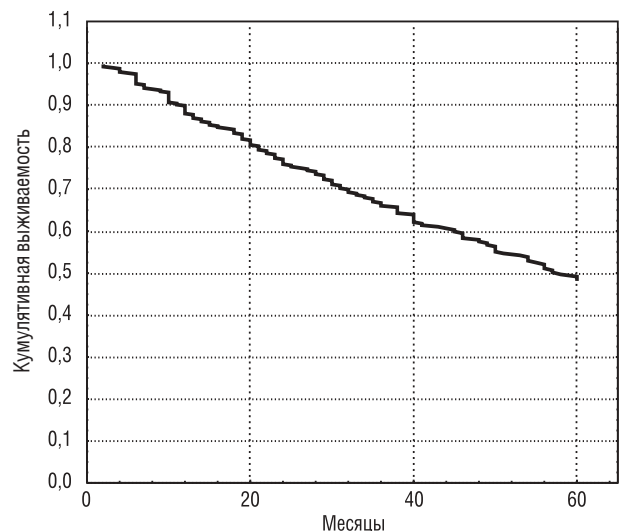


Рисунок. Кумулятивная кривая выживаемости больных с ХСН в течение 5 лет

Независимые предикторы выживаемости с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса определяли по группам, сформированным в зависимости от метода клинико-инструментального обследования больных в каждой отдельно сформированной модели (в соответствии со значениями  $\chi^2$  и  $p < 0,05$ ), адекватно отражающей взаимосвязь риска смерти с входящими в нее показателями (табл. 1).

Независимыми предикторами выживаемости больных с клинически манифестированной ХСН являются гемодинамический вариант сердечной недостаточности, уровень натрия и билирубина в сыворотке крови, КСО, ФВ ЛЖ, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД, митральная регургитация,

**Таблица 1**  
Независимые предикторы выживаемости больных с ХСН по результатам анализа регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса

Показатель	Бета	p
КСО, мл	0,02	0,04
ФВ ЛЖ, %	-4,67	0,03
Лимфоциты, %	-0,05	0,004
Фибриноген, мкмоль/л	-0,006	0,002
САД, мм рт. ст.	-0,02	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	0,02	0,011
Митральная регургитация	0,48	0,003
AV-блокада	0,40	0,01
Зубец Q	0,54	0,0004
Билирубин, мкмоль/л	0,01	0,009
Натрий, ммоль/л	-0,035	0,001
Вариант ХСН	1,06	0,002

наличие зубца Q на ЭКГ, AV-блокады, уровень лимфоцитов и фибриногена в крови.

Первым этапом при прогнозировании летального исхода и выживаемости больных с клинически манифестированной ХСН явилось вычисление информативной ценности всех анализируемых показателей. При этом прогностические интервалы выбирали таким образом, чтобы информативность признака была максимальной. Среди 91 показателя были отобраны 10 наиболее информативных (табл. 2).

**Таблица 2**  
Информативность исходных клинично-функциональных показателей при прогнозировании 5-летней выживаемости больных с ХСН

Показатель	Информативность (10 <sup>-3</sup> бит)
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	255,86
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	197,30
ФВ, %	192,65
КСО, мл	186,05
Вариант ХСН	167,53
ФК ХСН по NYHA исходный	145,83
ФК ХСН по NYHA на момент выписки	144,62
ОТС миокарда, см	111,99
КДО, мл	106,70
Стадия гипертонической болезни	100,31
ИМм, г/м <sup>2</sup>	84,66

Максимально информативны показатели, отражающие состояние систолической функции ЛЖ (в порядке убывания информативности): ИКСО, ИКДО, ФВ ЛЖ, КСО, ОТС миокарда, КДО и ИМм. Среди общеклинических показателей наиболее информативны ФК ХСН по NYHA, гемодинамический вариант ХСН и стадия гипертонической болезни.

На основании изучения информативности показателей был разработан компьютерный и табличный варианты 5-летнего индивидуального прогнозирования выживаемости и смертельного исхода больных, в основе алгоритма которых лежит формула Байеса:

$$P_S(B_j) = \frac{P(B_j) \cdot P_{B_j}(S)}{\sum_{j=1}^M P(B_j) \cdot P_{B_j}(S)},$$

где:

P(B<sub>j</sub>) — априорная вероятность реализации прогноза B<sub>j</sub>;

P<sub>B<sub>j</sub></sub>(S) — вероятность наличия симптомокомплекса S при развитии болезни в соответствии с гипотезой B<sub>j</sub>.

