



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66574 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 8/00
G01N 33/48 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

1

(21) u201107367

(22) 14.06.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) УДОВИЧЕНКО МАРИНА МИХАЙЛІВНА, РУДИК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ, ОПАРІН ОЛЕКСАНДР ЛЕОНІДОВИЧ, ЛОЗИК ТЕТЯНА ВАЛЕНТИНІВНА, ПИВОВАР СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, ПЕДАН НАТАЛЯ ВАСИЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб прогнозування виживання хворих з СН, асоційованою з ЦД 2-го типу, у якому проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження та лабораторні дослідження крові, на підставі логістичного аналізу одержаних індивідуальних даних виявляють незалежні змінні предиктори виживання, як ехокардіографічний предиктор вибирають фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), оцінюють виживання хворих за вибраний період спостереження, який **відрізняється** тим, що додатково як незалежні предиктори виживання вибирають індекс маси тіла (ІМТ), ударний об'єм (УО) лівого шлуночка (ЛШ), рівень гемоглобіну (Hb) та за результатами додатково проведеної полімеразної ланцюгової реакції визначають поліморфізм генів $\beta 1$ -адренорецепторів за двома мутаціями (Arg389Gly та Ser49Gly), отримані дані

2

вносять до комп'ютерної бази даних, оцінку прогнозу виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження здійснюють за рівнянням логістичної регресії, що має наступний вигляд:

$P_v = 1 / (1 + e^{-y})$, де:

P_v - прогноз виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження;

e - основа натурального логарифму (ln), що дорівнює 2,7184;

$y = K_1 * UO + K_2 * Hb + K_3 * IMT + K_4 * Gly389Arg + K_5 * Ser49Ser + K_6 * ЦД + K_7 * ОВ + C$ - це лінійне рівняння, яке представлено як сумарний результат, одержаний від складання виявлених незалежних предикторів виживання (UO, Hb, IMT, Gly389Arg, Ser49Ser, наявність ЦД, ФВ), кожний з яких помножений на визначений за власними даними регресійний коефіцієнт ($K_1 = -4,138$, $K_2 = 15,682$, $K_3 = -41,605$, $K_4 = 206,784$, $K_5 = 338,105$, $K_6 = 154,265$, $K_7 = -6,838$), та відображає вклад кожного незалежного предиктора у прогноз виживання впродовж 12 місяців, C - константа, що дорівнює - 1220, і, якщо значення P_v становить менш ніж 1,0, прогнозують ймовірність сприятливого перебігу захворювання та виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження, а якщо значення P_v становить більше або дорівнює 1,0, прогнозують ймовірність летального виходу впродовж 12 місяців спостереження внаслідок прогресування СН.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології, та може бути використана для оцінки тяжкості перебігу поєднаної патології та довгочасного прогнозу виживання хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), що поєднана з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, з використанням логістичної регресійної моделі.

Стратифікація ризику летального виходу у пацієнтів з ХСН - важливіша проблема в кардіології. За останні десятиріччя змінились: погляд на переважачі причини розвитку ХСН, визначення цього захворювання і перелік основних факторів, що

впливають на прогноз. Відповідно до сучасних уявлень ХСН - це синдром, який розвивається у результаті різних захворювань серцево-судинної системи, що призводить до зниження насосної функції серця, дисбалансу між гемодинамічними потребами організму і можливостями серця, хронічній гіперактивації нейрогуморальних систем серця. Незважаючи на застосування сучасних методів її лікування, виживання таких пацієнтів лишається незадовільним. За різними даними виживання хворих через один, два і п'ять років складало відповідно 80, 73 і 50 % (Гиляревский С.Р. Метаболи-

(13) U

(11) 66574

(19) UA

ческие подходы к лечению ХСН / С.Р. Гиляревский // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2009. - Т. 10, №2. - с. 115-121).

Коморбідний стан ще одна актуальна проблема сучасності, що пов'язана з ХСН. У пацієнтів з коморбідними захворюваннями, зокрема у пацієнтів з ХСН, що поєднана з ЦД 2-го типу, значно підвищується тяжкість стану, погіршується прогноз. Від вірогідності прогнозування перебігу поєднаної патології залежить вибір патогенетично обґрунтованої тактики спостереження хворого. Оскільки наявність вираженої супутньої патології у клінічних дослідженнях лікарських засобів (ЛЗ), як правило, відноситься до критеріїв виключення, тому вірогідних даних про особливості діагностики, перебігу та лікування коморбідних захворювань у даний час одержано вкрай мало. (Научно-практическая конференция рабочей группы по сердечной недостаточности Ассоциации кардиологов Украины - 15-16 апреля 2010 г., Ужгород // Серцева недостатність. - №2. - 2010. - с. 86-88.).

Відомо використання декілька індексів коморбідності для стандартизації досліджень, у яких приймали участь пацієнти з поєднаною патологією. Найбільш популярний з них є індекс коморбідності Чарлсона, який використовують для прогнозу довготермінового (10 років) виживання хворих за шкалою балів (0-5 балів). (Charlson M.E, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J Chron Dis. - 1987 - Vol. 40(5). - P. 373-383). При обчисленні індексу коморбідності Чарлсона бали підсумовують за віком та наявністю супутніх соматичних захворювань, при цьому по 1 балу додають за кожні 10 років життя після 40 років (40-49 років - 1 бал, 50-59 років - 2 бали).

Недоліком даного підходу є те, що прогноз виживання здійснюють лише з врахуванням коморбідної патології. При цьому не аналізують індивідуальні клінічні характеристики пацієнта, що знижує інформативність прогнозу.

На даний час актуальним є пошук найбільш значущих незалежних предикторів виживання, які базуються на аналізі індивідуальних даних пацієнтів з поєднаною патологією, та об'єднання їх в математичну модель.

Відоме дослідження (Gustafsson F., Schou M., Dridi N. Et al. Incidence and predictors of hospitalization or death in patients managed in multidisciplinary heart failure clinics // Eur J Heart Fail. - 2009. - Vol. 11(4). - P. 413-419), що було проведено за участю 4012 хворих, які отримували лікування у 18 Датських спеціалізованих багатопрофільних лікарнях протягом 580 діб. Середній вік пацієнтів - 69 років. Близько 83 % пацієнтів мали систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) серця. У 52 % випадків до включення у дослідження пацієнти мали попередні госпіталізації (протягом 90 діб) з приводу ХСН. Виживання хворих з ХСН та наявністю ЦД прогнозують через 6 та 12 місяців спостереження. Частота госпіталізації та рівень смертності були 31 % та 45 % відповідно. як незалежні предиктори виживання були визначені: вік хворих, функціональний клас ХСН (III та IV), рівень креатиніну за результатами біохімічного дослі-

дження крові, наявність попередньої госпіталізації з приводу ХСН в анамнезі.

Недоліком є обмежений спектр електрокардіографічних показників стану серця, які оцінюють як незалежні предиктори виживання, що не дає можливості одержати об'єктивну інформацію про особливості перебігу поєднаної патології та адекватно оцінити ступінь вірогідності прогнозу виживання хворих з ХСН при наявності ЦД 2-го типу.

Відомі епідеміологічні дослідження, у яких брали участь 1119 пацієнтів з ХСН II-IV ФК, систолічною дисфункцією (ФВ<45 %) та ЦД 2-го типу (Shi C., Wang L.J., Hu D.F. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcome in patients with chronic heart failure and diabetes // Chin Med J. - 2010. - Vol. 123(6). - P. 646-650), вибрані за прототип. Для повного розуміння характеру захворювання, поряд з її розповсюдженістю, у дослідженнях визначали як кінцеві точки смерть, трансплантацію серця та рефрактерну до терапії ХСН, частоту госпіталізацій з цього приводу. За період з 1995 по 2009 років ретроспективно був проведений аналіз клінічної характеристики хворих (скарги, дані об'єктивного обстеження). У ході проведеного мультіваріаційного логістичного аналізу були виявлені наступні незалежні предиктори ризику летального кінця у пацієнтів з ХСН та ЦД 2-го типу: вік, функціональний клас (ФК) ХСН по NYHA, кінцево-систолічний розмір (КСР) та фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) серця за результатами ехокардіографічного обстеження, рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb1c) за результатами біохімічного дослідження крові.

За даними цього дослідження виявлено, що розповсюдженість ХСН на тлі ЦД 2-го типу прогресивно зростала з часом і становила 16,9 % у 1995-1999 роках, 20,4 % у 2000-2004 роках та 29,1 % у 2005-2009 роках. Встановлений рівень захворюваності за віком був наступним: 18,5 % у віці до 60 років, 26,6 % з 60 до 90 років.

Пацієнти з ХСН та ЦД 2-го типу, у порівнянні з ХСН без ЦД 2-го типу, мали гіршу серцеву функцію, більш виражені зміни біохімічних показників та більш високий ризик смерті. Лікування таких пацієнтів гіпоглікемічними препаратами значно покращувало ФВ ЛШ серця та зменшувало ризик розвитку серцево-судинних подій. Підвищений рівень Hb1c був асоційований з більш вираженим КСР ЛШ та зниженою ФВ ЛШ серця, а також більш низькою виживаністю хворих з поєднаною патологією протягом 10 років.

У даному дослідженні для прогнозу виживання пацієнтів з поєднаною патологією як незалежні предиктори визначають параметри ехокардіографічного дослідження та показники біохімічного дослідження крові, які об'єднують в математичну модель, що підвищує інформативність прогнозу. Але недоліком прототипу є неврахування генетичних особливостей перебігу поєднаної патології, що знижує вірогідність прогнозу виживаності.

В основу корисної моделі поставлена задача - виявити на підставі логістичного аналізу незалежні ехокардіографічні, лабораторні та додатково генетичні предиктори, які найбільш впливають на прогноз виживання впродовж 12 місяців хворих з СН

при наявності ЦД 2-го типу, що дозволить підвищити ступінь вірогідності прогнозу та оптимізувати тактику ведення цієї категорії хворих у кожному конкретному випадку.

Поставлена задача вирішується шляхом удосконалення відомого способу прогнозування виживання хворих з СН, асоційованою з ЦД 2-го типу, у якому проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження та лабораторні дослідження крові, на підставі логістичного аналізу одержаних індивідуальних даних виявляють незалежні змінні предиктори виживання, як ехокардіографічний предиктор вибирають фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), оцінюють виживання хворих за обраний період спостереження. Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

- додатково як незалежні предиктори виживання вибирають індекс маси тіла (ІМТ), ударний об'єм (УО) лівого шлуночка (ЛШ), рівень гемоглобіну (Hb) та за результатами додатково проведеної полімеразної ланцюгової реакції визначають поліморфізм генів $\beta 1$ -адренорецепторів за двома мутаціями (Arg389Gly та Ser49Gly);
- отримані дані вносять до комп'ютерної бази даних;

- оцінку прогнозу виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження здійснюють за рівнянням логістичної регресії, що має наступний вигляд:

$$P_v = 1 / (1 + e^{-y}), \text{ де:}$$

P_v - прогноз виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження;

e - основа натурального логарифму (ln), що дорівнює 2,7184;

$y = K_1 \cdot UO + K_2 \cdot Hb + K_3 \cdot IMT + K_4 \cdot Gly389Arg + K_5 \cdot Ser49Ser + K_6 \cdot CD + K_7 \cdot OB + C$ - це лінійне рівняння, яке представлено як сумарний результат, одержаний від складання виявлених незалежних предикторів виживання (УО, Hb, ІМТ, Gly389Arg, Ser49Ser, наявність ЦД, ФВ), кожний з яких помножений на визначений за власними даними регресійний коефіцієнт ($K_1 = -4,138$, $K_2 = 15,682$, $K_3 = -41,605$, $K_4 = 206,784$, $K_5 = 338,105$, $K_6 = 154,265$, $K_7 = -6,838$), та відображає вклад кожного незалежного предиктора у прогноз виживання впродовж 12 місяців, C - константа, що дорівнює -1220;

- і, якщо значення P_v становить менш ніж 1,0, прогнозують ймовірність сприятливого перебігу захворювання та виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження;

- а якщо значення P_v становить більше або дорівнює 1,0, прогнозують ймовірність летального виходу впродовж 12 місяців спостереження внаслідок прогресування СН.

Здійснення статистичної процедури відбору нових незалежних змінних (предикторів) у бінарні класифікуючі моделі на основі логістичної регресії зумовлено наступним.

У ряді прикладних областей, зокрема таких як медицина, логістична регресія незмінно залишається популярним засобом для побудови бінарних класифікуючих моделей, навіть незважаючи на появу у останні два десятиріччя ефективних алгоритмів машинного навчання (Паклін Н.Б. Отбор переменных в логистическую регрессию генетическим алгоритмом // Искусственный интеллект. -

2008. - №3. - с. 714-719). Причини цього лежать у тому, що математичний апарат логістичної регресії добре вивчений, коефіцієнти регресії піддаються інтерпретації, є можливість підібрати точку відсічення (cut-off value) так, щоб модель забезпечувала заданий рівень чутливості.

При оцінці рівняння регресії у корисній моделі використовували метод прямого відбору (forward) змінних предикторів, який дозволяє ранжувати ознаки в залежності з їх вкладом у модель та у прогноз виживання хворих з СН та ЦД 2-го типу впродовж 12 місяців спостереження;

Вибір незалежних предикторів виживання є патогенетично обґрунтований, що обумовлено наступним.

Найбільш важливими гемодинамічними показниками скоротливої та насосної функції серця, які відображають систолу у міокарді є ФВ ЛШ та УО крові. У теперішній час вірогідно встановлено, що ФВ ЛШ є основним клінічним показником, який найбільш пов'язаний зі смертністю хворих, зокрема хворих з ХСН. В основі клінічних проявів СН лежить зменшення УО серця, а також переповнення, застій крові у судинах, які доставляють кров до серця. (Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Классификация сердечной недостаточности // Хроническая сердечная недостаточность. - 2002. - с. 70-76).

Відомо, що ІМТ є важливим прогностичним фактором виживання пацієнтів з серцево-судинною патологією. Встановлено, що при підвищенні ІМТ (більш, ніж 27 кг/м^2) ризик серцево-судинної смертності вірогідно зростає та різко погіршує прогноз хворих на серцево-судинну патологію. В той же час з'явилися дані, які підтверджують, що низький ІМТ (менш ніж 18 кг/м^2) - кахексія є ще більш загрозливим прогностичним фактором ризику по відношенню до серцево-судинної смертності. Зниження маси тіла є додатковою інформацією щодо динаміки та індивідуального прогнозу захворювання, оскільки свідчить про значно активовані патофізіологічні механізми прогресування СН. Клінічно значущою вважається втрата 7,5 % та більше маси тіла протягом останніх 6 місяців (Фомин И.В., Мареев В.Ю., Щербина Е.В. Кахексия как фактор формирования сердечно-сосудистых осложнений. Данные территориальной программы нижегородской области (1998-2000) // Consilium Medicum. - Том 2. - №3. - 2001).

Вибір як прогностичного предиктора рівня Hb дозволяє оцінити ступінь оксигенації крові та наявність анемії, яка впливає на прогноз. Визначення наявності анемії має клінічне значення з кількох причин. По-перше, добре відомо, що корекція анемії, як чинника, що обтяжує симптоматику СН, сприяє поліпшенню клініко-функціонального стану хворих По-друге, анемія асоційована з гіршим прогнозом виживання таких пацієнтів, причому її вираженість прямо корелює із їх смертністю. По-третє, анемія може свідчити про наявність клінічно актуальної супутньої патології, яка потребує відповідного лікування (Horwitz T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and significant increase in mortality in patients with advanced heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology. -

2002. - Vol. 39. - P. 1780-1786.); (Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J. et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // Amer. J. Med. - 2003. - Vol. 114. - P. 112-119).

Відомо, що одним з головних факторів ризику прогресування ХСН є наявність ЦД. Ризик розвитку СН у хворих з наявністю ЦД у 3-8 разів вищий, ніж у пацієнтів без ЦД. (Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Факторы риска развития ХСН // Хроническая сердечная недостаточность. - 2002. - с. 30-36). У теперішній час одержані докази виразного двостороннього причинно-наслідкового взаємозв'язку між цими двома захворюваннями та вірогідного погіршення прогнозу при їх поєднанні. Підвищення ризику у даній групі хворих обумовлено поєднанням у них декілька факторів, однак є дані про те, що ЦД сам по собі пошкоджує міокард. (Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Е. и др. Эффективность и безопасность применения метформина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Результаты исследования "Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в Борьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН" (РЭМБО-СД).

У патогенезі ХСН при діабетичному ураженні міокарда важлива роль належить специфічним змінам дрібних судин серця у вигляді мікроангіопатії. Ці зміни супроводжуються порушенням мікроциркуляції з подальшими значними морфологічними та функціональними змінами міокарда (Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Факторы риска развития ХСН // Хроническая сердечная недостаточность. - 2002. - с. 172-173).

Велику роль у прогресуванні серцево-судинних захворювань відіграють генетичні зміни. У теперішній час відомо, що ступінь відповіді на медикаментозну терапію СН може бути пов'язаний з фармакогенетичними особливостями кожного пацієнта. (Мойбенко А.А. Проблема предупреждения развития и прогрессирования СН // Серцева недостатність. - №1, 2011. - с. 8-9). Так виявлений як предиктор виживання (за власними даними оригінальних досліджень) поліморфізм генів β 1-адренорецепторів за двома мутаціями (Arg389Gly та Ser49Gly) сприяє більшому ризику прогресування СН на тлі ЦД 2-го типу. Це відбувається через те, що наявність вказаних 2 мутацій повністю нівелює адаптивну роль адреностимуляції при СН. В результаті чого неушкоджений міокард не може компенсувати втрачену у результаті після інфарктного кардіосклерозу систолічну функцію ЛШ.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені на базі регіонального клініко-діагностичного терапевтичного центру ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України". Обстежено 64 пацієнти з встановленою СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями NYHA, зі зниженою ФВ (менш ніж 45 %) та перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, середній вік хворих - (60,2±0,92) років. Пацієнти були розподілені на дві групи: в першу групу було включено 21 пацієнт з СН та супутнім ЦД 2-го типу, другу групу склали 43 хворих з СН без ЦД 2-го типу. Групи були зіставлені щодо віку та статі.

За результатами досліджень у 16,6 % хворих прогнозована ймовірність несприятливого перебігу захворювання та високий ризик летального виходу хворих протягом 12 місяців спостереження внаслідок прогресування СН, а у 83,4 % - прогнозована ймовірність сприятливого перебігу захворювання і виживаність хворих впродовж 12 місяців спостереження.

Статистична обробка проводилась методами параметричної та непараметричної статистики за допомогою програмного пакета "Statistica". Нормальність розподілу оцінювали методом Шапіро-Уїлкса. Вірогідність різниць між групами оцінювали в залежності від нормальності розподілу, використовуючи t-критерій Фішера-Стьюдента та тест Манна-Уїтні. При перевірці статистичних гіпотез за критичний рівень значимості (P) приймали величину 0,05. Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. Хворим зі встановленою СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями NYHA, зі зниженою ФВ (менш ніж 45 %), перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та ЦД 2-го типу проводять загальноприйнятні клініко-інструментальні обстеження (об'єктивне обстеження, ехокардіографію, рентгенологічне дослідження органів грудної клітини, електрокардіографію) та лабораторні дослідження крові. Ехокардіографія була проведена на апараті Vivid3 (Японія) в двомірному режимі з секторальним датчиком 3,5 мГц за стандартною методикою (ASE, 2005).

2. Для визначення генетичних особливостей хворого, беруть зразок крові з наступним формуванням лімфоцитарної суміші, з котрої виділяють ДНК. За допомогою додатково проведеної, згідно з корисною моделлю, полімеразної ланцюгової реакції визначають поліморфізм генів β 1-адренорецепторів за 2 алелями: за 389 алелем (гуанін-цитозин в ДНК), що веде до заміни амінокислоти Gly (гліцин) на Arg (аргінін) та за 49 алелем з заміною аденіну на гуанін, що призводить до заміни амінокислоти Ser (серин) на Gly (гліцин). як генетичні предиктори виживання виявлено 2 типи поліморфізму: Gly389Arg та Ser49Gly. За результатами проведених досліджень одержують індивідуальні дані хворого.

3. На підставі логістичного аналізу одержаних індивідуальних даних виявляють незалежні змінні предиктори виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження. як ехокардіографічні предиктори виживання визначають ФВ, згідно з корисною моделлю, додатково вибирають УО серця; рівень Hb; ІМТ (обчислюється як маса в кг, розділена на зріст у квадраті (в м²)), наявність коморбідної патології, а саме ЦД 2-го типу.

4. Виявлені незалежні предиктори виживання хворого протягом 12 місяців спостереження вносять до комп'ютерної бази даних;

5. Оцінку прогнозу виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження здійснюють за рівнянням логістичної регресії, що має наступний вигляд:

$P_v = 1 / (1 + e^{-y})$, де:

Пв - прогноз виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження;

e - основа натурального логарифму (ln), що дорівнює 2,7184;

$y = K1 \cdot YO + K2 \cdot Hb + K3 \cdot IMT + K4 \cdot Gly389Arg + K5 \cdot Ser49Ser + K6 \cdot ЦД + K7 \cdot ОВ + C$ - це лінійне рівняння, яке представлено як сумарний результат, одержаний від складання виявлених незалежних предикторів виживання (YO, Hb, IMT, Gly389Arg, Ser49Ser, наявність ЦД, ФВ), кожний з яких помножений на визначений за власними даними регресійний коефіцієнт ($K1 = -4,138$, $K2 = 15,682$, $K3 = -41,605$, $K4 = 206,784$, $K5 = 338,105$, $K6 = 154,265$, $K7 = -6,838$), та характеризує вклад кожного незалежного предиктора у прогноз виживання впродовж 12 місяців, C - константа, що дорівнює -1220.

6. Якщо значення Пв становить менш ніж 1,0, прогнозують ймовірність сприятливого перебігу захворювання та виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження.

7. Якщо значення Пв становить більше або дорівнює 1,0, прогнозують ймовірність летального виходу впродовж 12 місяців спостереження внаслідок прогресування СН. Чутливість прогнозу - 89 %; специфічність - 99 %;

Можливість використання корисної моделі підтверджується у наведених клінічних прикладах. Прогноз виживання хворих протягом 12 місяців спостереження здійснювали при ретроспективному аналізі історій хвороб у групи померлих та у групи пацієнтів, що вижили:

Приклад 1

Хворий В. (із групи померлих), 67 років, історія хвороби №1321 був госпіталізований зі скаргами на стискаючі болі за грудиною, які виникають при незначному фізичному навантаженні (підйом на перший поверх) і супроводжуються відчуттям нестачі повітря, задишки, нічні напади задухи, періодичні ніючі головні болі, серцебиття, набряки на гомілкях, відчуття тривожності, загальну слабкість. Хворіє впродовж 15 років, коли вперше з'явилися вище означені симптоми. Було діагностовано: ІХС: стабільна стенокардія напруги Ш ф.кл., післяінфарктний кардіосклероз (2001, 2002 та 2005 рік). Стан після аорто-коронарного шунтування (2003). СН 2-Б стадії, IV ФК зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ=24 %). ЦД 2-типу, субкомпенсований.

Об'єктивно: Гіперстенік. Зріст - 170 см, вага - 98 кг, IMT - 33,9 кг/м². Блідість шкірних покривів, акроціаноз. У легенях перкуторно-легеневий звук з коробочним відтінком, аускультативно-жорстке дихання, в середніх і нижніх відділах з обох сторін вислуховуються дрібнопузирчасті хрипи. Тони серця приглушені, грубий систолічний шум в точці Боткіна і на аорті, діяльність серця ритмічна. Артеріальний тиск (АТ) - 95/65 мм.рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) - 100 уд./хв. Живіт м'який, безболісний у всіх відділах. Печінка виступає на 3 см з-під краю реберної дуги. Пастозність гомілок і стоп.

Результати лабораторних досліджень: гемоглобін (Hb) - 151 г/л, цукор крові - 7,63 ммоль/л, загальний холестерин сироватки (ЗХС) - 6,2 ммоль/л, креатинін сироватки - 102 мкмоль/л.

Результати інструментальних методів обстеження: ЕхоКГ - фракція викиду (ФВ) - 24 %, ударний об'єм (УО) серця - 54,3 мл, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), акінезія міжпередсердної перегородки.

Рентген-дослідження органів грудної клітини: пневмосклероз, емфізема. Експерсія діафрагми знижена. Серце - гіпертрофія і дилатація лівого шлуночка. Кальциноз лівої і правої коронарної артерії, аортального клапана, дуги аорти. Гіпокінезія задньо-бокової стінки лівого шлуночка.

На підставі комплексного аналізу та узагальненні вищенаведених даних діагноз був підтверджений.

За результатами додатково проведеної полімеразної ланцюгової реакції, у хворого було визначено тип поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецепторів за алелем Gly389Arg та Ser49Gly. Поліморфізм гена був Ser49Ser та Gly389Arg.

Значення виявлених як незалежних змінних предикторів виживання у хворого наступні: УО серця дорівнює 54,3мл, рівень гемоглобіну становить 149 г/л, IMT - 33,9 кг/м², наявність Gly389Arg та Ser49Ser типів поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецепторів, наявність у хворого ЦД 2-го типу та значення ФВ - 24 %.

Оцінку виживання даного хворого впродовж 12 місяців підраховуємо за наступним рівнянням логістичної регресії:

$$Пв = 1 / (1 + e^{-y})$$

$$y = (-4,138) \cdot 54,3 + 15,682 \cdot 149 + (-41,605) \cdot 33,9 + 206,784 \cdot 1 + 338,105 \cdot 1 + 154,265 \cdot 1 + (-6,838) \cdot 24 - 1220 = 225$$

$$Пв = 1 / (1 + 2,7184^y) = 1.$$

Прогнозують ймовірність прогресування СН та високий ризик летального виходу впродовж 12 місяців спостереження. Прогноз підтвердився: у цього хворого, в ході телефонного контакту з близькими пацієнта було встановлено факт смерті від недостатності кровообігу, не зважаючи на адекватну медикаментозну терапію, що проводилась у повному обсязі.

Приклад 2

Хвора Т. (із групи, що вижили), 63 роки, № історії хвороби 4722, на післяінфарктний кардіосклероз (без уточнення давнини) була госпіталізована зі скаргами на задишку, яка виникає при незначному фізичному навантаженні, підсилюється в горизонтальному положенні, на напади стискаючого болю за грудиною, серцебиття, набряки нижніх кінцівок, загальну слабкість. Хворіє впродовж 5 років, коли вперше з'явилися вище означені симптоми. Було діагностовано: ІХС: стабільна стенокардія напруги та спокою Ш ф.кл., післяінфарктний кардіосклероз (без уточнення давнини). СН 2-А стадії, III ФК зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ=31 %). ЦД 2-типу, субкомпенсований.

Об'єктивно: Стан середньої тяжкості. Гіперстенік. Зріст - 160 см, вага - 92 кг, IMT - 35,9 кг/м². Блідість шкіри. У легенях перкуторно-легеневий звук, аускультативно-ослаблене везикулярне дихання, зліва в підлопатковій області вислуховується різке ослаблення дихання. Тони серця приглушені, акцент П тону на аорті, діяльність серця

ритмічна. Артеріальний тиск (АТ) - 130/90 мм.рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) - 80 уд./хв. Живіт м'який, безболісний у всіх відділах. Печінка збільшена, виступає на 1 см з-під краю реберної дуги. Набряк гомілок і стоп.

Результати лабораторних досліджень: гемоглобін (Hb) - 130 г/л, цукор крові - 5,63 ммоль/л, загальний холестерин сироватки (ЗХС) - 4,8 ммоль/л, креатинін сироватки - 70 мкмоль/л.

Результати інструментальних методів обстеження: ЕхоКГ: ФВ - 31 %, УО серця - 106,3 мл, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), відносна недостатність мітрального і трикуспідального клапанів. Гіпокінезія передньо-перегородкового сегмента лівого шлуночка.

Рентген-дослідження органів грудної клітини: Легені - без осередкових та інфільтративних змін. Експерсія діафрагми знижена. Серце - гіпертрофія і дилатація лівого шлуночка. Кальциноз лівої коронарної артерії. Скорочення серця зниженої амплітуди.

На підставі комплексного аналізу та узагальненні вищенаведених даних діагноз був підтверджений.

За результатами додатково проведеної, згідно з корисною моделлю, полімеразної ланцюгової реакції у хворого було визначено тип поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецепторів за алелем Gly389Arg та Ser49Gly. Був виявлений поліморфізм Ser49Ser та Arg389Arg гена $\beta 1$ -адренорецепторів.

Значення виявлених як незалежних змінних предикторів виживання протягом 12 місяців у хворого наступні: УО серця дорівнює 106,3 мл, рівень Hb становить 130г/л, ІМТ - 35,9 кг/м², наявність Arg389Arg та Ser49Ser типів поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецепторів, наявність у хворого ЦД 2-го типу та значення ФВ - 31 %.

Оцінку виживання даного хворого впродовж 12 місяців спостереження здійснюють за рівнянням логістичної регресії:

$$P_v = 1 / (1 + e^{-y})$$

$$y = (-4,138) * 106 + 15,682 * 10 + (-41,605) * 35,9 + 206,784 * 0 + 338,105 * 1 + 154,265 * 1 + (-6,838) * 31 - 1220 = -858$$

$$P_v = 1 / (1 + 2,7184^{-y}) = 0.$$

Прогнозують ймовірність сприятливого перебігу захворювання та виживання хворої впродовж 12 місяців після госпіталізації. Прогноз підтвердився при подальшому спостереженні (через 12 місяців) хвора жива. Вона була запрошена до клініки для повторного обстеження та корекції лікування.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці дозволить підвищити ступінь вірогідності прогнозу виживання хворих впродовж 12 місяців спостереження та оптимізувати тактику ведення хворих з СН та ЦД 2-го типу у кожному конкретному випадку. А це, в свою чергу дозволить збільшити тривалість життя хворих та знизити ризик їх повторних госпіталізацій.