При этом априорные вероятности выживаемости и смерти приняты равными.

Для индивидуального прогнозирования на персональном компьютере учитывали следующие показатели: возраст пациента, этиологию ХСН (ИБС или ДКМП), наличие или отсутствие гипертонической болезни и ее стадию, гемодинамический вариант и стадию ХСН, ФК ХСН по NYHA, САД, наличие или отсутствие асцита, гидроторакса и зубца Q на ЭКГ, величину КСО, КДО, ЛП, ИКСО, ИКДО, УИ, ФВ ЛЖ, ИМм, Мм/КДО, ОТС миокарда и степень митральной недостаточности.

Чувствительность и специфичность компьютерного варианта индивидуального прогнозирования выживаемости и летального исхода составили соответственно 80,3 и 76,9%, на проверяющей выборке — 78 и 71%.

С целью упрощения прогнозирования и максимального приближения его к условиям практической деятельности кардиологов разработаны специальные методы оценки вероятности прогнозов по таблицам. Для построения таблиц использовали сочетания следующих показателей: ФВ ЛЖ, ОТС миокарда, ИКСО, САД, ФК ХСН по NYHA и этиологию ХСН (ИБС или ДКМП). Образец одного из табличных вариантов прогнозирования представлен в табл. 3.

**Таблица 3**  
Вероятность летального исхода у больных с ХСН в течение 5 лет в зависимости от ФВ ЛЖ, САД и нозологии ХСН

Показатель	ФВ ЛЖ, %					
	≤40			>40		
САД, мм рт. ст.	≤100	100-140	>140	≤100	100-140	>140
ИБС	83	69	51	35	19	10
ДКМП	94	88	—	65	45	—

Заштрихованные графы таблицы указывают на наиболее неблагоприятное сочетание факторов. Чувствительность табличного метода прогнозирования выживаемости составила 80%, а специфичность — 72%; в проверяющей выборке — соответственно 70 и 57%.

Оценка прогноза по таблицам, как и прогнозирование на персональном компьютере, возможны лишь с учетом всех ограничений, принятых для включения больных в данное исследование.

## ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами выживаемости пациентов с ХСН по данным регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса являются КСО, ФВ ЛЖ, САД и ДАД, наличие митральной регургитации, гемодинамический вариант ХСН, наличие зубца Q на ЭКГ, AV-блокады, уровень натрия и билирубина в сыворотке крови, количество лимфоцитов и уровень фибриногена в крови.

2. Наиболее информативными предикторами выживаемости больных с ХСН являются в порядке убывания информативности: ИКСО (255·10<sup>-3</sup> бит), ИКДО (197·10<sup>-3</sup> бит), ФВ (193·10<sup>-3</sup> бит), КСО (186·10<sup>-3</sup> бит), гемодинамический вариант ХСН (167·10<sup>-3</sup> бит), ФК

ХСН при поступленні в стаціонар ( $146 \cdot 10^{-3}$  бит) і при виписці ( $145 \cdot 10^{-3}$  бит), ОТС міокарда ( $112 \cdot 10^{-3}$  бит), КДО ( $107 \cdot 10^{-3}$  бит), стадія гіпертонічної хвороби ( $100 \cdot 10^{-3}$  бит), ИМм ( $85 \cdot 10^{-3}$  бит).

3. Розробанні на основі байєсовського підходу комп'ютерний і табличний методи дозволяють прогнозувати 5-літню виживаність хворих з клінічною манифестованою ХСН з точністю відповідно 71,0–80,3 і 70,0–80,0%, по даним оцінки їх чутливості і специфічності в основній і перевіряючій вибірках.

## ЛИТЕРАТУРА

Гихман И.И., Скороход А.В., Ядренко М.И. (1979) Теория вероятностей и математическая статистика. Вища шк., Киев, с. 56.

Кокс Д.Р., Оукс Д. (1988) Анализ данных типа времени жизни. Финансы и статистика, Москва, с. 19–52.

Солейко О.В. (1995) Дилатационная кардиомиопатия: компьютерный многофакторный анализ в прогнозировании исходов. Укр. кардиол. журн., додаток 1: 53.

Яглом А.М., Яглом И.М. (1973) Вероятность и информация. Наука, Москва, с. 68–128.

Яновский Г.В., Воронков Л.Г., Севастьянова Т.В., Семенов О.И. (1998) Прогнозирование выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью. Укр. кардиол. журн., 10: 33–36.

Cowburn P., Cleland J., Coats A., Komajda M. (1998) Risk stratification in chronic heart failure. Eur. Heart J., 19: 696–710.

Massie B., Conway M. (1987) Survival of patients with congestive heart failure: past, present and future prospects. Circulation, 75(Suppl. IV): 75–78.

Saxon L.A., Stevenson W.G., Middlekauff H.R. et al. (1993) Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol., 72: 62–65.

## ПРЕДИКТОРИ 5-РІЧНОЇ ВИЖИВАНОСТІ ХВОРИХ ТА ІНДИВІДУАЛЬНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ КЛІНІЧНО МАНІФЕСТОВАНОЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНІСТІ

Л.Г. Воронков, Г.В. Яновський,  
О.В. Устименко, О.І. Семенов

**Резюме.** Мета дослідження — вивчення предикторів 5-річної виживаності хворих з клінічно манифестованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та розробка системи індивідуального прогнозування її перебігу. База даних сформована на підставі результатів обстеження 390 пацієнтів з клінічними ознаками ХСН. Дилатативна кардіоміопатія виявлена у 146 хворих, ХСН на фоні ішемічної хвороби серця — у 244. Фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у 225 становила менше 40%, у 165 пацієнтів — понад 40%. Показники виживаності оцінювали методом Каплана — Мейєра. Для визначення незалежних предикторів виживаності використовували регресійну модель пропорційних ризиків Кокса. Прогностичну цінність показників визначали за формулою для кількості інформації. Для індивідуального прогнозування перебігу захворювання використовували байєсовський метод. Незалежними предикторами виживаності пацієнтів із ХСН за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є

кінцево-сistolічний об'єм (КСО), ФВЛШ, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, наявність мітральної регургітації, гемодинамічний варіант ХСН, наявність зубця Q на ЕКГ, АВ-блокади, рівень натрію та білірубину в сироватці крові, кількість лімфоцитів та рівень фібриногену в крові. Найбільш інформативними предикторами виживаності є індекси КСО і КДО, ФВЛШ, КСО, гемодинамічний варіант ХСН, ФКСН на час госпіталізації та виписки, відносна товщина стінки міокарда, КДО, стадія гіпертонічної хвороби та індекс маси міокарда. Із застосуванням комп'ютерного та табличного методів прогнозують 5-річну виживаність хворих на ХСН з точністю відповідно 71,0–80,3 та 70,0–80,0%.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, виживаність, прогноз.

## 5-YEAR'S SURVIVAL PREDICTORS AND INDIVIDUAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CLINICALLY-MANIFESTED CHRONIC HEART FAILURE

L.G. Voronkov, G.V. Yanovsky,  
H.V. Ustimenko, O.I. Semenenko

**Summary.** The aim of the present study was to investigate 5-year's survival predictors in patients with clinically-manifested chronic heart failure (CHF) and to elaborate the system of its individual prognosis. The database represents 390 clinically-manifested CHF patients (NYHA status II–IV; ischemic or/and hypertensive — 244 patients, non-ischemic — 146 patients). 225 patients demonstrated impaired ( $EF \leq 40\%$ , group 1) and 165 — preserved ( $EF > 40\%$ , group 2) left ventricle (LV) systolic function. Definition of survival was performed using Kaplan — Meier method. Significant predictors of survival in the multivariate model were identified using Cox proportional-hazard model. The most informative predictors of survival were identified using formula for information quantity. For individual prognosis was used Bayes formula. Significant echocardiographic predictors of survival in the Cox proportional-hazard model are LV end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), systolic and diastolic blood pressure, mitral regurgitation, CHF haemodynamic variant, presence of Q-wave at 12-lead EKG, AV-blockade, sodium and bilirubin serum level, lymphocytes score and serum level fibrinogen. The most informative predictors of survival are end-systolic index, end-diastolic index, EF, ESV, CHF haemodynamic variant, NYHA status of CHF, relative wall thickness, EDV, stage of essential hypertension and myocardial mass index. Computer and tabular methods prognosed 5-year's survival in CHF patients with 71,0–80,3 and 70,0–80,0% predictive accuracy.

**Key words:** chronic heart failure, survival, prognosis.

### Адрес для переписки:

Воронков Леонид Георгиевич  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины