

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР»
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ГОРДА ІГОР ІВАНОВИЧ

УДК 616.12-008.46-036.11:616.61-008.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИСФУНКЦІЯ НИРОК ПРИ ГОСТРІЙ ДЕКОМПЕНСОВАНІЙ
СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.11 – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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



(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

І.І. ГОРДА

Науковий керівник:

Амосова Катерина Миколаївна,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Горда І.І. Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «Кардіологія» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2018;

Державна установа «Національний медичний центр Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеско» Національна академія медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН) із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості хронічної хвороби нирок (ХХН) та різних варіантів погіршення функції нирок, а також порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії.

Робота базується на проспективному та ретроспективному обстеженні 357 хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, які були госпіталізовані в відділення кардіологічної реанімації або кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Матеріалом для ретроспективної частини дослідження були 216 історій хвороб пацієнтів, в проспективне дослідження було включено 141 хворих, що були послідовно госпіталізовані з приводу «теплої-вологої» ГДСН з відповідними критеріями включення/невключення і дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

При ретроспективному аналізі середній вік пацієнтів становив $66,3 \pm 1,08$ років, більшість становили чоловіки — 134 (62,0 %). Основними етіологічними факторами ХСН були перенесений інфаркт міокарда (ІМ) — у 110 (50,9 %) хворих, стабільна ІХС без ІМ в анамнезі - 55 (25,5 %), АГ - 169 (78,2 %) хворих та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) як причину ГДСН мали 51 (23,6 %) хворих. Постійна та персистуюча форми фібриляції/тріпотіння передсердь

мала місце у 103 (47,7 %).

Аналіз медикаментозної терапії показав, що всі пацієнти отримували внутрішньовенні діуретики. Внутрішньовенну інфузію нітратів у перші 1-3 доби (у середньому $1,6 \pm 1,2$) проведено 39 (16,7 %) хворим, переважно шляхом щоденної 3-6-годинної інфузії. Лише 28 (12,9 %) пацієнтів отримували добову інфузію.

Внутрішньогоспітальна летальність склала 6,9 % (15 осіб). Сумарна частота смерті та потреба в інотропній підтримці, ШТ і ФШ у стаціонарі була 14,8 % (32 осіб). Середній ліжко-день у хворих становив ($11,2 \pm 0,9$), у тому числі в тих, хто вижив, — ($12,94 \pm 1,22$) і померлих — ($7,41 \pm 0,84$).

Хворі з погіршенням функції нирок (ПФН) відрізнялися від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД та післяінфарктним кардіосклерозом в анамнезі (всі $p < 0,05$). Пацієнти зі стійким ПФН були достовірно старшими за віком порівняно з хворими без ПФН ($72,1 \pm 4,2$ проти $57,7 \pm 2,9$, $p < 0,01$).

Пацієнти зі ПФН мали достовірно нижчу ШКФ від хворих без ПФН як при поступленні, так і на момент виписки ($p < 0,01$). За відсутності суттєвої відмінності між групами із зворотнім та незворотнім ПФН в D1, на D5 група зі стійким ПФН мала достовірно нижчу ШКФ від хворих з транзиторним ПФН ($41,4 \pm 2,80$ мл/хв проти $64,8 \pm 3,89$ мл/хв, $p < 0,01$) за рахунок збільшення ШКФ, порівняно з D1, в підгрупі із транзиторним ПФН, за відсутності змін у пацієнтів із стійким ПФН.

За вираженістю ознак конгестії при поступленні більш виражена задишка за Borg була лише в групі із стійким ПФН порівняно з пацієнтами без такого ($p < 0,05$). ЦВТ у всіх групах на D5 достовірно знизився порівняно з D1 (всі $p < 0,01$), але в групі зі стійким ПФН він був достовірно вищим, порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН, як на D1, так і на D5 (всі $p < 0,05$).

При поступленні група стійкого ПФН були достовірно важча від групи без ПФН за обома індексами клінічної конгестії ($p < 0,05$), що зберігалось на D3 та Dв ($p < 0,01$). Однак, вже з D3 хворі зі стійким ПФН почали достовірно відрізнятися за інтегральними індексами конгестії від хворих з транзиторним ПФН (всі $p < 0,01$), хоча при поступленні вони були співставні.

Хворі з стійким ПФН мали достовірно вищий показник E/E' порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН на D1 та Dв ($p < 0,05-0,01$).

Отже, хворі із транзиторним ПФН суттєво не відрізнялися від хворих без ПФН за вираженістю більшості показників клінічної та гемодинамічної (E/E' , NT-proBNP) конгестії, а також NGAL як в D1, так і Dв, однак мали нижчу ШКФ на час виписки (на 16%, $p < 0,05$).

Орто-набряковий індекс за Lala при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL було достовірно більшою, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими без ПФН, так і з хворими ПФН без підвищення NGAL ($p < 0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$). Модифікований індекс конгестії за Gheorgiade в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,05-0,01$).

NT-pro-BNP в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,01$), хоча різниці за цим показником між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$).

Показник E/E' при поступленні в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без

підвищення NGAL, так і групи без ПФН. Але на Dв достовірна різниця зберіглася лише порівняно з групою без ПФН ($p < 0,05$).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих ПФН+NGAL+. При цьому в групі ПФН+NGAL- вона була більшою, порівняно із пацієнтами без ПФН ($p < 0,001$).

ЦВТ на D1 у хворих з ШКФ < 60 обох підгруп був вищим за такий у хворих з ШКФ ≥ 60 ($p < 0,05$). На D4-6 у групі хворих з ШКФ < 60 ЦВТ був достовірно вищим при ПФН (на 23%, $p < 0,05$), чого не відмічалось серед хворих з ШКФ ≥ 60 .

При аналізі клінічних ознак конгестії в динаміці на D1 величини індексу Lala не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ < 60 , так і у хворих з ШКФ ≥ 60 за його збільшенням при наявності ХХН, порівняно з її відсутністю ($p > 0,01-0,001$). Ортонабряковий індекс Lala на Dв у групі з ШКФ < 60 і ПФН був достовірно більший, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p < 0,01$), тоді як в групі з ШКФ ≥ 60 різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p > 0,05$). За відсутності ПФН величина індекса Lala при виписці була більшою у пацієнтів із ХХН (на 47%, $p < 0,001$). Подібна динаміка була також з модифікованим індексом за Gheorghade.

Таким чином, при аналізі ПФН в залежності від наявності або відсутності ХХН за вихідною ШКФ (< 60 або ≥ 60) виявилось, що ПФН асоціюється з більш вираженими клінічними ознаками конгестії і частотою важких ускладнень ГДСН лише при ШКФ < 60 , яка вказує на супутню ХХН, тоді як у хворих із ШКФ ≥ 60 ПФН не мав подібного впливу на перебіг ГДСН.

Пацієнти групи НЦ і ДЦ на час включення в дослідження (D1) були співставні за основними проявами ГДСН, які характеризують конгестію, а також розподілом за ФК NYHA (III і IV класи).

При аналізі даних в динаміці рівень задишки за шкалою Borg в

НЦ групі став достовірно нижчим, ніж в ДЦ групі, з 3-го дня лікування, що зберігалось на час виписки ($p < 0,05$). Достовірне зниження ЦВТ в обох групах спостерігалось вже на D2 ($p < 0,05-0,01$ порівняно з D1) і було більш вираженим в групі НЦ, порівняно з ДЦ ($173 \pm 6,7$ мм вод. ст. проти $195 \pm 7,3$ мм вод. ст., $p < 0,01$). Ця різниця зберігалася на D3 ($142 \pm 5,4$ мм вод. ст. проти $171 \pm 6,8$ мм вод. ст., $p < 0,01$) та D5 день ($98 \pm 4,5$ проти $122 \pm 3,7$, $p < 0,01$).

Достовірне зростання добового діурезу в обох групах, порівняно із D1, відбувалося із D2 ($p < 0,01$). На 3-й та 5-й дні лікування цей показник в НЦ групі став більшим, ніж у ДЦ групі ($p < 0,01$), незважаючи на більшу дозу фуросеміду в останній ($p < 0,001$).

При співставності середніх величин модифікованого індексу клінічної конгестії Gheorgiade на D1, він став достовірно нижчим в НЦ групі, порівняно із ДЦ групою, починаючи з D3 ($p < 0,05$), що зберігалось на час виписки ($9,3 \pm 0,42$ балів проти $11,4 \pm 0,48$ балів, $p < 0,01$). Подібний характер мала динаміка орто-набрякового індексу Lala.

При поступленні хворі обох груп були співставні за середнім сироватковим рівнем NT-proBNP, який достовірно знизився в обох групах на D3 ($p < 0,05$). Слід відмітити, що в групі НЦ, порівняно з ДЦ, це зниження було достовірно більшим, як на D3, так і на Dв ($p < 0,05$).

За відсутності суттєвих відмінностей за показником E/E на D1, на D3 він був достовірно знизився, порівняно з D1, лише в групі НЦ ($p < 0,05$) і став в цій групі нижче, ніж в ДЦ. Ця відмінність зберігалася і на день виписки ($p < 0,01$).

Тривалість стаціонарного лікування (ліжко-день) в групі ДЦ виявилася достовірно більшою, ніж у групі НЦ ($16,4 \pm 1,2$ день проти $13,2 \pm 0,9$ день, $p < 0,05$).

Рівень маркера тубулярного пошкодження (NGAL) не відрізнявся

на D1 у хворих обох груп. На момент виписки NGAL достовірно зменшився у хворих обох груп ($p < 0,01$), порівняно з D1. При цьому в НЦ групі був достовірно нижчим, ніж у ДЦ ($95,8 \pm 11,2$ нг/мл проти $109,4 \pm 12,5$ нг/мл, $p < 0,01$).

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної наукової задачі: підвищення ефективності стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» гострою декомпенсованою серцевою недостатністю із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості хронічної хвороби нирок та різних варіантів погіршення функції нирок і порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії. У «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень і зниження ефективності деконгестивної терапії є ХХН з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² і ПФН за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год. У «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю і ХХН доцільно віддавати перевагу «нітрат-центричній» стратегії деконгестії над «діуретико-центричною», як такою, що асоціюється з більш ефективною деконгестією і нефропротекторним ефектом з підвищенням ШКФ і зниженням маркера пошкодження нирок NGAL на час виписки.

Ключові слова: *гостра декомпенсована серцева недостатність, погіршення функції нирок, деконгестія.*

SUMMARY

Gorda I.I. Renal dysfunction with acute decompensated heart failure – qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of a scientific degree of the candidate of

medical sciences on the specialty 14.01.11 - "Cardiology" - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2018;

State Institute "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academic M.D. Strazhesko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018

The dissertation is devoted to the improvement of the effectiveness of stratification of risk and treatment of patients with "warm and wet" acute decompensated heart failure (ADHF) with renal dysfunction by determining the clinical significance of chronic kidney disease (CKD) and various variants of deterioration of renal function, as well as comparative evaluation of the effectiveness and safety of various strategies of drug therapy.

The work is based on a prospective and retrospective survey of 357 patients with acute decompensated heart failure who were hospitalized in the department of cardiological resuscitation or cardiology departments of the Alexander Clinical Hospital in Kyiv. For the retrospective part of the study, there were 216 patient history histories, in the prospective study included 141 patients who were successively hospitalized for the "warm-wet" ADHF with appropriate inclusion / non-inclusion criteria and informed consent to participate in the study.

In retrospective analysis, the average age of patients was 66.3 ± 1.08 years, the majority were male - 134 (62.0%). The main etiological factors of CHF were myocardial infarction (MI): in 110 (50.9%) patients, stable coronary artery without a history of myocardial infarction was 55 (25.5%), AH - 169 (78.2%) patients and dilated cardiomyopathy as the cause of ADHF was 51 (23.6%) patients. Permanent and persistent forms of atrial fibrillation occurred in 103 (47.7%).

The analysis of drug therapy showed that all patients received intravenous diuretics. Intravenous infusion of nitrates in the first 1-3 days (on average 1.6 ± 1.2) was performed in 39 (16.7%) patients, preferably

via daily 3-6 hour infusion. Only 28 (12.9%) patients received daily infusion.

In-Hospital Mortality was 6.9% (15 people). The total death rate and the need for inotropic support, ST and FS in the hospital were 14.8% (32 people). The average bed-day in patients was ($11,2 \pm 0,9$), including those who survived - ($12,94 \pm 1,22$) and the dead - ($7,41 \pm 0,84$).

Patients with worsening renal function (WRF) differed from patients without WRF with a higher incidence of hypertension, diabetes and post-infarction atherosclerosis in history (all $p < 0.05$). Patients with stable WRF were significantly older than their age compared to patients without WRF (72.1 ± 4.2 vs. 57.7 ± 2.9 , $p < 0.01$).

Patients with WRF had a significantly lower GFR than in patients without WRF both at admission and at the time of discharge ($p < 0.01$). In the absence of a significant difference between the groups with inverse and irreversible WRF in D1, at discharge stable WRF had a significantly lower GFR than in patients with transient WRF (41.4 ± 2.80 ml / min versus 64.8 ± 3.89 ml / min, $p < 0.01$) due to an increase in GFR, compared with D1, in the subgroup with transient WRF, in the absence of changes in patients with stable WRF.

On the severity of the signs of congestion, when receiving, more severe dyspnea for Borg was only in the group with a stable WRF compared with patients without such ($p < 0.05$). In all groups, CVP decreased significantly in comparison to D1 (all $p < 0.01$), but in the group with stable WRF it was significantly higher in comparison with patients without WRF and with transient WRF, both in D1 and on D5 (all $p < 0.05$).

At receipt, the group of stable WRF was significantly more difficult than the group without WRF for both clinical congestion indices ($p < 0.05$), which was stored on D3 and Ddsc ($p < 0.01$). However, already with D3 patients with stable WRF began reliably differ in the figurative

congestion indices from patients with transient WRF (all $p < 0.01$), although they were comparable when received.

Patients with stable WRF had a significantly higher E/E' score compared with patients without WRF, and with transient WRF on D1 and Ddsc ($p < 0.05-0.01$).

Consequently, patients with transient WRF did not differ significantly from patients without WRF on the severity of most clinical and hemodynamic (E/E', NT-proBNP) congestion and NGAL in both D1 and D3, but had lower GFR at the time of discharge (by 16%, $p < 0.05$).

The ortho-edema index Lala in patients with elevated NGAL was significantly higher in patients with WRF than in the group of patients without WRF ($p < 0.05$), and at the time of discharge was significantly more pronounced compared with patients without WRF and with patients with WRF without increasing NGAL ($p < 0.01$). In this case, the group of WRF without increasing the NGAL and patients without WRF on these indicators were comparable ($p > 0.05$). The modified congestion index Gheorgiade in the group of patients with elevated NGAL was significantly higher in both the WRF group without increasing the NGAL and in the group without WRF, both in D1 and in Ddsc ($p < 0.05-0.01$).

NT-pro-BNP in the group of patients with elevated NGAL was significantly higher than that of the WRF group without increasing NGAL, and the groups without WRF, both on D1 and on Ddsc ($p < 0.01$), although the difference in this indicator between the WRF group without increasing the NGAL and the group without WRF at the time of admission and at the time of discharge ($p > 0.05$).

The CVP on D1 in patients with $GFR < 60$ in both subgroups was higher than in patients with $GFR \geq 60$ ($p < 0.05$). At D4-6 in the group of patients with $GFR < 60$ CVT was significantly higher in PFN (23%, $p < 0.05$), which was not noted among patients with $GFR \geq 60$.

In the analysis of clinical signs of congestion in the dynamics of D1,

the values of the Lala index did not differ between patients with and without WRF, both in patients with $GFR < 60$, and in patients with $GFR \geq 60$ at its increase in the presence of CKD, as compared with its absence ($p > 0.01-0.001$). The ortho-edema index Lala on Ddsc in the group with $GFR < 60$ and WRF was significantly higher than in patients with decreased GFR without WRF ($p < 0.01$), whereas in the group with $GFR \geq 60$, the difference between patients with WRF and without such was not ($p > 0.05$). In the absence of WRF, the value of the Lala index in the discharge was higher in patients with CKD (47%, $p < 0.001$). A similar dynamics was also with the modified Gheorghiade index.

Patients in the NC and DC group at the time of inclusion in the study (D1) were comparable to the main manifestations of the ADHF that characterize the congestion.

In the analysis of data in the dynamics, the level of dyspnea on the Borg scale in the NC group was significantly lower than in the DC group, from the 3rd day of treatment, which was maintained at the time of discharge ($p < 0.05$). A significant decrease in CVP in both groups was observed already at D2 ($p < 0.05-0.01$ compared to D1) and was more pronounced in the NC group compared to DC (173 ± 6.7 vs 195 ± 7.3 , $p < 0.01$). This difference was maintained at D3 (142 ± 5.4 vs 171 ± 6.8 , $p < 0.01$) and D5 day (98 ± 4.5 vs. 122 ± 3.7 , $p < 0.01$).

A significant increase in diuresis in both groups, compared with D1, occurred with D2 ($p < 0.01$). At the 3rd and 5th days of treatment, this indicator in the NC group was higher than in the DC group ($p < 0.01$), despite a higher dose of furosemide in the last ($p < 0.001$).

Compared with the average values of the modified index of the clinical congestion of Gheorghiade on D1, it became significantly lower in the NC group, compared with the DC group, starting with D3 ($p < 0.05$), which was maintained at the time of discharge (9.3 ± 0.42 points against 11.4 ± 0.48 points, $p < 0.01$). A similar character has the dynamics of the

ortho-edema index Lala.

At admission, the patients of both groups were comparable to the mean serum NT-proBNP level, which significantly decreased in both groups on D3 ($p < 0.05$). It should be noted that in the NC group, in comparison with DC, this reduction was significantly higher than on D3 and on Ddsc ($p < 0.05$).

In the absence of significant differences in the E/E' index on D1, on D3 it was significantly lowered compared to D1, only in the NC group ($p < 0.05$) and was lower in this group than in DT. This difference was maintained on the day of the statement ($p < 0.01$).

The duration of inpatient treatment (bed-day) in the DC group was significantly higher than in the NC group (16.4 ± 1.2 days versus 13.2 ± 0.9 days, $p < 0.05$).

The level of the marker of tubular damage (NGAL) did not differ from D1 in patients of both groups. At the time of discharge, NGAL significantly decreased in both groups ($p < 0.01$), compared with D1. At the same time, in the NC group, it was significantly lower than in DC (95.8 ± 11.2 ng/ml vs 109.4 ± 12.5 ng / ml, $p < 0.01$).

In the dissertation the new solution of the actual scientific problem is presented: increase of efficiency of stratification of risk and treatment of patients with "warm and wet" acute decompensated heart failure with kidney dysfunction by determining the clinical significance of chronic kidney disease and various variants of deterioration of kidney function and comparative estimation of efficiency and safety of different strategies for drug therapy. In the "wet and warm" patients with acute decompensated heart failure, the risk factors for severe cardiovascular complications and the reduction of the effectiveness of decongesting therapy are CKD with $GFR < 60$ ml / min / 1.73 m^2 and WRF with increased serum creatinine $\geq 26.5 \text{ } \mu\text{mol} / \text{l}$ only if there is a decrease in GFR at the time of admission and / or an increase in the serum NGAL

level after 48 hours. In "wet and warm" patients with acute decompensated heart failure and CKD it is advisable to give preference to the "nitrate-centric" strategy of decongesting over "diuretic-centric", as being associated with more effective decongesting and nephroprotective effect with increased GFR and decreasing the marker of damage NGAL kidneys at the time of discharge.

Key words: *acute decompensated heart failure, worsening renal function, decongesting.*

Список публікацій здобувача:

1. Горда І. І. Значення дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. №4(98). С. 33-39. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
2. Амосова К. М., Безродний А. Б., Горда І. І., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Губарь І. В., Прудкий І. В., Герула О. М, Лазарев П. О., Сиченко Ю. О., Кацитадзе І. Ю., Ходаківська О. В., Богдан С. З., Солощенко А.В. Клінічна характеристика хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження. *Серце і судини*. 2015. №1(49). С. 47-54. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
3. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарев П. О., Кононенко Н. О., Василенко О. В., Черняева К. І. Зв'язок дисфункції нирок у хворих з гострою

декомпенсованою серцевою недостатністю з визначенням клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії. *Серце і судини*. 2017. №2(58). С. 71-78. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

4. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О. Порівняльна оцінка ефективності «нітрат-центричної» та «діуретико-центричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 78-85. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).
5. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О., Кононенко Н.О. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: клінічна значущість з урахуванням зворотності і предиктори незворотності. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С. 55-62 (здобувач особисто провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).
6. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А.Б. Клінічна значимість погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю в залежності від змін NGAL і вихідної функції нирок. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. №10(18). С. 9-15. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

7. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Губарь І. В. Порівняльна характеристика та найближчі наслідки гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою та збереженою швидкістю клубочкової фільтрації. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток №4. С. 241-242 (здобувач особисто провів збір та статистичну обробку матеріалу, склав план та підготував тези до друку).
8. Амосова К. М., Губарь І. В., Безродний А. Б., Горда І. І. Гостра декомпенсація серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду: клінічна характеристика, перебіг та найближчі наслідки при порівнянні з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (ретроспективне дослідження). *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток №4. С. 241 (здобувач особисто провів збір матеріалу, скла план та підготував тези до друку).
9. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. Порівняння нітрат-центричної та діуретико-центричної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність з дисфункцією нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток №4. С. 145 (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).
10. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Кацитадзе І. Ю., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Богдан С. З., Лазарєв П. О., Сиченко Ю. О., Бурлаченко І. І., Ходаківська О. В. Аналіз ефективності різних стратегій діуретичної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність. *Український кардіологічний журнал*. 2015. Додаток №1. ст. 163 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).
11. Єременко К. С., Горда І. І. Визначення впливу дисфункції нирок на стан міокарду у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю за допомогою тканинної доплерографії. *Український*

науково-медичний молодіжний журнал. 2016. №3(97). с. 15 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, підготував тези до друку).

12. Amosova K., Gorda I., Bezrodnyi A., Prudkyi I., Katsytadze I. Comparative effects of "nitrate centered" and moderate intensity "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion and renal function *Europ. J. of Heart Failure: European Heart Failure Association Congress, Athens, Greece. 17-20.05.2014. 2014. Vol. 16, S2. P. 6* (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).
13. Amosova K., Bezrodnyi A., Gorda I., Prudkyi I. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-proBNP and renal function markers. *Europ. H.J.: ESC Congress, Barcelona, Spain. 30.08-3.09.2014. 2014. Vol.35. P.833* (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав та підготував тези до друку).
14. Amosova K., Bezrodny A., Gorda I., Katsytadze I., Sychenko Y., Prudkiy I., Sablin A., Melnychenko N., Bogdan S., Hodakivska O. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-pro-BNP and tissue doppler parameters. *Europ. H.J.: Acute Cardiovascular Care Congress, Geneva, Switzerland. 18.10.2014. 2014. Vol.3. P. 10* (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).
15. Gorda I. Markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in the assessment methods decongestion. *Europ. H.J.: ESC Congress, Barcelona, Spain. 26.08-31.08.2017. 2017. Vol.38. P.509.* (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ ДИСФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ З	28
1. ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ	
СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (ОГЛЯД	
ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1 Прогностичне значення дисфункції нирок у хворих з ГДСН.	30
1.2 Визначення та основні механізми дисфункції нирок при ГДСН, її асоціація з NGAL.	35
1.3 Погіршення функції нирок при ГДСН, її механізми та клінічні варіанти.	38
1.4 Стратегії лікування ГДСН у хворих з дисфункцією нирок.	40
РОЗДІЛ МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.	
2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень	44
2.2 Методи дослідження	47
РОЗДІЛ КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА	51
3. ГЕМОДИНАМІЧНО СТАБІЛЬНИХ ХВОРИХ	
ІЗ ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ	
СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЧАСТОТА	
ДИСФУНКЦІЇ НИРОК, ЕФЕКТИВНІСТЬ	
СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ В УМОВАХ	
РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ТА	

**ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ:
РЕТРОСПЕКТИВНЕ ОДНОЦЕНТРОВЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ.**

РОЗДІЛ 4.	ЗВ'ЯЗОК ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З ВИРАЖЕНІСТЮ КЛІНІЧНОЮ ТА ГЕМОДИНАМІЧНОЮ КОНГЕСТІЄЮ МАРКЕРАМИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК І ЕФЕКТИВНІСТЬ ДЕКОНГЕСТИВНОЇ ТЕРАПІЇ.	61
РОЗДІЛ 5.	ЧАСТОТА, КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ І ПРЕДИКТОРИ ПОГІРШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З УРАХУВАННЯМ ЙОГО ЗВОРОТНОСТІ.	80
РОЗДІЛ 6.	ФЕНОТИПИ ПОГІРШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД NGAL І ВИХІДНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК І ЇХНІЙ ЗВ'ЯЗОК З ЕФЕКТИВНІСТЮ І НАСЛІДКАМИ ДЕКОНГЕСТИВНОЇ ТЕРАПІЇ	90
	6.1 Визначення клінічного значення ПФН в залежності від асоціації з підвищенням	95

плазмового рівня NGAL у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН.

6.2 Визначення клінічного значення ПФН в залежності від вихідної дисфункції нирок у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН.

РОЗДІЛ 7.	ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ «НІТРАТ-ЦЕНТРИЧНОЇ» ТА «ДІУРЕТИКО-ЦЕНТРИЧНОЇ» СТРАТЕГІЙ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ЩОДО ДЕКОНГЕСТІЇ ТА ВАЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ	100
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	113
	ВИСНОВКИ	139
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	140
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	141
	ДОДАТКИ	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
 ГДСН – гостра декомпенсована серцева недостатність
 ГПН – гостре пошкодження нирок
 ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
 ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія
 ДЦ – «діуретико-центрична» стратегія
 Ехо-КГ – ехокардіографія
 ІТД – імпульсна тканинна доплерографія
 КДІ – кінцево-діастолічний індекс
 КДО – кінцево-діастолічний об'єм
 КРС – кардіо-ренальний синдром
 КСІ – кінцево-систолічний індекс
 КСО – кінцево-систолічний об'єм
 ЛП – ліве передсердя
 ЛШ – лівий шлуночок
 МК – мітральний клапан
 МШП – міжшлуночкова перетинка
 НПВ – нижня порожниста вена
 НТГ - нітрогліцерин
 НЦ – «нітрат-центрична» стратегія
 ПФН – погіршення функції нирок
 ПШ – правий шлуночок
 РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
 САТ – систолічний артеріальний тиск
 САС – симпато-адреналова система
 СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії
 ТК – трикуспідальний клапан
 ФВ – фракція викиду
 ФК – функціональний клас
 ЦВТ – центральний венозний тиск
 ХСН – хронічна серцева недостатність
 ХХН – хронічна хвороба нирок
 ЧСС – частота серцевих скорочень
 ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
 βАБ – β-адреноблокатори
 Е/Е` – співвідношення швидкості ранньодіастолічного трансмітрального потоку Е і ранньодіастолічного руху латерального сегмента МК
 NGAL – ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів
 NTproBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептида
 Sa O₂ – насичення капілярної крові киснем

ВСТУП

Актуальність теми. Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН), незважаючи на значний прогрес в лікуванні серцево-судинних захворювань в останні десятиліття, залишається провідною причиною госпіталізації та смерті серед людей старше 65 років в країнах Європи та Північної Америки [141, 91]. Летальність в стаціонарі хворих з ГДСН сягає до 15 %, смертність протягом року після виписування — до 30 %, а частота повторних госпіталізацій у цей період унаслідок рецидивів декомпенсацій перевищує 33 % [70, 133].

Основна частина хворих з ГДСН має так званий «теплий та вологий» клініко-гемодинамічний фенотип, що характеризується венозним застоєм в малому та великому колах кровообігу (конгестією) без ознак системної гіперперфузії, а основним завдання лікування таких хворих є виведення надмірної кількості рідини з організму (деконгестія) [133, 119]. Така стратегія лікування базується, як правило, на використанні діуретиків та периферичних вазодилататорів.

Разом з тим, існує численна кількість даних про потенційні ризики деконгестії, перш за все щодо погіршення функції нирок і їх ураження.

Дисфункція нирок — один із найпоширеніших коморбідних станів, що супроводжує ГДСН. За даними зарубіжних досліджень близько половина хворих, які звертаються за допомогою з приводу ГДСН, мають знижену швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв/1,73м² [42, 92, 132]. Таке зниження ШКФ зазвичай пов'язують із хронічною хворобою нирок (ХХН) унаслідок артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), атеросклерозу [1], а також втрати нефронів з віком та в умовах хронічної гіперперфузії, спричиненої властивою ХСН

нейрогуморальною активацією, — так званої вазомоторної нефропатії [144].

Останнім часом багато уваги приділяється питанню погіршенню функції нирок (ПФН) у гемодинамічно стабільних хворих з ГДСН. Велика кількість (переважно більш ранніх) досліджень свідчать про несприятливий вплив дисфункції нирок на перебіг, наближені та віддалені наслідки ГДСН [31, 39, 52, 97].

Проте останнім часом почали з'являтися результати проспективних досліджень щодо відсутності зв'язку ПФН за креатиніном, яке відбувається у хворих з ГДСН, зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій [51, 101, 119, 162].

Така контрверсійність в отриманих даних настановляє на думку, що погіршення функції нирок має декілька різних фенотипів з різним диференційованим впливом на перебіг та прогноз у хворих з ГДСН.

Крім того, продовжується пошук оптимального маркеру дисфункції нирок, оскільки креатинін не корелює в повній мірі з вираженістю ПФН [158].

Досить багато публікацій свідчать про тісний взаємозв'язок з ПФН маркера тубулярного пошкодження – NGAL, експресія якого починається негайно у відповідь на пошкодження каналців нефрону [29, 57, 85, 122].

Окремим питанням є дисфункція нирок у хворих з ГДСН в ході активної деконгестії, яка традиційно проводиться переважно петльовими діуретиками, побічним ефектом яких є нейрогуморальна активація (особливо це характерно для фуросеміду за рахунок феномену «рикошета»), що призводить до підвищення периферичного судинного опору [50], яке може збільшувати післянавантаження і таким чином негативно впливати

на серцевий викид (зменшуючи його) [125], протидіючи деконгестії.

Саме тому з наукової і практичної точки зору надзвичайно актуальним є пошук оптимальної деконгестивної терапії у пацієнтів з ГДСН, у яких погіршилася функція нирок, враховуючи негативний вплив високих доз петльових діуретиків на прогноз принаймні в частині таких випадків, а також шляхів запобігання ускладнень.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Патофізіологічні механізми та нові підходи до лікування різних клінічних форм хронічної серцевої недостатності» (№ державної реєстрації 0112U003502).

Мета і задачі дослідження. Підвищити ефективність стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» гострою декомпенсованою серцевою недостатністю із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості ХХН та різних варіантів ПФН, а також порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії.

Завдання роботи:

1. За даними ретроспективного аналізу визначити частоту дисфункції нирок у хворих з ГДСН та її найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики.

2. Визначити зв'язок ХХН у хворих з ГДСН з вираженістю клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії.

3. Визначити частоту, клінічну значущість та предиктори погіршення функції нирок при ГДСН за креатиніном з урахуванням його

зворотності.

4. Виділити клінічно значущі фенотипи погіршення функції нирок при ГДСН в залежності від змін NGAL та вихідної функції нирок і оцінити зв'язок з ефективністю і наслідками деконгестивної терапії.

5. Порівняти вплив „нитрат-центричної” та „діуретико-центричної” стратегій лікування хворих з ГДСН при дисфункції нирок.

Об'єкт дослідження – дисфункція нирок у хворих з ГДСН внаслідок ІХС, АГ і ДКМП, незалежно від ФВЛШ у «вологих та теплих» хворих.

Предмет дослідження – клініко-гемодинамічні показники конгестії, ехокардіографічні показники морфології серця, ШКФ, ПФН, сироваткові рівні NT-proBNP та NGAL у хворих з ГДСН.

Методи дослідження:

Загальноклінічні методи обстеження хворого, ЕКГ в стані спокої в 12 відведеннях, ехокардіографія (Ехо-КГ) з показниками тканинного доплеру для оцінки структурно-функціонального стану серця, індекси конгестії за Lala (2015) та Gheorghiade (2006), центральний венозний тиск (ЦВТ), лабораторні методи дослідження - рівень NTproBNP та NGAL в плазмі крові.

Статистичні методи обробки наукових даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Нами продемонстровано зв'язок ХХН у хворих із ГДСН з більшою вираженістю окремих симптомів і ознаками конгестії, а також їхніх інтегральних індексів за Lala і Gheorghiade та з вираженістю кількісних показників гемодинамічної конгестії — E/E' та NTproBNP. Встановлена частота ПФН при ГДСН. Вперше отримали дані щодо клінічної значущості різних фенотипів гострого пошкодження нирок у хворих з ГДСН.

Вперше показано, що у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН ПФН пов'язане з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і більшою вираженістю симптомів лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год., а також, що ПФН асоціюється з більш вираженими клініко-гемодинамічними ознаками конгестії лише у хворих зі зниженою ШКФ, тоді як у хворих зі збереженою ШКФ цього не відмічається.

Вперше показано, що «нітрат-центрична» стратегія усунення венозного застою при ГДСН у хворих із ХХН має досить суттєву перевагу над «діуретико-центричною» стратегією як щодо клінічних ознак застою рідини, так і щодо безпечного впливу на функцію нирок.

Практичне значення отриманих результатів. Для стратифікації ризику в пацієнтів із «теплою і вологою» ГДСН доцільно використовувати визначення «погіршення функції нирок» на підставі виявлення збільшення сироваткового рівня креатиніну через 48 год від поступлення на $\geq 26,5$ мкмоль/л від значення при поступленні і його кореляцію з вихідною ШКФ і динамікою NGAL.

Негативне прогностичне значення має ПФН, яке асоціюється з вихідною ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, підвищенням NGAL через 48 год від поступлення $\geq 15\%$ від вихідного рівня (при поступленні), і такі пацієнти потребують більш інтенсивної деконгестивної терапії в стаціонарі і подальшого активного спостереження кардіологом після виписки.

Визначена нами безпечність та перевага «нітрат-центричної» стратегії деконгестії над «діуретико-центричною» стратегією у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН із ХХН, що дозволяє рекомендувати її як стратегію вибору у цієї категорії пацієнтів.

Впровадження результатів в практику. Практичні рекомендації, які ґрунтуються на основних положеннях дисертації, були впроваджені в практику роботи відділення реанімації, інфарктного відділення №1 та №2 Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ), кардіологічного відділення обласного госпіталю ветеранів війни (м. Хмельницький), інфарктного відділення центральної районної лікарні (м. Старокостянтинів) та в педагогічний процес роботи кафедри внутрішньої медицини №2 національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно проводив набір хворих з подальшим їх всебічним обстеженням і спостереженням протягом всього періоду спостереження.

Автор роботи самостійно розробив програму обстеження хворих, провів підбір та формував групи відповідно до задач дослідження. Отримані результати самостійно оброблено дисертантом математичними та статистичними методами, виконано узагальнення отриманих результатів.

Участь здобувача в опублікованих у співавторстві наукових працях полягає в аналізі літератури, обстеженні і лікуванні хворих, інструментальних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків.

Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Автором самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів роботи. Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейських конгресах кардіологів (2014, 2015, 2017 рр.), Європейських конгресах фахівців з серцевої недостатності (2014, 2015 рр.), Європейському конгресі з гострої

серцево-судинної недостатності (2014) Українському конгресі фахівців з серцевої недостатності (2013, 2014, 2015, 2016, 2017 рр.).

Апробація дисертації відбулася на кафедральному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2017).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 15 наукових працях, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 стаття одноосібно, 5 статей опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 9 тез доповідей, серед яких 4 на міжнародних науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1.

ДИСФУНКЦІЯ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Серцева недостатність (СН) — вважається однією з основних причин захворюваності та смертності в популяції, що асоціюється зі значним погіршенням якості життя хворих і затратами на їх стаціонарне лікування[16-19, 141].

Протягом довгого часу декомпенсацію хронічної серцевої недостатності (ХСН) розглядали як періодичне загострення хвороби, що проявляється посиленням симптомів та клінічних проявів ХСН, яке вимагає посиленої терапії діуретиками [168].

Але останнім часом стало чітко зрозуміло, що період декомпенсації ХСН принципово відрізняється від ХСН зі стабільним перебігом, адже кардинальним шляхом змінює перебіг ХСН та погіршує прогноз пацієнтів. В пілотному дослідженні з ХСН Європейського товариства кардіологів (ESC-HF) було показано, що смертність протягом 1 року хворих з ХСН, які мали епізод декомпенсації, що вимагала госпіталізації, порівняно з тими, в яких не було декомпенсації ХСН, збільшувалася з 7,2% до 17,4% [107]. Подібні дані отримані і рядом інших авторів [69,70,88]. Це зумовило появу в останнє десятиліття терміну «гостра декомпенсована серцева недостатність» (ГДСН), яке визначається як різке погіршення перебігу стабільної СН, що може траплятися раптово або поступово та призводить до госпіталізації хворих, а також має важливу прогностичну значущість [141]. Саме це визначає актуальність дослідження патофізіологічних механізмів ГДСН, її клінічного перебігу, стратифікації ризику та пошуку ефективних методів лікування і оцінки прогнозу таких пацієнтів.

За даними канадського дослідження [146] існує чіткий взаємозв'язок між кількістю епізодів декомпенсації та прогнозом хворих: середня тривалість життя пацієнтів після першої декомпенсації ХСН становить 2,4 років, після другого - 1,4 років, після третього - 1 рік, після четвертого - близько півроку. Саме тому оптимізація лікування ГДСН з метою зменшення повторних декомпенсацій є медичною і соціальною задачею.

Підвищення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ) є основною причиною декомпенсації ХСН [45]. Венозний застій призводить до подальшої нейрогуморальної активації [150], субендокардіальної ішемії [90] та прогресування недостатності мітрального (МК) та трикуспідального клапанів (ТК), що в свою чергу призводить до змін геометрії шлуночків.

Незважаючи на те, що ГДСН часто супроводжується зниженням серцевого викиду, його підвищення протягом госпітального періоду не призводить до покращення прогнозу таких хворих [161].

Чіткої різниці між стабільно прогресуючою ХСН, що, як правило, вимагає лише амбулаторного лікування, та ГДСН, яка потребує госпіталізації не існує. Саме тому виникає необхідність в оцінці важкості стану хворого з СН, яка була б орієнтована на клінічний та гемодинамічний профіль хворого. J. S. Forrester запропонував виділити 4 гемодинамічні типи ХСН на основі величин серцевого викиду та тиску заклинювання легеневої артерії [72].

Пізніше L.W. Stevenson провів клінічну трактовку цих гемодинамічних профілів та виділив 4 фенотипи: «теплий та сухий», «теплий та вологий», «холодний та сухий», «холодний та вологий» [128]. За даними багатьох зарубіжних авторів, саме «теплий та вологий» варіант ГДСН є найпоширенішим [128, 20, 69], це хворі з ГДСН, що мають нормальний або підвищений АТ (без ознак системної гіперперфузії).

1.1 Частота і прогностичне значення дисфункції нирок у хворих з ГДСН.

Дисфункція нирок — один із найпоширеніших коморбідних станів, що супроводжує СН, як хронічну, так і гостру [1].

Зниження ШКФ у хворих з ХСН являється більш значним предиктором смертності, ніж важкість ХСН або фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка [8]. В клінічних дослідженнях Європи та Північної Америки було показано, що серед госпіталізованих хворих з ГДСН більше половини мала порушену функцію нирок (ШКФ 30-60мл/хв/1.73м²), а 30-35% хворих мали значну дисфункцію нирок (нижче 30мл/хв/1.73м²) [20, 59, 60].

За даними зарубіжних досліджень, дисфункція нирок зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) — менше 60мл/хв/1,73м² визначається приблизно у половини хворих із ГДСН [42, 92, 132] і асоціюється зі значним погіршенням прогнозу [89, 154]. Госпітальна летальність таких хворих порівняно з пацієнтами із ШКФ 60мл/хв/1,73м² і більше підвищується в 1,5 — 3 рази [20, 89], а сумарна частота смерті й госпіталізації з приводу повторних декомпенсацій зростає більш ніж на 50 % [55].

Варто зазначити, що більшість навіть закордонних досліджень по ХСН не включають хворих з вираженою дисфункцією нирок. В більшості міжнародних досліджень ХСН дисфункція нирок була критерієм виключення, що не дає можливості правильно оцінити можливості терапії у даної категорії пацієнтів [89, 59], тому основну інформацію щодо епідеміології, клінічного значення та прогнозу ХСН у пацієнтів з ХСН отримують з великих реєстрів, таких як ADHERE [20, 88], OPTIMIZE-HF [70] та EURO-HF [45] тощо.

На жаль, вітчизняних досліджень, які б оцінювали поширення та прогностичні наслідки дисфункції нирок у хворих з ГДСН практично немає.

Відомо, що клінічно значуще зниження ШКФ у пацієнтів із ГДСН перешкоджає ефективності деконгестивної терапії, і саме це є механізмом реалізації негативного впливу дисфункції нирок або ХХН на прогноз у таких хворих.

Патогенетичний зв'язок між зниженням насосної функції серця та порушенням функції нирок знайшов своє відображення в терміні «кардіоренальний синдром» [34, 112, 115]. Консенсус Acute Dialysis Quality Initiative запропонував класифікацію кардіоренального синдрому (див. табл. 1.1) [144].

Дисфункція нирок у хворих з ГДСН може бути спричинена як ХХН, так і зниженням серцевого викиду і збільшенням венозного застою при ГДСН. ХХН у таких хворих зумовлена втратою функціонуючих нефронів з віком, внаслідок АГ, ЦД чи атеросклерозу, а також «вазомоторною нефропатією» в умовах хронічної гіперперфузії нирок при ХСН внаслідок гемодинамічних, нейрогормональних та запальних факторів [144].

Таблиця 1.1

Класифікація кардіоренального синдрому згідно з консенсусом Acute Dialysis Quality Initiative

Тип	Назва	Визначення	Механізм
1	Гострий КРС	Гостра СН → ГПН	Зниження серцевого викиду → гіперперфузія нирок
2	Хронічний КРС	ХСН → ХЗП	Хронічне підвищення РААС та САС → хронічна гіперперфузія
3	Гострий рено-кардіальний синдром	ГПН → ГСН	Уремія → зниження скоротливості → Перевантаження об'ємом → набряк легень → зростання рівня K^+ → аритмії

Продовження таблиці 1.1.

Тип	Назва	Визначення	Механізм
4	Хронічний рено-кардіальний синдром	ХЗП → кардіоміопатія	Гіпертрофія ЛШ → діастолічна СН → коронарна хвороба серця
5	Вторинний КРС	ХСН та ХЗН внаслідок системних захворювань	Цукровий діабет, амілоїдоз, васкуліти, некардіогенний шок

ГПН — гостре пошкодження нирок; ГСН — гостра серцева недостатність; ЛШ — лівий шлуночок; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; САС — симпатoadреналова система; ХЗН — хронічне захворювання нирок.

Постійна активація РААС призводить до прямого пошкодження кардіоміоцитів та призводить до прогресування ХСН через індукцію міокардіального фіброзу та ремодуляції серця, що призводить до порушення діастолічної функції ЛШ, що сприяє прогресуванню його ремодуляції при ХСН [121].

Активація симпатичної нервової системи (САС) при ХХН теж значно впливає на роботу серця у хворих з ХСН. Так, стимуляція β_1 -адренорецепторів приносящих та виносящих артеріол призводить до звуження цих судин і зниження ниркового кровотоку, а їх активація в базальній мембрані проксимальних каналців призводить до збільшення реабсорбції натрію і води. Разом з тим, стимуляція β_1 -адренорецепторів в клітинах юстагломерулярного апарату збільшує викид ренину і підвищує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [140]. Крім того, активація САС із

посиленням вазоконстрикції вен органів черевної порожнини збільшує ефективний об'єм крові, яка циркулює, без її додаткової затримки нирками, [34], що спричиняє появу симптомів при ГДСН без зміни маси тіла.

Дисфункція нирок при ГДСН реалізується через зниження серцевого викиду та системний венозний застій, що призводять до погіршення перфузії нирок і зниження ШКФ, що, в свою чергу, через підвищення продукції реніну посилює нейрогуморальну активацію й системні гемодинамічні розлади [112, 113, 121].

Стимуляція ж РААС призводить до затримки Na^+ та води, а також до збільшення об'єму екстрацелюлярної рідини, яка посилює застій (конгестію) при СН.

Асоціація суттєвої дисфункції нирок з ШКФ при поступленні $<60\text{мл/хв}/1,73\text{м}^2$ у хворих з ГДСН з підвищенням госпітальної летальності та смертності в віддалений період відома [20, 145, 89, 55]. Але її вплив на динаміку клінічних ознак конгестії і маркери NT-proBNP і E/E', як показники кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка, залишаються невизначеними.

Відсутні також дані і щодо динаміки біомаркерів дисфункції нирок, таких як NGAL, у цих хворих, що відкриває можливості для уточнення патогенетичних механізмів дисфункції нирок і її клінічної значущості і розробки диференційованих підходів до деконгестивної терапії.

Окреме важливе питання при оцінці функції нирок – це пошук «ідеального» біомаркера її дисфункції. Оптимальний маркер дисфункції нирок має бути активною речовиною, що негайно синтезується при пошкодженні, легко визначається в крові або сечі, володіє високою чутливістю та специфічністю, а також має оптимальне співвідношення – «ціна-якість» [12].

Найбільш вживаним в клінічній практиці маркером дисфункції нирок на сьогодні є креатинін, за яким розраховують ШКФ. Концентрація креатиніну залежить від віку, статі, раси та кількості білку в раціоні харчування. Креатинін вільно фільтрується в ниркових клубочках та частково секретується в проксимальних канальцях (близько 10% від кліренса креатиніну), це призводить до систематичного завищення ШКФ, розрахованої за креатиніном [152]. Крім того, креатинін реагує на пошкодження нирок не одразу, а з деяким «запізненням». Вищесказані факти призвели до пошуку нових високочутливих біомаркерів, одним з найоптимальніших є NGAL.

NGAL (Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin) - ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, білок з молекулярною масою 21 кДа. являється частиною ліпокаліна, котрий виділяється імунними клітинами, гепатоцитами та епітелієм ниркових канальців [149].

Вперше як маркер ГПН був описаний в 2003р. за допомогою метода транскрипції генів, які активуються після ішемії нирок [122]. Роль NGAL як біомаркера пошкодження нирок була показана експериментально на різних моделях критичних станів [86, 104]. Експресія NGAL виникає миттєво внаслідок пошкодження тубулярного апарату нефрона [126]

Дані численних досліджень вказують на те, що NGAL є надійним та раннім біомаркером дисфункції нирок при ГДСН [54, 171]. Підвищення рівня NGAL у сечі та плазмі крові є свідченням незворотного пошкодження канальців в умовах значної і стійкої ішемії нирок при ХСН в умовах декомпенсації [22, 86].

Але практично відсутні роботи по визначенню ПФН та її асоціацією з NGAL у хворих з ГДСН.

1.2 Погіршення функції нирок при ГДСН, його частота і прогностичне значення.

У 2002 р. S. Gottlieb та співавт. уперше запропонували як критерій оцінки ПФН у пацієнтів з ГДСН збільшення в сироватці крові рівня креатиніну на 26,4 мкмоль/л і більше від його вихідного рівня через 48 год і більше від госпіталізації як чутливий і специфічний предиктор підвищення ризику смерті і подовженого терміну стаціонарного лікування [83]. За даними метааналізу результатів декількох досліджень, переважно ретроспективних, збільшення рівня креатиніну на 26,4 мкмоль/л і більше через 48 год після госпіталізації у гемодинамічно стабільних пацієнтів з ГДСН асоціювалося зі зростанням смертності в стаціонарі на 56 % ($p < 0,001$) [145].

В іншому дослідження А. Roу та співавт. було показано, що подібне наростання креатиніну в госпітальний період супроводжувалося збільшенням сумарної частоти випадків смерті, повторної госпіталізації з приводу ГДСН і гемодіалізу протягом 30 днів після госпіталізації до 32% порівняно з 7% за його відсутності ($p < 0,001$), а протягом 1 року — до 67,5 % порівняно з 31 % ($p < 0,007$) [145].

До недавнього часу зростання рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л і більше від вихідного рівня було прийнято трактувати як «гостре пошкодження нирок» (ГПН) і запропоновані три системи критеріїв його оцінки - RIFLE [30], AKIN [117], KDIGO [95]. При цьому звертає на себе увагу варіабельність запропонованих критеріїв.

В більшості досліджень «межовим» рівнем креатиніну вважали наростання його в сироватці крові $\geq 26,5$ мкмоль/л (але іноді - на $\geq 44,0$ мкмоль/л) в абсолютних цифрах, та/або його зростання відносно вихідного рівня на $\geq 25\%$ (хоча іноді на $\geq 50\%$), та/або зниження ШКФ (на 20 — 25%) [38, 124]. Немає також чітких

критеріїв часу, за який ці зміни креатиніну/ШКФ відбуваються: в більшості випадків через 48 год після госпіталізації [153], але іноді протягом 1-7 днів або перед випискою [121] (табл. 1.2)

Таблиця 1.2

Критерії гострого пошкодження нирок, які базуються на оцінці підвищення рівня креатиніну в сироватці крові

<u>RIFLE (2004)</u>		<u>AKIN (2007)</u>		<u>KDIGO (2008)</u>	
↑ протягом 1-7 днів		↑ протягом 48 год після госпіталізації		↑ протягом 48ч	
Ризик (Risk)	↑ $\geq 1,5$ разів від початкового, (або ↓ ШКФ $\geq 25\%$)	Стадія 1	↑ $\geq 26,2$ мкмоль/л, або 1,5-1,9 разів від початкового	Стадія 1	$\geq 1,5$ разів від початкового або $\geq 26,2$ мкмоль/л
Пошкодження (Injury)	↑ $\geq 2,0$ разів (або ↓ ШКФ $\geq 50\%$)	Стадія 2	↑ 2-2,9 разів	Стадія 2	↑ $\geq 2,0$ разів
Недостатність (Failure)	↑ $\geq 3,0$ разів (або ↓ ШКФ $\geq 75\%$) або креатиніну ≥ 354 мкмоль/л з ↑ ≥ 44 мкмоль/л	Стадія 3	↑ ≥ 3 разів, або ≥ 354 мкмоль/л з ↑ ≥ 44 мкмоль/л	Стадія 3	↑ $\geq 3,0$ разів або ≥ 350 мкмоль/л

Разом з тим, за своїм визначенням ГПН передбачає ймовірні незворотні морфологічні зміни, однак їхня верифікація проблематична через відсутність загальноприйнятих критеріїв [1]. Крім того, трактовка підвищення сироваткового рівня креатиніну як «ГПН» передбачає стабільний рівень креатиніну протягом 6 міс перед госпіталізацією, що потребує даних щонайменше одноразового

визначення на амбулаторному етапі, принаймні при підвищеному рівні креатиніну на час надходження [158].

У більшості пацієнтів з ГДСН такої інформації немає. Зрештою, всі відомі класифікації ГПН (RIFLE, AKIN, KDIGO) валідовані нефрологами переважно у пацієнтів без СН [131].

Дані щодо частоти ПФН досить суперечливі: від 16 до 58% [31, 92, 111], що може бути пов'язано з різними критеріями і різними контингентами хворих з ГДСН. В Україні такі роботи взагалі відсутні.

Останнім часом багато уваги приділяється питанню ПФН у гемодинамічно стабільних хворих з ГДСН. Велика кількість (переважно більш ранніх) досліджень свідчать про несприятливий вплив дисфункції нирок на перебіг, наближені та віддалені наслідки пацієнтів з ГДСН [31, 39, 52, 97].

Проте останнім часом почали з'являтися результати проспективних досліджень щодо відсутності зв'язку ПФН за креатиніном, яке відбувається у хворих з ГДСН, зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій [51, 101, 119, 162]. Така контроверсійність даних щодо прогностичної значущості ПФН у хворих з ГДСН зумовлює актуальність його вивчення, зокрема, виділення різних варіантів і предикторів.

Все це призвело до пошуку нової термінології з чіткими критеріями визначення дисфункції нирок у хворих з ГДСН. В останні декілька років в клінічних дослідженнях і відповідних наукових публікаціях все частіше можна зустріти термін «погіршення функції нирок» (ПФН) (worsening renal function, WRF), який витісняє «гостре пошкодження нирок» (Амосова К., 2017) і зазвичай позначає підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л через 48 год після госпіталізації порівняно з його вихідною величиною [131].

1.3 Можливі патогенетичні механізми погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю: його гетерогенність.

Раніше основним патогенетичним механізмом ПФН при СН вважали зниження хвилинного об'єму кровотоку при СН та, як наслідок, гіперперфузію нирок [71], та роботи багатьох зарубіжних досліджень останнім часом показують, що в багатьох хворих з ГДСН відсутні ознаки гіпотензії з гіперперфузією нирок [20, 132, 167]. Крім того, стало відомо відсутність зв'язку креатинемії із серцевим індексом та периферичним судинним опором [123, 128].

Як показав ретроспективний аналіз наслідків у хворих з ХСН з ФВ<40% в дослідженні SOLVD, які отримували еналаприл або плацебо підвищення креатиніну після початку лікування в групі еналаприлу асоціювався з покращенням прогнозу порівняно з пацієнтами в групі плацебо [162]. Це дозволило авторам висунути гіпотезу, що підвищення креатиніну на тлі терапії інгібіторами АПФ (іАПФ) не має негативного прогностичного значення і може бути маркером позитивного ефекту лікування на нейрогуморальну активацію.

Важливе значення в патогенезі ПФН при ГДСН має венозний застій. Firth J. та співавт. показали експериментально зв'язок між підвищенням центрального венозного тиску (ЦВТ) і зменшенням ниркового кровотоку і ШКФ [67], пізніше цей зв'язок був продемонстрований в клінічній практиці [54, 123]. Даний механізм реалізується через підвищення тиску в еферентних артеріолах та компресією ниркових вен ззовні через підвищення венозного застою, що призводить до зниження фільтраційного тиску та ШКФ [23, 54, 143].

Останнім часом з'являються публікації, які показують, що зростання ЦВТ зумовлене не стільки накопиченням надмірного

об'єму внутрішньосудинної рідини, скільки збільшення тону су системних вен внаслідок нейрогуморальної активації та перерозподілом рідини в організмі без збільшення маси тіла [37, 75].

Незворотне пошкодження каналців в умовах значної і стійкої ішемії нирок є одним із основних патофізіологічних механізмів погіршення їхньої функції у хворих із ГДН, що відбувається не тільки на тлі кардіогенного шоку, а і за його відсутності [1]. Про це говорить підвищення рівня маркерів ураження нирок NGAL та kidney injury molecule-1 (KIM-1) у сечі та плазмі крові пацієнтів, [22, 86, 170], та менш виражене наростання цих маркерів при зворотному ПФН, що протікає без некрозу тубулярного апарату.

Nunez у хворих з ГДН виділив два фенотипи порушення функції нирок у ході деконгестії — унаслідок «справжнього» гострого пошкодження нирок, що супроводжувався некрозом тубулярного апарату, і внаслідок гемоконцентрації — на підставі оцінки вираження клінічного ефекту лікування щодо виявів ГДН і діуретичного ефекту, величини і стійкості/зворотності креатинемії [131].

Імовірно, що ПФН у хворих із ГДН в ході їхнього деконгестивного лікування має декілька патофізіологічних механізмів, зокрема гіперперфузія нирок унаслідок низького серцевого викиду, венозний застій унаслідок об'ємного перевантаження, нейрогуморальна активація, неспецифічне імунне запалення, пошкодження каналців, гіперперфузія нирок як реакція на ефективну терапію діуретиками і, ймовірно, вазодилататорами, яка призводить до гемоконцентрації [1].

Проте досліджень клінічних наслідків і виявлення предикторів ПФН у хворих з ГДН з урахуванням зворотності і динаміки біохімічних маркерів пошкодження каналців, зокрема, NGAL, в

співвідношенні з об'єктивними показниками гемодинаміки конгестії, такими як NT-proBNP і E/E' практично немає.

1.4 Підходи до лікування ГДСН у хворих з дисфункцією нирок.

Провідною ознакою «теплого і волого» варіанта ГДСН є конгестія – венозний застій у малому та великому колах кровообігу, яка зумовлює значне погіршення якості життя і слугує основною причиною для повторних госпіталізацій [107]. Усунення венозного застою або деконгестія є основною метою лікування таких хворих, принаймні, з метою отримання симптоматичного ефекту. Ця стратегія лікування базується на використанні діуретиків та периферичних вазодилататорів і часто вимагає значних їх доз [48, 96].

Разом з тим, чіткі терапевтичні цілі такого лікування не розроблені, значна кількість пацієнтів виписується із стаціонару з більш або менш вираженими ознаками конгестії [62], що, як показали дослідження останніх років [134, 160], асоціюється з підвищенням ризику повторних госпіталізацій та летальності.

Проспективні рандомізовані клінічні дослідження ефективності та переносимості різних видів антиконгестивної терапії у хворих з «теплою і вологою» ГДСН поодинокі та стосуються переважно різних видів та режимів діуретичної терапії [36, 78].

Петльові діуретики, у першу чергу фуросемід, залишаються препаратом вибору для проведення деконгестії. При внутрішньовенній інфузії петльові діуретики зумовлюють зростання діурезу шляхом пригнічення реабсорбції іонів Na⁺ переважно в товстому сегменті висхідної петлі Генле. Цей ефект починається приблизно через 30 хв після введення і стає максимальним через 1-2 год. [72, 140]. Та побічним ефектом при використанні петльових діуретиків є нейрогуморальна активація, як результат зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини, так і за рахунок констрикції аферентних гломерулярних артеріол, яке опосередковане активацією рецепторів клітин

юкстагломерулярного апарату [75]. Активація САС і РААС [42], призводить до підвищення периферичного судинного опору [50], яке може збільшувати післянавантаження і негативно впливати на серцевий викид [125], протидіючи деконгестії.

Зв'язок внутрішньовенного застосування петльових діуретиків пропорційно до дози з ризиком смерті та повторних госпіталізацій з приводу ГДСН показано в деяких зарубіжних роботах [113, 75]. Враховуючи кореляцію дози діуретиків з вираженістю конгестії в багатьох випадках, значні дози сечогінних можна розцінювати як маркер важкості ГДСН. В таких випадках високі дози діуретиків можна вважати виправданими, оскільки вони зумовлюють зменшення перевантаження серця об'ємом і зниження тиску в ниркових венах, що, як правило, призводить до зростання ШКФ. Разом з тим, високі дози можуть призводити до ПФН через надмірну деконгестію.

Як показали результати рандомізованого дослідження DOSE, застосування вищих доз фуросеміду порівняно з меншими (відповідно в середньому 773 і 358 мг протягом 3 діб) у пацієнтів з ГДСН супроводжувалося вираженішим зменшенням симптомів через 72 год (первинна кінцева точка) одночасно зі збільшенням ПФН нирок за даними визначення креатиніну. Однак, клінічні наслідки через 60 діб в обох групах були однакові [64].

За результатами рандомізованого клінічного дослідження DAD-HF-2, застосуванням високих доз фуросеміду (20 мг/год) протягом 8 год порівняно з низькими (5мг/год) асоціювалося зі збільшенням частоти погіршення функції нирок через 24 год із 7 до 24 % ($p = 0,0001$). Проте загальна смертність і частота повторних госпіталізацій з приводу декомпенсацій СН протягом наступних 60 діб в обох групах пацієнтів були однаковими [165].

Для пошуку оптимальної стратегії лікування в дослідженні DAD-HF була спроба замінити високі дози петльових діуретиків (фуросемід) на їх невисокі дози з додаванням допміну в дозі 5 мкг/(кг/хв), де було

продемонстровано зменшення частоти дисфункції нирок протягом 60 діб при співставному діурезі в групі низьких доз фуросеміду та допміну [81].

Для підвищення ефективності деконгестії і покращення прогнозу хворих з ГДСН робилися спроби застосування фелодипіну [164], толваптану [79, 98], які, однак, не продемонстрували переваг порівняно із загальноприйнятим лікуванням петльовими діуретиками в жодному із цих невеликих проведених проспективних рандомізованих досліджень.

Разом з тим, практично відсутні дослідження щодо впливу вазодилататорів на перебіг ГДСН, хоча вазодилататори рекомендовані Європейським товариством кардіологів 2016р для лікування так званих «тепліх» та «вологих» хворих з ГДСН при умові САТ ≥ 90 мм рт. ст. (клас доказовості ІІА) [141].

Серед вазодилататорів найпоширенішими є внутрішньовенні форми нітратів [47, 60, 96]. Вважають, що у невеликих дозах вони викликають лише венодилатацію, зменшуючи переважно переднавантаження, але при поступовому збільшенні дози вони призводять і до артеріодилатації, зменшуючи постнавантаження, це призводить до збільшення серцевого викиду одночасно із зменшенням потреби міокарда у кисні, що має додаткову цінність у хворих з ГДСН [80, 125]

Ми знайшли одне рандомізоване дослідження з порівнянням ефективності короткотривалої інфузії ізосорбїду динітрата з в/в болюсним введенням фуросеміду під час набряку легень [49], яке показало перевагу стратегії високих доз нітратів з додавання низьких доз фуросеміду над низькими дозами нітратів з додавання високих доз фуросеміду з точки зору потреби в механічній вентиляції легень через 24 год.

Рекомбінантний мозковий натрійуретичний пептид несиретид, потужний вазодилататор, за даними метааналізу рандомізованих досліджень В. Хіонг та співавт., мав дозозалежний ефект на функцію нирок у пацієнтів із ГДСН [169]. Дослідження ефективності несиретиду [46, 69] порівняно з

плацебо у хворих з ГДСН не показав суттєвої різниці в частоті кінцевих точок, таких як госпітальна летальність та смертність протягом 6 міс.

Слід також відмітити, що всі проведені дослідження ефективності діуретиків і вазодилататорів у «вологих та теплих» пацієнтів з ГДСН включала хворих незалежно від функції нирок за умов ШКФ $>30\text{мл/хв/1,73м}^2$.

Дослідження оцінки ефективності і безпечності різних варіантів деконгестивної терапії у пацієнтів з ГДСН із дисфункцією нирок при поступленні (ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$) не проводилося.

Таким чином, на сьогодні в літературі відсутній переконливий та чіткий аналіз визначення частоти дисфункції нирок у хворих з ГДСН та її найближчі та віддалені наслідки. Не встановлено також зв'язок ХХН у хворих з ГДСН з вираженістю клінічною та гемодинамічною конгестією. Відсутні дані щодо частоти, клінічної значущості та предикторів ПФН при ГДСН за креатиніном з урахуванням його зворотності.

Не виділено клінічно значущі фенотипи ПФН при ГДСН в залежності від змін NGAL та вихідної функції нирок, відсутня оцінка зв'язку з ефективністю і наслідками деконгестивної терапії. Також відсутня порівняльна характеристика різних типів деконгестивної терапії у хворих з ГДСН при дисфункції нирок.

ГЛАВА 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних спостережень

Робота складається з ретроспективної та проспективної частин. Матеріалом для ретроспективної частини дослідження були 216 історій хвороб пацієнтів, послідовно госпіталізованих у відділення кардіологічної реанімації або кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва від 1 січня до 31 грудня 2009р. з приводу ГДСН з відповідними критеріями включення/невключення (див. нижче). Середній вік пацієнтів — $66,3 \pm 1,08$ років, більшість— 134 (62,0 %) становили чоловіки. Через 3 роки за допомогою телефонного опитування вдалося отримати інформацію про 148 (68,5%) хворих щодо виживання, прихильності до лікування та частоти повторних госпіталізацій.

В проспективне дослідження було включено 141 хворих, що були послідовно госпіталізовані в відділення кардіологічної реанімації або кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012-2014 років з приводу «теплої-вологої» ГДСН з відповідними критеріями включення/невключення і дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз ГДСН і її гемодинамічний варіант («теплий-вологий») встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [141]. Середній вік пацієнтів склав $67,1 \pm 3,01$ років, серед них - 104 (73,8%) чоловіки та 37 (26,2%) жінки.

Критеріями включення були:

- серцева недостатність внаслідок ІХС (післяінфарктного кардіосклерозу), АГ і ДКМП, незалежно від ФВЛШ;
- посилення задишки до рівня задишки в стані спокою;
- центральний венозний тиск (ЦВТ) > 120 мм водного ст.;

-не менше двох із наступних ознак: ортопноє; збільшення набряків та/або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій в легенях за даними оглядової рентгенографії органів грудної порожнини (ОГП).

Критерії невключення:

- вік менше 34 та більше 85 років;
- артеріальна гіпотензія (САТ менше 90 та ДАТ менше 60);
- потреба в інотропній терапії;
- гострий коронарний синдром давністю < 3 міс;
- клінічно значущі вади серця (насамперед дегенеративний стеноз устя аорти);
- тромбоемболія легеневої артерії
- тяжка посттромбоемболічна легенева гіпертензія (>65мм.рт.ст) і легеневе серце;
- гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатії;
- перикардит;
- клінічно значущі порушення ритму та провідності зі змінами гемодинаміки;
- тяжкі ХХН зі ШКФ < 15мл/хв/1,73м²;
- важкі супутні захворювання, які могли суттєво погіршити перебіг ГДСН.

Відповідно до рекомендацій ЄТК [141], всі хворі отримували терапію петльовими діуретиками в/в, інфузію нітрогліцерину (НТГ), а також інгібітори АПФ, або, за непереносимості останніх, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи альдостерону та βАБ. Аспірин отримували 82 (58,2%) хворих, а низькомолекулярні гепарини – 93 (66,0%) з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень персистуючої або постійної ФП та для профілактики венозного тромбоемболізму [98].

Подібно до Damman K та Nunez J [53, 130], наявність супутньої ХХН оцінювали за ШКФ при поступленні $<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, яку розраховували за шкалою CKD-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [109].

ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну в сироватці понад $26,5 \text{ мкмоль/л}$ через 48 год і більше після госпіталізації порівняно з рівнем на час надходження в стаціонар [71, 83, 105].

До групи зі стійким (незворотним) ПФН увійшли пацієнти, у яких на час виписки рівень креатиніну, який через 48 год підвищувався до $26,5 \text{ мкмоль/л}$ і більше, складав $\geq 110\%$ від початкового і не знижувався на час виписки. Транзиторне (зворотне) ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну до $26,5 \text{ мкмоль/л}$ і більше через 48 год з подальшим зниженням до початкового рівня на час виписки [24, 138].

Крім того, хворі з ПФН були розподілені на дві підгрупи в залежності від підвищення/непідвищення NGAL на 3-ю добу $\geq 15\%$ від вихідного рівня, а також - в залежності від збереженої ($\geq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) чи зниженої ($<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) ШКФ на час поступлення. Аналогічний розподіл на підгрупи в залежності від ШКФ при поступленні був проведений і для хворих без ПФН.

Всі хворі в порядку поступлення в перший день у співвідношенні 2:1 були рандомізовані на дві групи за різною стратегією деконгестії.

Група з «діуретико-центричною» (ДЦ) стратегією включала 96 хворих, яким деконгестія проводилася традиційно за допомогою помірних доз петльових діуретиків в/в болюсно ($41\text{--}120 \text{ мг}$ на добу для фуросеміду,) та нетривалої переривчастої інфузії НТГ (однократно при поступленні протягом 4-12 год в дозі $10\text{--}30 \text{ мкг/кг/хв}$). Із них 3 пацієнта «вибули» із дослідження через 1-2 доби внаслідок переводу за їхнім бажанням в інші стаціонари (2 пацієнти) та відзиву інформованої згоди (1 пацієнт).

Група з «нітрат-центричною» (НЦ) стратегією включала 48 хворих, які отримували безперервну інфузію НТГ (початкова доза – 10 мкг/кг/хв ,

середня 30-100 мгк/кг/хв, максимальна – 200 мгк/кг/хв) протягом ≥ 72 год та низькі дози петльових діуретиків в/в болюсно (≤ 80 мг на добу для фуросеміду,). Еквівалентність доз фуросеміда і торасеміда (в мг) для в/в введення оцінювалась за співвідношенням 1:2 [43] (рис 2.1).

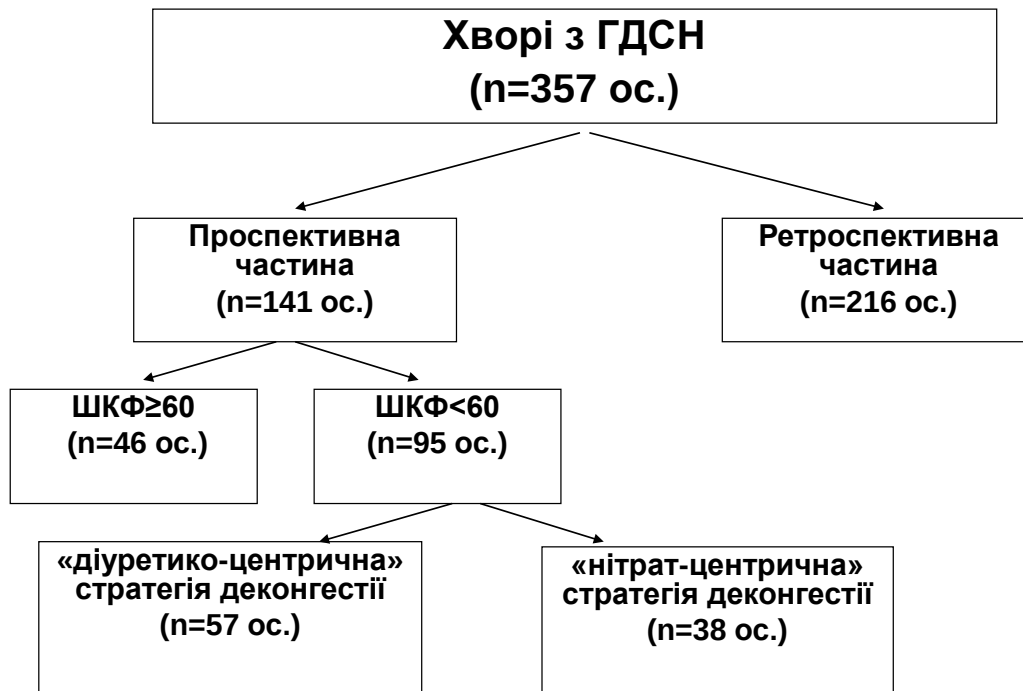


Рис. 2.1. Розподіл досліджуваних хворих на групи та підгрупи

2.2. Методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі задач пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Клінічне обстеження пацієнтів передбачало визначення загальноприйнятих симптомів та ознак СН, в т.ч., вираженості задишки за шкалою Borg [32] на 1,2,3,5-й (D1, D2, D3, D5) дні та день виписки (Dв). ЦВТ вимірювали станом на ранок натще на D1, D2, D3, D5. Функціональний клас (ФК) СН визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [31].

Для інтегральної оцінки вираження клінічної конгестії використовували: а) ортопноє- набряковий індекс за А. Lala як суму балів, якими оцінювали ступінь вираження ортопноє (використання двох і більше подушок — 2 бали, менше двох подушок — 0 балів) та периферичних набряків (виражені — 2 бали, помірні — 1 бал, сліди — 0 балів) [103]; б) модифікований індекс клінічної конгестії за М. Gheorghiade [76], як суму балів, якими оцінювали такі показники: набухання шийних вен (від -1 до +3 балів), ортопноє (від 0 до +3 балів), гепатомегалія (від -1 до +3 балів), рівень попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (від 0 до +3 балів), периферичні набряки (від 0 до +3 балів).

ШКФ оцінювали за формулою СКD-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [109].

У 67 пацієнтів у першу і третю добу та в день виписки (D1, D3 та Dвип) імуноферментним методом ("ELISA") визначали в сироватці крові рівні NT-proBNP та ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL).

Всім хворим реєстрували ЕКГ в 12 стандартних відведеннях на початку дослідження, а також в динаміці за потреби. Реєстрацію ЕКГ проводили за допомогою електрокардіографа «Юкард 200» (Україна) в стані спокою через в горизонтальному положенні на спині, в тихій кімнаті, за умов температури комфорту, в стані спокою після 10 хв відпочинку.

ЕхоКГ дослідження серця виконували на апараті «AlokaProSound 5000» (Японія) в спокої датчиком 2,5 МГц в горизонтальному положенні хворого (на лівому боці та на спині) відповідно до загальноприйнятих рекомендацій Американської асоціації ехокардіографістів (AAE) [16]. Визначали параметри систолічної функції ЛШ, а саме кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ за модифікованим методом

Симпсона, ФВЛШ і діаметр лівого передсердя (ЛП) в парастернальній позиції по довгій осі. Визначали також передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ, см) в парастернальному доступі. Для визначення венозного притоку крові до серця вимірювали діаметр нижньої порожнистої вени за спокійного дихання (НПВ, см). Наявність та вираженість гіпертрофії міокарду ЛШ оцінювали за кінцеводіастолічною товщиною задньої стінки (ЗС) та міжшлуночкової перегородки (МШП), які визначали за загальноприйнятими рекомендаціями ААЕ.

Імпульсну тканинну доплерографію (ТД) проводили датчиком з частотою 2,5-4,0 МГц. За допомогою імпульсно-хвильового ТД в апікальна чотирикамерна позиція шляхом встановлення контрольного об'єму між кінчиками стулок мітрального клапана вимірювали швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ – E. Також вимірювали швидкість раннього (E') діастолічного руху міокарду ЛШ. Вимірювання проводили в трьох послідовних циклів з визначенням середнього арифметичного і розраховували E/E' як показник тиску наповнення ЛШ незалежно від ФВ ЛШ [16].

SaO₂ визначали транскутанним методом на апараті Datascope Passport model EL (Німеччина) станом на ранок натще на D1, D2, D3, D5 та Dв.

Кінцеві точки вираженості клінічних та гемодинамічних ознак конгестії в динаміці включали: задишку за шкалою Borg, ЦВТ, зміну маси тіла, добовий діурез, NT-pro-BNP, NGAL, відношення E/E', модифікований індекс клінічної конгестії за M. Gheorghade, ортоп-ное-набряковий індекс за A. Lala, частоту важких, потенційно фатальних, ускладнень – серцевої астми або кардіогенного набряку легень, кардіогенного шоку, фібриляції шлуночків (ФШ) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) з успішною реанімацією, смерть в стаціонарі (госпітальна

летальність) та сумарну частоту всіх важких серцево-судинних «подій» за час лікування в стаціонарі.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу SPSS 12.0. Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Мана-Уїтні. Достовірність відмінностей частот ознак визначалася за допомогою альтернативного варіювання. Критерієм достовірності відмінностей вважався $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ГЛАВА 3.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОДИНАМІЧНО СТАБІЛЬНИХ ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЧАСТОТА ДИСФУНКЦІЇ НИРОК, ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ТА ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ: РЕТРОСПЕКТИВНЕ ОДНОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ .

В реєстрових дослідженнях, що були виконані в Європі та Північній Америці, були показані незадовільні наслідки у гемодинамічно стабільних хворих з ГДСН [40, 44, 116], які, серед інших причин, були пов'язані із дисфункцією нирок [70, 116]. При цьому ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ мали більше половини госпіталізованих хворих, а 30-35% хворих мали значну дисфункцію нирок [58, 59, 60].

Однак, в Україні було проведене лише одне одноцентрове дослідження клінічної характеристики, лікування та госпітальної летальності пацієнтів з ГДСН, в яке увійшло 116 хворих, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії та реанімації науково-дослідного інституту [18].

Завданням даної частини нашого дослідження став ретроспективний аналіз клінічної характеристики хворих із ГДСН, госпіталізованих у кардіологічні відділення закладу практичної охорони здоров'я України із стабільною гемодинамікою, визначення у них частоти дисфункції нирок і ефективності стаціонарного лікування та віддалених наслідків.

Методом суцільного ретроспективного аналізу виокремили 216 історій хвороб пацієнтів, які були госпіталізовані в кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м.

Києва від 1 січня до 31 грудня 2009 р. з приводу ГДСН унаслідок ІХС, АГ або ДКМП незалежно ФВЛШ.

Середній вік пацієнтів — $66,3 \pm 1,08$ років, більшість становили чоловіки — 134 (62,0 %). Хворих, вік яких перевищував 70 років, було 83 (38,4 %).

Проаналізовані пацієнти в нашому дослідженні мали більш молодий вік, ніж у реєстрі ADHERE — 72,5 років [68] та в реєстрі EHFS II — 69,7 років [127], що може свідчити про ранню декомпенсацію ХСН у наших хворих і гіршу виживаність. При цьому серед наших хворих переважали чоловіки, що збігається з даними реєстру EHFS II [127], тоді як у реєстрі ADHERE гендерних розбіжностей практично не було [68].

Основними етіологічними факторами ХСН були перенесений інфаркт міокарда (ІМ) — у 110 (50,9 %) хворих, стабільна ІХС без ІМ в анамнезі - 55 (25,5 %), АГ - 169 (78,2 %) хворих та ДКМП як причину ГДСН мали 51 (23,6 %) хворих. Постійна та персистуюча форми фібриляції/тріпотіння передсердь мала місце у 103 (47,7 %).

Серед супутніх захворювань найчастішими була ХХН, яку визначали за ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (СКД-EPI) при госпіталізації. Вона була у 126 (58,7%) хворих, при цьому виражене зниження функції нирок (ШКФ 15-30) було в 12 (5,5%) хворих (рис 1.). Незважаючи на це, повторне визначення сироваткового креатиніну було виконане лише у 28% (12,8%) хворих.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу був у 56 (25,9 %) пацієнтів, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — у 44 (20,3 %), сечокам'яна хвороба — у 26 (12 %), анемія (рівень гемоглобіну за ВООЗ для чоловіків $< 130 \text{ г/л}$, для жінок $< 120 \text{ г/л}$) у 25 (11,6 %).

Аналізуючи клінічну картину при госпіталізації, встановили, що задишка в спокої була в 161 (74,5 %) хворого, нічна пароксизмальна задишка — у 42 (19,4 %), ортопное — у 28 (13,8

%). Порівняно із задишкою у спокої виражені симптоми й ознаки правошлуночкової недостатності відзначали дещо рідше: периферичні набряки — у 149 (68,9 %) хворих, гепатомегалію більше 5 см від краю реберної дуги по середньоключичній лінії — у 84 (38,9 %), гідроторакс — у 49 (22,7 %), асцит — у 33 (15,3 %).

Оцінюючи показники гемодинаміки на момент госпіталізації, у хворих у цілому реєстрували значне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) — у середньому $87,6 \pm 1,9$ за 1 хв. Середня ЧСС у хворих із синусовим ритмом була $79,0 \pm 1,73$ за 1 хв. ЧСС >70 за 1 хв мали 177 (81,9 %) пацієнтів. САТ ≥ 140 мм рт. ст. реєстрували у 37,5% хворих.

Обмеження фізичної активності, відповідно III і IV ФК за NYHA, відзначено практично у співвідношенні 1:1 (54,6 і 45,4% відповідно). При цьому, згідно із записами в історіях хвороб, стабільна стенокардія була у 96 (44,5%) хворих, у тому числі I — II ФК — у 58 (26,9 %) і III ФК — у 38 (18,6%).

Динаміку клінічної картини, ЧСС, АТ і розподілу за ФК за NYHA у виписаних пацієнтів ($n = 201$) наведено в таблиці 3.1: частота тахікардії (> 70 за 1 хв) у спокої та АГ суттєво зменшилися ($p < 0,05$).

За час лікування у стаціонарі зменшення на один ФК за NYHA відзначали у 61,7% хворих, а зменшення на два ФК за NYHA — у 6,8%.

За даними доплерехокардіографії, яку виконали всім хворим, зниження ФВ $<45\%$ реєстрували у 122 (56%).

Таблиця 3.1

**Динаміка клінічної картини, ЧСС, АТ і ФК за НУНА при
госпіталізації та виписуванні.**

Показник	На час госпіталізації	На час виписування
ЧСС за 1 хв ($M \pm m$)	87,6 $\pm$ 1,9	70,5 $\pm$ 1,7*
ЧСС >70 за 1 хв	177 (81,9%)	93 (43%)**
ЧСС за 1 хв у хворих із синусовим ритмом ($M \pm m$)	79,00 $\pm$ 1,73	69,40 $\pm$ 1,2**
САТ ($M \pm m$), мм рт. ст.	137,80 $\pm$ 3,4	123,7 $\pm$ 3,2**
САТ >140 мм рт. ст.	81 (37,5%)	3 (1,9%)**
САТ <90 мм рт. ст.	6 (2,8%)	2 (0,9%)
Ортопное	28 (13,8%)	4 (2,0%)*
Периферичні набряки	149 (68,9%)	56 (27,9%)**
Гепатомегалія (≥ 5 см по правій середньоключичній лінії)	84 (38,9%)	33 (16,4%)*
II ФК за НУНА	0	119 (55,6%)*
III ФК за НУНА	118 (54,6%)	77 (35,6%)*
IV ФК за НУНА	98 (45,4%)	4 (1,9 %)*

Примітка: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,01$ порівняно з даними при госпіталізації

Аналіз медикаментозної терапії показав, що всі пацієнти отримували внутрішньовенні діуретики. При цьому в перші 3 доби середня добова доза фуросеміду (за умови, що доза торасеміду співвідноситься з дозою фуросеміду як 2:1) становила ($67,90 \pm 5,23$) мг. Перехід на пероральний прийом відбувся на ($8,3 \pm 1,5$) доби. Внутрішньовенну інфузію нітратів у перші 1 — 3 доби (у середньому $1,6 \pm 1,2$) проведено 39 (16,7%) хворим, переважно

шляхом щоденної 3 — 6-годинної інфузії. Лише 28 (12,9%) пацієнтів отримували добову інфузію.

Бета-адреноблокатори були призначені 147 (67,9%) пацієнтам, у тому числі бісопролол — 29,6%, карведилол — 18,5%, метопролол — 18,2%, небіволол — 1,6%, причому цільову дозу β -адреноблокаторів перед виписуванням отримали лише 4,6% хворих. Терапію інгібіторами АПФ проводили у 190 (87,2%) пацієнтів, блокаторами рецепторів ангіотензину II — у 4 (1,8%). Антагоніст альдостерону спіронолактон застосовували у 168 (77,8%) випадках, його середня добова доза становила $(33,60 \pm 1,32)$ мг.

Під час аналізу лабораторних показників хворих, лейкоцитоз $>9 \cdot 10^9/\text{л}$ — у 52 (23,9%). Гіпопротеїнемію <60 г/л, реєстрували у 20 (9,2%) хворих, гіпербілірубінемію (загальний білірубін понад $20,5 \text{ мкмоль/л}$) — у 44 (15,7%), синдром цитолізу за даними АЛТ і АСТ — у 29 (14,4%). Водночас у жодному випадку рівень цих ферментів не перевищував 200 од. Середній рівень іонів калію становив $(4,89 \pm 0,11)$ ммоль/л, гіперкаліємія ($>5,0$ ммоль/л) була у 82 (37,6%) хворих, а гіпокаліємія ($<3,5$ ммоль/л) — лише у 4 (1,8%). Гіпонатріємія (рівень менше 136 ммоль/л) була у 22 (10,1%) пацієнтів. Рівень D-димеру визначали 10 хворим, у половини з яких він був підвищений.

Варто звернути увагу на частоту симптомів і клінічних ознак конгестії при виписці, що, ймовірно, певною мірою пов'язано із недостатньою активністю медикаментозної деконгестії у хворих в умовах реальної клінічної практики щодо доз петльових діуретиків і цілодобової інфузії гемодинамічно оптимальних доз нітратів. Причиною може бути побоювання побічних ефектів, перш за все артеріальної гіпотензії та ішемії міокарда, а також недооцінка важливості оптимальної деконгестії.

Частота використання добової інфузії нітратів за даними нашого ретроспективного аналізу досить низька (12,9%), в реєстрі ADHERE вона була також невисокою— 11% [21], хоча ще 10% хворих отримували рекомбінантний мозковий натрійуретичний пептид — несеритид.

Оцінюючи результати лікування, слід констатувати недостатню ефективність щодо корекції тахікардії — ще одного чинника ризику у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ. Імовірно, це зумовлено обмеженнями щодо титрування доз β АБ і невикористанням у хворих із синусовим ритмом і зниженою ФВ селективного інгібітора і f -каналів синусового вузла — івабрадину, а у хворих із ФП — важкістю контролю ЧСС

Середній рівень креатиніну в сироватці крові при госпіталізації становив ($121,3 \pm 5,96$) мкмоль/л. Середня ШКФ (СКД-EPI) при госпіталізації становила ($56,9 \pm 1,8$) мл/хв/1,73м². Під час аналізу індивідуальних величин збережену ШКФ (більше 60мл/хв/1,73м²) виявили у 90 (41,3 %) пацієнтів, ШКФ 60 — 30мл/хв/1,73м² — у 114 (52,3 %), виражене зниження функції нирок (ШКФ 15 — 30мл/хв/1,73м²) — у 12 (5,5 %) (рис. 3.1)



Рис. 3.1 Графічний розподіл хворих за ШКФ при госпіталізації (у % від загальної кількості).

Серед ускладнень госпітального періоду переважав кардіогенний набряк легень, який спостерігали в 17 (7,8 %) пацієнтів, стійка шлуночкова тахікардія (ШТ) розвивалася у 8 (3,7 %) хворих, фібриляція шлуночків (ФШ) — у 3 (1,4 %) та потреба в інотропній підтримці — у 6 (2,8 %) (табл. 3.2.1).

Внутрішньогоспітальна летальність склала 15 осіб (6,9 %). Сумарна частота смерті, кардіогенного шоку, ШТ і ФШ у стаціонарі була 32 осіб (14,8 %) (табл. 3.2). Середній ліжко-день у хворих становив $11,2 \pm 0,9$ дні, у тому числі в тих, хто вижив, — $12,94 \pm 1,22$ дні і померлих — $7,41 \pm 0,84$ дні.

Смерть протягом 3 років становила 34,5 %, повторні госпіталізації з приводу серцево-судинних причин протягом 3 років були у 155 (71,6 %) осіб, а госпіталізація з інших причин — у 45 (21 %). За даними опитування

прихильності до амбулаторного лікування, протягом 3 років усі призначені ліки регулярно приймали 62 % хворих, періодично — 26 %, а 12 % пацієнтів практично не приймали ліки вдома.

Таблиця 3.2

**Наближенні наслідки у хворих з ГДСН за даними
ретроспективного спостереження.**

Показник	Абсолютне значення	%
Кардіогенний набряк легень	17	7,8
Стійка шлуночкова тахікардія	8	3,7
Фібриляція шлуночків	3	1,4
Потреба в інотропній підтримці	6	2,8
Внутрішньогоспітальна летальність	15	6,9
Сумарна частота смерті та нефатальних кардіогенного шоку, ШТ і ФШ	32	14,8

Середня тривалість перебування хворих із ГДСН у стаціонарі становила 11,2 дня, тимчасом як цей же показник у США, за даними ADHERE, становить 4,3 дня, а в Європі, за даними EHFS II, — 9 днів [68, 127].

Внутрішньогоспітальна летальність наших хворих становила 6,9 % і була більшою, ніж у реєстрі ADHERE, в якому цей показник становив 4,0 % [68], і майже не відрізнялася від летальності у EHFS II — 6,75 % [127]. Водночас у проспективному реєстрі 116 пацієнтів О. М. Пархоменка [18] летальність була — 2,6 %.

Заслуговують на увагу дані щодо несприятливих віддалених результатів пацієнтів із ГДСН у нашому дослідженні. Подібних досліджень в Україні практично немає. Висока летальність і частота повторних госпіталізацій, переважно внаслідок серцевих причин, може бути певною мірою пов'язана як із недоліками у лікарських призначеннях, так і з субоптимальною прихильністю хворих до лікування. Це має стати предметом спеціальних медико-соціальних заходів.

Отже, за даними ретроспективного аналізу [2], серед хворих із ГДСН без кардіогенного шоку, яких госпіталізують у кардіологічні відділення в умовах реальної клінічної практики, переважають чоловіки (62%), серед етіологічних факторів — післяінфарктний кардіосклероз (50,9%) і постійна/персистуюча фібриляція передсердь (47,7%), серед коморбідності — ХХН зі ШКФ < 60мл/хв/1,73м² (у 58,7% пацієнтів), цукровий діабет (у 25,9%), ХОЗЛ (у 20,3%) та анемія (в 11,6%).

В умовах реальної клінічної практики госпітальна летальність хворих із «теплою і вологою» ГДСН становить 6,9%, виписуються без поліпшення функціонального класу за NYHA 35% пацієнтів. Протягом 3 років помирають 34,5% хворих і 71,6% зазнають повторної госпіталізації внаслідок серцевих причин [2, 10, 11].

Публікації до розділу:

1. Амосова К. М., Безродний А. Б., Горда І. І., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Губарь І. В., Прудкий І. В., Герула О. М, Лазарев П. О., Сиченко Ю. О., Кацитадзе І. Ю., Ходаківська О. В., Богдан С. З., Солощенко А.В. Клінічна характеристика хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження. *Серце і судини*.

2015. №1(49). С. 47-54. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

2. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Губарь І. В. Порівняльна характеристика та найближчі наслідки гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою та збереженою швидкістю клубочкової фільтрації. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток №4. С. 241-242 (здобувач особисто провів збір та статистичну обробку матеріалу, склав план та підготував тези до друку).

3. Амосова К. М., Губарь І. В., Безродний А. Б., Горда І. І. Гостра декомпенсація серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду: клінічна характеристика, перебіг та найближчі наслідки при порівнянні з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (ретроспективне дослідження). *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток №4. С. 241 (здобувач особисто провів збір матеріалу, скла план та підготував тези до друку).

РОЗДІЛ 4

ЗВ'ЯЗОК ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З ВИРАЖЕНІСТЮ КЛІНІЧНОЮ ТА ГЕМОДИНАМІЧНОЮ КОНГЕСТІЄЮ МАРКЕРАМИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК І ЕФЕКТИВНІСТЬ ДЕКОНГЕСТИВНОЇ ТЕРАПІЇ.

За даними зарубіжних досліджень, дисфункція нирок зі зниженою ШКФ — менше 60мл/хв/1,73м² визначається приблизно у половини хворих із ГДСН [15] і асоціюється зі значним погіршенням прогнозу. Госпітальна летальність таких хворих порівняно з пацієнтами із ШКФ 60мл/хв/1,73м² і більше підвищується в 1,5 — 3 рази [15], а сумарна частота смерті й госпіталізації з приводу повторних декомпенсацій зростає більш ніж на 50 % [107].

Можна передбачити, що клінічно значуще зниження ШКФ у пацієнтів із ГДСН перешкоджає ефективності деконгестивної терапії, і саме це є механізмом реалізації негативного впливу ХХН на прогноз у таких хворих. Про зв'язок залишкової клінічної конгестії на час виписування пацієнтів із ГДСН зі стаціонару з підвищеною частотою повторних госпіталізацій і смерті протягом першого року свідчать результати досліджень ряду авторів [106, 154]. Однак спеціалізованих досліджень зв'язку дисфункції нирок у пацієнтів із ГДСН із вираженістю клінічної і гемодинамічної конгестії та результатами деконгестивної терапії, зокрема щодо гострого ПФН, майже немає, що і стало завданням цієї частини нашого дослідження. Для її реалізації послідовно залучених в проспективну частину дослідження 107 пацієнтів з ГДСН. Хворих розділили на дві групи залежно від ШКФ при госпіталізації. Першу групу склали 46 (43%) хворих із ШКФ менше 60мл/хв/1,73м², тобто зі значно зниженою, що може свідчити про ХХН навіть за відсутності даних попереднього обстеження [83,

145], другу групу — 61 (57%) хворий із ШКФ 60мл/хв/1,73м² і більше. Клінічну характеристику пацієнтів наведено в табл. 4.1.

Обстеження всіх 107 пацієнтів передбачало ЕКГ у 12 відведеннях у динаміці, ультразвукове дослідження серця, рентгенографію ОГП за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи. У всіх пацієнтів на першу, третю, п'яту добу госпіталізації (D1, D3, D5) в на день виписування (Dвип) оцінювали клінічні показники конгестії. Зокрема, визначали вираженість задишки за шкалою Borg [32]. Для комплексної оцінки вираженості клінічної конгестії використовували ортопноє-набряковий індекс (ortho-oedema index) за Lala та модифікований індекс клінічної конгестії за М. Gheorghiade. У ці періоди реєстрували й аналізували частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), масу тіла, добовий діурез, а також Е/Е', вміст у сироватці NT-proBNP та NGAL.

Таблиця 4.1

Клінічна характеристика та лікування в стаціонарі пацієнтів двох груп

Показники	<60мл/хв/1,73м ² n=61	%	≥60мл/хв/1,73м ² n=46	%	p
ШКФ					
Вік, М±m років	64,8±2,72		55,3±2,32		p<0,01
Чоловіки	48	78,7	29	63,0	p>0,05
АГ	53	86,9	25	54,3	p<0,01
ЦД	20	32,8	7	15,2	p<0,05
ДКМП	16	24,6	13	23,9	p>0,05
Післяінфарктний краніосклероз	43	70,5	29	63,0	p>0,05
НУНА III	25	41,0	42	91,3	p<0,01
НУНА IV	36	59,0	4	8,7	p<0,01
Середній ФК, М±m	3,59±0,23		3,08±0,18		p<0,01
Ортопноє	58	95,1	33	71,7	p<0,01
Хрипи < 1/4 легеневих полів	20	32,8	11	23,9	p>0,05
Хрипи > 1/4 легеневих полів	40	65,6	19	41,3	p<0,01
Периферичні набряки	57	93,4	29	63,0	p<0,01
Печінка > 3 см.	48	78,7	27	58,7	p<0,01
Набухання шийних вен	59	96,7	34	73,9	p<0,01

Продовження таблиці 4.1

Асцит	15	24,6	4	8,7	p<0,01
Гідроторакс	20	32,8	5	10,9	p<0,01
Фуросемид (сумарна доза за 5днів), M±m мг	397±22,7	-	306±18,8	-	p<0,01
Нітрати в/в	61	100,0	46	100,0	p>0,05
Безперервну інфузію нітратів ≥ 3 днів	28	45,9	15	32,6	p>0,05
ІАПФ	51	83,6	38	82,6	p>0,05
БРА	5	8,2	4	8,7	p>0,05
β-блокатори	48	78,7	40	87,0	p>0,05
Верошпірон	35	57,4	37	80,4	p<0,01
Аспірин	36	59,0	27	58,7	p>0,05
Низькомолекулярні гепарини	38	62,3	27	58,7	p>0,05
Тривалість госпітального періоду M±m днів	14,9±0,9	-	11,7±0,7	-	p<0,01

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія, ФВ – фракція викиду лівого шлуночка

Як видно із даних табл. 4.1, пацієнти зі зниженою ШКФ статистично значуще старші, ніж у пацієнти зі збереженою ШКФ (p<0,01) і відрізнялися більшою частотою АГ та ЦД (p< 0,05-0,01).

Аналіз лікування в стаціонарі показав, що хворі в обох групах отримували зіставну терапію петльовими діуретиками, нітрогліцерином, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), β-адреноблокаторами, ацетилсаліциловою кислотою та низькомолекулярними гепаринами (див. табл. 4.1). Пацієнти в групі зі зниженою ШКФ статистично значуще рідше отримували антагоністи альдостерону в недіуретичній дозі (p < 0,01).

Серед хворих із ШКФ менше 60мл/хв/1,73м² при надходженні померли у стаціонарі 5 (8,2 %) осіб, а серед хворих із вищою ШКФ — 1 (2,2 %) (p > 0,05). Середній час стаціонарного лікування становив (14,9 ± 0,9) доби в першій групі і (11,7 ± 0,7) доби у другій групі (p < 0,01).

Таблиця 4.2

Клінічна характеристика та лікування в стаціонарі пацієнтів двох груп

	ШКФ<60 n= 61					ШКФ>60 n= 46				
	D1	D2	D3	D5	Dв	D1	D2	D3	D5	Dв
Задишка, бали	9,1±0,47	8,7±0,27	7,9±0,33*	6,7±0,25**	4,6±0,16**	7,2 ±0,44##	5,5±0,28**#	4,2±0,18**##	2,8±0,14**##	1,9±0,11**##
ЧСС, уд/хв	101,1±4,5	94,8±3,6*	86,4±3,2**	81,1±2,9**	75,9±2,9**	96,4±4,1	91,1±3,2*	83,8±3,0**	77,2±2,7**	74,7±2,7**
CAT, мм рт. ст.	124,7±4,3	114,1±4,3*	108,1±4,1**	108,5±4,1**	111,7±4,4**	125,5±4,2	118,2±4,0**	117,2±4,0*#	114,5±3,8**	116,4±3,8**
ДАТ, мм рт. ст.	78,4±2,8	75,8±2,8	74,7±2,7*	72,8±2,7**	72,5±2,5**	80,1±2,7	78,9±2,5**	76,9±2,5**#	76,1±2,4**#	75,1±2,4**
NT-pro-BNP, pg/ml	1404±309	—	1267±223	—	979±189**	1088±228##	—	810±201**##	—	705±178**#
Е/Е', одиниці	22,5±1,2	—	20,1±1,07*	—	18,1±0,88**	17,2±1,1##	—	14,5±1,05**##	—	12,4±0,77**##
ШКФ, мл/хв	43,5± 3,3	—	32,2±3,2**	—	58,8± 3,5**	72,8± 4,3 ##	—	68,5±2,9*##	—	85,8± 4,9**##
NGAL, ng/ml	145,2±19,8	—	162±22,6**	—	102,2±14,5**	92,3±15,1##	—	95,4±18,4##	—	83,4±12,6**##
Індекс конгестії Gheorgiade, бали	16,9±0,67	—	14,7±0,54**	—	10,2±0,43**	14,4±0,62#	—	10,1±0,45**##	—	7,1±0,28**##
Орто-набряковий індекс Lala, бали	3,93±0,121	—	3,72±0,11**	—	2,82±0,09**	3,17±0,11#	—	2,53±0,07**##	—	1,91±0,06**##
Маса тіла, кг	85,6±2,1	84,1±1,8	82,3±1,8*	81,4±1,8**	81,1±1,8**	85,3±2,0	83,0±1,8	79,9±1,7**#	78,1±1,7**#	77,9±1,7**#
Добовий діурез, мл	2522±117	2889±142**	2816±141**	2590±147**	1422±92**	2411±122	3480±144** ##	3772±127**##	3633±145**##	1910±74**##

* - p<0,05, ** - p<0,01 порівняно з даними при госпіталізації

- p<0,05, ## - p<0,01 порівняно з 1-ю групою (ШКФ<60)

CAT – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС– частота серцевих скорочень.

Наше дослідження вперше продемонструвало зв'язок ХХН у хворих із ГДСН із більшою вираженістю як окремих симптомів (задишка) (рис 4.1) і ознак конгестії, так їхніх інтегральних індексів за Lala і Gheorghiade, підвищення показників гемодинамічної конгестії — E/E' та NT-proBNP ($p < 0,05$). Слід зауважити, що, крім ХХН, цьому сприяли більша частота серед хворих із ШКФ менше 60мл/хв/1,73м² пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ (88,5 % порівняно з 63,0 %) і нижчий середній рівень цього показника (на 18 %; $p < 0,01$), ніж у хворих зі збереженою ШКФ.

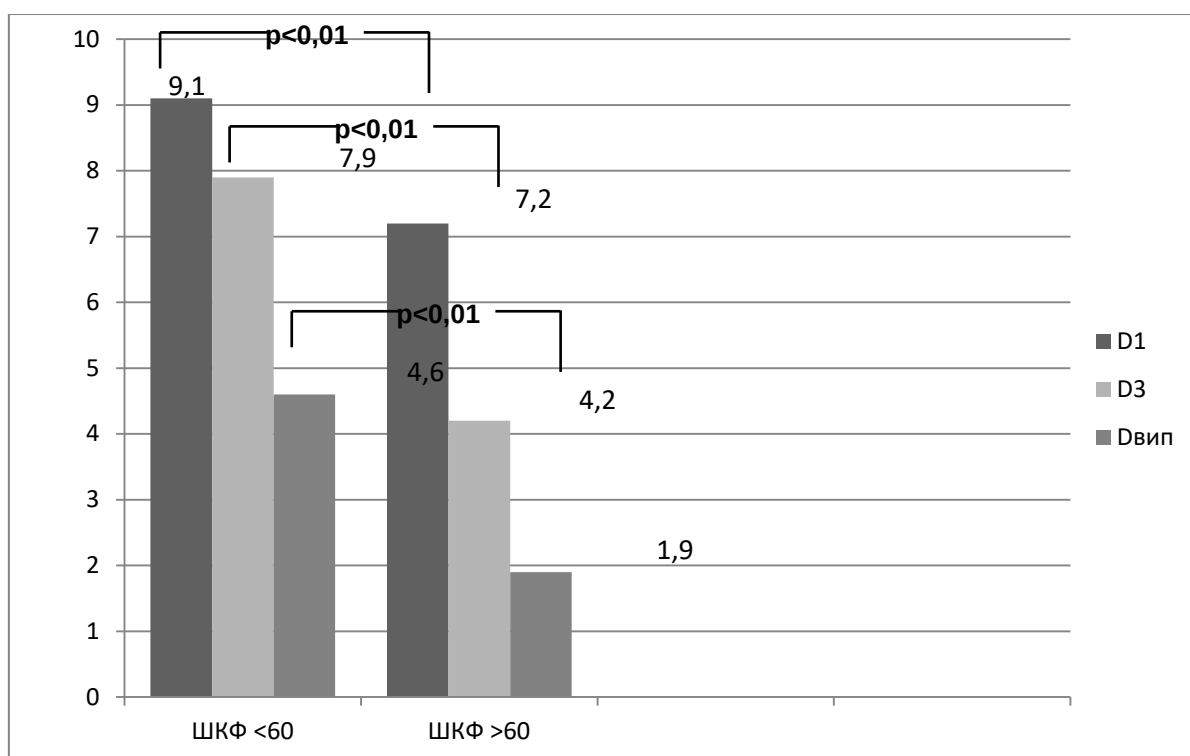


Рис.4.1 Динаміка задишки за шкалою Borg (бали) у хворих обох груп.

При порівнянні динаміки показників конгестії в ході лікування (табл. 4.2) відмічалася їх поступове, починаючи із D3, зменшення до Dвип в обох групах ($p < 0,05-0,01$), яке, однак, менш виражене в пацієнтів з вихідною ШКФ менше 60мл/хв/1,73м², унаслідок чого на час виписки пацієнти першої групи відрізнялися більшою вираженістю залишкової конгестії, ніж другої групи. Так,

вираженість задишки за шкалою Borg у цих групах зменшилася відповідно на 50 і 74% (обидва $p < 0,01$), E/E' — на 24 і 38% (обидва $p < 0,01$), модифікований індекс конгестії — на 65 і 101% (обидва $p < 0,01$). У той час як рівень NT-proBNP у хворих з відносно збереженою ШКФ на D3 знизився на 25 % від вихідного ($p < 0,01$), у групі хворих із ХХН він не змінився, а на час виписки цей показник у першій групі залишався на 37% ($p < 0,05$) вищим, ніж у хворих другої групи, тимчасом як при надходженні він був вищим на 28% ($p < 0,05$).

За відсутності статистично значущої різниці в госпітальній летальності в обох групах, що певною мірою могло бути зумовлене малою чисельністю груп, ХХН у пацієнтів із ГДСН асоціювалася з меншою ефективністю деконгестії за інтегральними клінічними й гемодинамічними (E/E' , NT-proBNP) показниками (табл. 4.2). Імовірно, певною мірою це пов'язано з більшою вираженістю конгестії на початку лікування і свідчить про важливість застосування до цієї категорії хворих інтенсивнішої терапії, зокрема шляхом ширшого використання добової інфузії нітратів, вищих доз петльових діуретиків. Важливість такого підходу зумовлена суттєвим негативним прогностичним значенням залишкової конгестії при виписуванні хворих з ГДСН зі стаціонару, що встановлено в низці досліджень [68, 88]. Водночас диференційований підхід до лікування хворих з ГДСН в сучасних рекомендаціях відсутній.

Аналіз динаміки середніх значень ШКФ в обох групах показав, що до D3 вона зменшувалася порівняно з вихідною, причому в групі із ШКФ менше $60 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ істотніше, ніж у групі із ШКФ $60 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ і більше (на 26% ($p < 0,05$) та 10% ($p < 0,05$) відповідно). Однак на час виписування в обох групах середні величини цього показника суттєво зростали порівняно із D1, відповідно на 35 і 15% ($p < 0,05$ — $0,01$).

Аналіз індивідуальної ШКФ при виписці продемонстрував її зростання на 20% і більше від вихідного рівня у 8,2% хворих із ХХН і у 10,9% хворих із ШКФ 60мл/хв/1,73м² ($p>0,05$).

Можна ретроспективно припустити, що у цих пацієнтів на тлі так званого «хронічного КРС», пов'язаного з ХСН, декомпенсація СН викликала додаткове гостре чи підгостре зниження функції нирок, тобто КРС I типу. В його патогенезі, крім погіршення гемодинаміки, може грати роль пошкодження нирок, про що свідчить збільшення рівня NGAL на D1, порівняно з таким у пацієнтів із збереженою ШКФ ($p<0,01$), з подальшим підвищенням на D3, порівняно з D1, за відсутності динаміки цього показника в групі хворих без ХХН. Можна припустити, що в частини хворих із ХХН активна деконгестія із транзиторним погіршенням ниркового кровообігу викликала гостре пошкодження нирок [30, 33]. На Dв NGAL знизився в обох групах, порівняно з D1($p<0,01$).

ПФН у першій групі відбулося у 18 (29,5%) пацієнтів, а в другій групі — в 11 (23,9%) ($p>0,05$). Цей результат отриманий нами вперше і потребує уточнення в подальших дослідженнях. Є поодинокі дані, що ПФН в ході лікування ГДСН погіршує прогноз цих хворих саме за наявності ХХН із вихідним ШКФ менше 60мл/хв/1,73м² [145]. Негативний вплив ХХН на перебіг ГДСН і ХСН, імовірно, зумовлений перш за все значнішою активацією РААС і САС, що призводить до затримки Na⁺ та води й посилює конгестію. Певний внесок може робити й супутня активація САС із посиленням вазоконстрикції вен органів черевної порожнини, що збільшує ефективний об'єм крові, яка циркулює, без її додаткової затримки нирками [34]. Саме цьому механізму належить ключова роль у ГДСН, оскільки в багатьох хворих маса тіла не збільшується. Водночас активація РААС може зумовлювати пряме пошкодження кардіоміоцитів, міокардіальний фіброз і поглиблення ремоделювання

серця [113] і, як наслідок, посилювати порушення систолічної та діастолічної функції серця.

Таблиця 4.3

**Динаміка показників кардіогемодинаміки за даними
ехокардіографії ($M \pm m$) у хворих обох груп**

Показники ШКФ	<60мл/хв/1,73м ² n=61	≥60мл/хв/1,73м ² n=46	p
При поступленні (D1)	-	-	-
ФВ <45%	54 (88,5%)	29 (63,0)	p<0,01
ФВ, $M \pm m$ %	33,2±1,3	40,1±1,6	p<0,01
КДІ, мл/м ²	119,2 ± 6,8	105,9 ± 6,2	p<0,05
КСІ, мл/м ²	78,3± 4,1	65,1 ± 3,3	p<0,05
ЛП, см	5,25 ± 0,41	5,02 ± 0,35	p>0,05
ПШ, см	3,21± 0,17	2,81 ± 0,16	p<0,05
НПВ, см	2,42 ± 0,13	2,15 ± 0,11	p<0,05
СТЛА, мм. рт. ст	59,6 ± 2,9	53,5 ± 2,4	p<0,05
На час виписки (Dв)	-	-	-
ФВ<45%	51 (83,6%)	25 (54,3%)	p<0,05
ФВ, $M \pm m$ %	35,7±1,5	43,9±1,7	p<0,01
КДІ, мл/м ²	114,5 ± 6,2	97,9 ± 5,9	p<0,05
КСІ, мл/м ²	74,5± 3,8	58,5 ± 3,1	p<0,05
ЛП, см	4,95 ± 0,36	4,75 ± 0,25	p>0,05
ПШ, см	2,95 ± 0,17	2,54 ± 0,15	p<0,05
НПВ, см	2,23 ± 0,13	1,85 ± 0,11	p<0,05
СТЛА, мм. рт. ст	57,3 ± 2,5	49,5 ± 2,2	p<0,05

Примітка: ФВ – фракція викиду, КДІ - кінцево-діастолічний індекс, КСІ - кінцево-систолічний індекс, ПШ – правий шлуночок. НПВ – нижня порожниста вена, СТЛА - систолічний тиск в легеневій артерії.

Як видно із табл. 4.3, хворі із ШКФ<60мл/хв/1,73м² при поступленні мали достовірно нижчу ФВ як на D1 (33,2±1,3 проти 40,1±1,6, p<0,01), так і на Dв (35,7±1,5 проти 43,9±1,7, p<0,01), порівняно з хворими зі збереженою ШКФ при поступленні. Крім того, пацієнти із дисфункцією нирок на момент поступлення

достовірно відрізнялися від хворих із ШКФ >60 мл/хв/1,73м² за кінцево-діастолічним індексом (КДІ) та кінцево-сistolічним індексом (КСІ) як на D1, так і на Dв (див табл. 4.3). Хворі із ШКФ <60 мл/хв/1,73м² при поступленні мали достовірно більший діаметр правого шлуночка (ПШ) як при поступленні ($3,21 \pm 0,17$ проти $2,81 \pm 0,16$, $p < 0,05$), так і на час виписки ($2,95 \pm 0,17$ проти $2,54 \pm 0,15$, $p < 0,05$). Така ж тенденція відмічалася з нижньою порожнистою веною (НПВ) та систолічним тиском в легеневій артерії (СТЛА) (див табл. 4.3).

Отже, дисфункція нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73м²) при поступленні у пацієнтів з ГДСН асоціюється із більш низькою ФВ [4,14], більшою частотою хворих, що мали ФВ $<45\%$, більш високими КДІ, КСІ, СТЛА та більшою дилатацією ПШ і НПВ, порівняно з пацієнтами із ШКФ >60 мл/хв/1,73м², як при поступленні, так і на час виписки.

Загальноприйнята деконгестивна терапія внутрішньовенно діуретиками й нітратами у хворих з ГДСН із ХХН супроводжувалася більш вираженням, ніж за відсутності ХХН, транзиторним зниженням ШКФ на третю добу (на 26 і 10% відповідно) і підвищенням NGAL на 12%, порівняно з D1, лише в пацієнтів за наявності ХХН, імовірно, унаслідок їхнього гострого пошкодження.

Таким чином, у «теплих і вологих» пацієнтів з ГДСН ХХН ШКФ асоціюється з більшою вираженістю клінічних ознак конгестії і її кардіодинамічних показників — E/E' (на 30%) та NT-proBNP (на 28%) як на час госпіталізації, так і на час виписування (відповідно на 24, 45 і 38,8%), незважаючи на більшу сумарну дозу фуросеміду за перші 5 діб (на 30%), а також підвищеним рівнем маркера тубулярного некроу — NGAL, порівняно з пацієнтами зі

ШКФ 60мл/хв/1,73м² і більше в першу добу та в день виписування (відповідно на 36,5 і 18,6%) [4,12].

Таблиця 4.4

Кореляційні зв'язки показників ШКФ та NGAL між собою та з показниками клінічної і гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН, що мали збережену ШКФ на час поступлення

	NGAL D1	NGAL Dв	ШКФ D1	ШКФ Dв
NGAL D1	—	r=0,89 p<0,0005	r=—0,71 p<0,0006	r=—0,5 p<0,005
NGAL Dв	r=0,89 p<0,0005	—	r=—0,49 p<0,04	r=—0,63 p<0,004
ШКФ D1	r=—0,71 p<0,0006	r=—0,49 p<0,04	—	r=0,82 p<0,0003
ШКФ Dв	r=—0,56 p<0,005	r=—0,63 p<0,004	r=0,82 p<0,0003	—
NT-proBNP D1	r=0,52 p<0,006	r=0,30 p<0,08	r=—0,52 p<0,007	r=—0,29 p<0,08
NT-proBNP Dв	r=0,34 p<0,06	r=0,57 p<0,009	r=—0,25 p<0,2	r=—0,56 p<0,02
E/E' D1	r=0,46 p<0,05	r=0,20 p<0,95	r=—0,41 p<0,04	r=—0,22 p<0,09
E/E' Dв	r=0,21 p<0,2	r=0,52 p<0,04	r=—0,24 p<0,09	r=—0,41 p<0,05
Орто-набряковий індекс Lala D1	r=0,68 p<0,001	r=0,54 p<0,03	r=—0,67 p<0,001	r=—0,42 p<0,009
Орто-набряковий індекс Lala Dв	r=0,48 p<0,03	r=0,68 p<0,001	r=—0,42 p<0,006	r=—0,61 p<0,002
Індекс конгестії Gheorgiade D1	r=0,78 p<0,0008	r=0,62 p<0,007	r=—0,73 p<0,0007	r=—0,63 p<0,005
Індекс конгестії Gheorgiade Dв	r=0,51 p<0,003	r=0,72 p<0,0003	r=—0,59 p<0,002	r=—0,70 p<0,002

Під час аналізу кореляційних зв'язків між показниками ШКФ та NGAL з клінічною і гемодинамічною конгестією у пацієнтів ГДСН, що мали ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час поступлення, за методом квадратів Пірсона (лінійний коефіцієнт кореляції) (таблиця 4.4) було встановлено, що ШКФ D1 має тісний прямий кореляційний зв'язок з ШКФ Dв ($r=0,82$) та тісний зворотній зв'язок з NGAL D1 ($r=-0,71$). Крім того, ШКФ D1 має високий зворотній ступінь кореляції з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=-0,73$) та середній зворотній ступінь кореляції з орто-набряковим індексом Lala D1 ($r=-0,67$). Разом з тим, ШКФ D1 має слабкий зворотній кореляційний зв'язок з NGAL Dв, NT-proBNP (D1 та Dв), E/E' (D1 та Dв), а також обома індексами конгестії на час виписки.

ШКФ Dв у пацієнтів ГДСН, що мали ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час поступлення, має середній зворотній ступінь кореляції з NGAL Dв ($r=-0,63$), NT-proBNP Dв ($r=-0,56$), обома індексами конгестії на час виписки та з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=-0,63$).

NGAL D1 у хворих, що мали ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час поступлення, має тісний прямий кореляційний зв'язок з NGAL Dв ($r=0,89$) та з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=0,78$). Крім того, NGAL D1 має середній прямий ступінь кореляції з NT-proBNP D1 ($r=0,52$), обома індексами конгестії на час поступлення та з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,51$).

NGAL Dв у хворих, що мали ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час поступлення, має тісний прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,72$), а також середню пряму кореляцію з NT-proBNP Dв ($r=0,57$), E/E' Dв ($r=0,52$), обома індексами конгестії на час поступлення та орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,68$).

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки показників ШКФ та NGAL між собою та з показниками клінічної і гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН, що мали знижену ШКФ на час поступлення

	NGAL D1	NGAL Dв	ШКФ D1	ШКФ Dв
NGAL D1	—	r=0,92 p<0,0001	r=—0,78 p<0,0002	r=—0,61 p<0,0009
NGAL Dв	r=0,92 p<0,0001	—	r=—0,53 p<0,02	r=—0,72 p<0,0009
ШКФ D1	r=—0,78 p<0,0002	r=—0,53 p<0,02	—	r=0,88 p<0,0001
ШКФ Dв	r=—0,61 p<0,0009	r=—0,72 p<0,0009	r=0,88 p<0,0001	—
NT-proBNP D1	r=0,63 p<0,001	r=0,33 p<0,06	r=—0,58 p<0,001	r=—0,34 p<0,06
NT-proBNP Dв	r=0,37 p<0,04	r=0,61 p<0,001	r=—0,28 p<0,06	r=—0,60 p<0,0009
E/E' D1	r=0,51 p<0,03	r=0,23 p<0,7	r=—0,48 p<0,02	r=—0,27 p<0,06
E/E' Dв	r=0,26 p<0,08	r=0,57 p<0,01	r=—0,31 p<0,06	r=—0,46 p<0,04
Орто-набряковий індекс Lala D1	r=0,76 p<0,0001	r=0,61 p<0,009	r=—0,73 p<0,0001	r=—0,45 p<0,003
Орто-набряковий індекс Lala Dв	r=0,53 p<0,007	r=0,77 p<0,0001	r=—0,49 p<0,001	r=—0,72 p<0,001
Індекс конгестії Gheorgiade D1	r=0,86 p<0,0001	r=0,69 p<0,0008	r=—0,79 p<0,0001	r=—0,71 p<0,0009
Індекс конгестії Gheorgiade Dв	r=0,56 p<0,001	r=0,81 p<0,0001	r=—0,66 p<0,0007	r=—0,78 p<0,001

Під час аналізу кореляційних зв'язків між показниками ШКФ та NGAL з клінічною і гемодинамічною конгестією у пацієнтів ГДСН, що мали ШКФ <60мл/хв/1,73м² на час поступлення (таблиця 4.5) було виявлено, що ШКФ D1 має тісний прямий кореляційний зв'язок з ШКФ Dв (r=0,88) та тісний зворотній зв'язок з NGAL D1

($r=-0,78$), а також зворотній зв'язок середнього ступеня кореляції з NGAL Dв ($r=-0,53$). Крім того, ШКФ D1 має тісний зворотній кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення, а також зворотній зв'язок середнього ступеня кореляції з NT-proBNP D1 ($r=-0,58$) та з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=-0,66$).

ШКФ Dв у пацієнтів ГДСН, що мали ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час поступлення, має високий зворотній кореляційний зв'язок з NGAL Dв ($r=-0,72$), з обома індексами конгестії на час виписки, а також з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=-0,71$). Крім того, ШКФ Dв має середній зворотній кореляційний зв'язок з NT-proBNP Dв ($r=-0,60$) та NGAL D1 ($r=-0,61$).

NGAL D1 у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення, має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з NGAL Dв ($r=0,92$), а також високий прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення. Крім того, NGAL D1 має середній прямий ступінь кореляції з NT-proBNP D1 ($r=0,63$), обома індексами конгестії на час виписки та з E/E' D1 ($r=0,51$).

NGAL Dв у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення, має тісний прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення, а також середню пряму кореляцію з NT-proBNP Dв ($r=0,61$), E/E' Dв ($r=0,57$) та обома індексами конгестії на час поступлення.

Отже, при аналізі кореляційних зв'язків між показниками ШКФ та NGAL з клінічною і гемодинамічною конгестією у пацієнтів ГДСН виявилось, що більшість показників більш тісно корелюють у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення.

Таблиця 4.6

**Кореляційні зв'язки між показниками клінічної і
гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН, що мали збережену
ШКФ на час поступлення**

	NT-pro BNP D1	NT-pro BNP Dв	E/E` D1	E/E Dв	Індекс Lala D1	Індекс Lala Dв	Індекс Gheorgiad e D1	Індекс Gheorgiad e Dв
NT-pro BNP D1	—	r=0,85 p<0,00 06	r=0,65 p<0,00 9	r=0,54 p<0,00 8	r=0,82 p<0,006	r=0,54 p<0,02	r=0,81 p<0,0006	r=0,48 p<0,02
NT-pro BNP Dв	r=0,85 p<0,000 6	—	r=0,58 p<0,01	r=0,61 p<0,00 7	r=0,53 p<0,008	r=0,79 p<0,007	r=0,64 p<0,007	r=0,83 p<0,0004
E/E` D1	r=0,65 p<0,009	r=0,58 p<0,01	—	r=0,60 p<0,02	r=0,71 p<0,005	r=0,38 p<0,05	r=0,71 p<0,007	r=0,42 p<0,004
E/E` Dв	r=0,54 p<0,008	r=0,61 p<0,00 7	r=0,60 p<0,02	—	r=0,49 p<0,05	r=0,66 p<0,005	r=0,44 p<0,04	r=0,61 p<0,002
Індекс Lala D1	r=0,82 p<0,006	r=0,53 p<0,00 8	r=0,71 p<0,00 5	r=0,49 p<0,05	—	r=0,72 p<0,005	r=0,84 p<0,0005	r=0,69 p<0,003
Індекс Lala D в	r=0,54 p<0,02	r=0,79 p<0,00 7	r=0,38 p<0,05	r=0,66 p<0,00 5	r=0,72 p<0,005	—	r=0,63 p<0,003	r=0,84 p<0,0003
Індекс Gheorgi ade D1	r=0,81 p<0,000 6	r=0,64 p<0,00 7	r=0,71 p<0,00 7	r=0,44 p<0,04	r=0,84 p<0,000 5	r=0,63 p<0,003	—	r=0,73 p<0,003
Індекс Gheorgi ade Dв	r=0,48 p<0,02	r=0,83 p<0,00 04	r=0,42 p<0,00 4	r=0,61 p<0,00 2	r=0,69 p<0,003	r=0,84 p<0,000 3	r=0,73 p<0,003	—

Під час аналізу кореляційних зв'язків клінічної і
гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН, що мали ШКФ

$>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час поступлення (таблиця 4.6) встановлено, що NT-proBNP D1 має високий прямий кореляційний зв'язок з NT-proBNP Dв ($r=0,85$) та обома індексами клінічної конгестії при поступленні. Крім того, NT-proBNP D1 має середню пряму кореляцію з E/E' (як при поступленні, так і на час виписки), а також з орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,54$).

NT-proBNP Dв у хворих зі збереженою ШКФ на час поступлення тісно прямо корелює з обома індексами клінічної конгестії на час виписки, та має середній прямий кореляційний зв'язок обома індексами клінічної конгестії при поступленні та з E/E' (як при поступленні, так і на час виписки).

E/E' D1 в даної категорії хворих має високий прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з E/E' Dв ($r=0,60$).

E/E' Dв має прямий середній кореляційний зв'язок з обома індексами клінічної конгестії на час виписки.

Орто-набряковим індексом Lala D1 у хворих зі збереженою ШКФ на час поступлення має високий прямий кореляційний зв'язок з орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,72$), а також з індексами конгестії Gheorgiade D1 та Dв.

Індекс конгестії Gheorgiade D1 у хворих зі збереженою ШКФ на час поступлення має високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,73$).

Таблиця 4.7

**Кореляційні зв'язки між показниками клінічної і
гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН, що мали знижену
ШКФ на час поступлення**

	NT-pro BNP D1	NT-pro BNP Dв	E/E` D1	E/E` Dв	Орто- набряко вий індекс Lala D1	Орто- набряко вий індекс Lala Dв	Індекс конгестії Gheorgiad e D1	Індекс конгестії Gheorgia de Dв
NT-pro BNP D1	—	r=0,90 p<0,00 01	r=0,72 p<0,00 1	r=0,59 p<0,0 01	r=0,88 p<0,000 1	r=0,65 p<0,008	r=0,89 p<0,0001	r=0,57 p<0,009
NT-pro BNP Dв	r=0,90 p<0,000 1	—	r=0,65 p<0,00 2	r=0,66 p<0,0 01	r=0,59 p<0,002	r=0,89 p<0,001	r=0,71 p<0,0009	r=0,92 p<0,0001
E/E` D1	r=0,72 p<0,001	r=0,65 p<0,00 2	—	r=0,68 p<0,0 08	r=0,75 p<0,000 5	r=0,44 p<0,03	r=0,79 p<0,001	r=0,51 p<0,001
E/E` Dв	r=0,59 p<0,001	r=0,66 p<0,00 1	r=0,68 p<0,00 8	—	r=0,53 p<0,02	r=0,70 p<0,000 8	r=0,49 p<0,01	r=0,67 p<0,001
Орто- набряко вий індекс Lala D1	r=0,88 p<0,000 1	r=0,59 p<0,00 2	r=0,75 p<0,00 05	r=0,53 p<0,0 2	—	r=0,79 p<0,000 9	r=0,92 p<0,0001	r=0,76 p<0,0009
Орто- набряко вий індекс Lala Dв	r=0,65 p<0,008	r=0,89 p<0,00 1	r=0,44 p<0,03	r=0,70 p<0,0 008	r=0,79 p<0,000 9	—	r=0,72 p<0,001	r=0,92 p<0,0001
Індекс конгесті ї Gheorgi ade D1	r=0,89 p<0,000 1	r=0,71 p<0,00 09	r=0,79 p<0,00 1	r=0,49 p<0,0 1	r=0,92 p<0,000 1	r=0,72 p<0,001	—	r=0,83 p<0,001
Індекс конгесті ї Gheorgi ade Dв	r=0,57 p<0,009	r=0,92 p<0,00 01	r=0,51 p<0,00 1	r=0,67 p<0,0 01	r=0,76 p<0,000 9	r=0,92 p<0,000 1	r=0,83 p<0,001	—

Під час аналізу кореляційних зв'язків клінічної і гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН, що мали знижену ШКФ на час поступлення (таблиця 4.7) встановлено, що NT-proBNP D1 має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з NT-proBNP Dв ($r=0,90$) та високий прямий кореляційний зв'язок з E/E' D1 ($r=0,72$), обома індексами клінічної конгестії при поступленні. Крім того, NT-proBNP D1 має прямий середній кореляційний зв'язок з E/E' Dв ($r=0,59$) та обома індексами клінічної конгестії при виписці.

NT-proBNP Dв у хворих зі зниженою ШКФ на час поступлення тісно має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,92$), високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=0,71$) та з орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,89$). Разом з тим, NT-proBNP Dв має середній прямий кореляційний зв'язок з E/E' (як при поступленні, так і на час виписки) та з орто-набряковим індексом Lala D1 ($r=0,59$).

E/E' D1 у хворих зі зниженою ШКФ на час поступлення має високий прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з E/E' Dв ($r=0,68$) і з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,51$).

E/E' Dв у даної категорії хворих має прямий високий кореляційний зв'язок з орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,70$), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили з орто-набряковим індексом Lala D1 ($r=0,53$) та з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,67$).

Орто-набряковим індексом Lala D1 має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=0,92$), а також високий прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час виписки.

Орто-набряковим індексом Lala Dв у хворих зі зниженою ШКФ на час поступлення має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,92$) та високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=0,72$).

Індекси конгестії Gheorgiade при поступленні та при виписці між собою мають високий прямий кореляційний зв'язок ($r=0,83$).

Отже, при аналізі кореляційних зв'язків між показниками клінічної і гемодинамічної конгестії у пацієнтів ГДСН виявилось, що більшість показників більш тісно корелюють у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення.

Публікації до розділу:

1. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О., Кононенко Н. О., Василенко О. В., Черняева К. І. Зв'язок дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю з визначенням клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії. *Серце і судини*. 2017. №2(58). С. 71-78. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
2. Горда І. І. Значення дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. №4(98). С. 33-39. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

3. Єременко К. С., Горда І. І. Визначення впливу дисфункції нирок на стан міокарду у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю за допомогою тканинної доплерографії. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. №3(97). с. 15 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, підготував тези до друку).

РОЗДІЛ 5

ЧАСТОТА, КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ І ПРЕДИКТОРИ ПОГІРШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДСТАТНІСТЮ З УРАХУВАННЯМ ЙОГО ЗВОРОТНОСТІ.

Термін «погіршення функції нирок» (ПФН) набув широкого розповсюдження в зарубіжній літературі для позначення підвищення рівня креатиніну в сироватці на 26,5 мкмоль/л і більше через 48 годин відносно його рівня на час госпіталізації [24, 138].

Частота ПФН у хворих з ГДСН може сягати до 50 % в залежності від віку та супутньої патології [83, 100]. Подібних досліджень в Україні щодо поширення ПФН серед пацієнтів з ГДСН немає.

Дані щодо прогностичного значення ПФН у хворих з ГДСН в літературі останнім часом досить контroversійні. Результати багатьох більш ранніх досліджень, переважно ретроспективних, вказують на його несприятливе прогностичне значення [63, 148, 156], що і стало причиною для виділення цього поняття. Однак, в останній час почали з'являтися результати проспективних досліджень щодо відсутності зв'язку підвищення рівня креатиніну, яке відбувається у хворих з ГДСН зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій [31, 51, 101, 119, 162].

Контroversійність таких результатів можна, очевидно, пояснити гетерогенністю ПФН за патогенетичними механізмами, які можуть визначати, зокрема, його зворотність або незворотність, відповідно, унаслідок гемоконцентрації в ході ефективного деконгестивного лікування або гострого пошкодження каналців. Проте порівняльні дослідження клінічної значущості зворотного і

незворотного на час виписки ПФН і предикторів цих варіантів у пацієнтів із ГДСН практично відсутні.

Тому одним із завдань нашої роботи стало визначення частоти ПФН і його клінічного значення та предикторів з урахуванням зворотності або незворотності на час виписки в так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН, які отримують лікування в кардіологічних стаціонарах закладів охорони здоров'я України.

Серед 141 хворих з ГДСН, що були послідовно госпіталізовані в клініку і спостерігалися проспективно ПФН було у 38 (27%) пацієнтів, з них транзиторне — у 30 (21%) і стійке — у 8 (6%).

Частота ПФН у нашому дослідженні складає 27% серед хворих з ГДСН, що співпадає з даними зарубіжних досліджень [100, 110]. Однак, в доступній літературі ми не знайшли даних про частоту стійкого та транзиторного ПФН за креатиніном.

Клінічна характеристика та лікування хворих подані в табл. 5.1. Хворі з ПФН відрізнялися від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД та післяінфарктним кардіосклерозом в анамнезі (всі $p < 0,05$). Пацієнти зі стійким ПФН були достовірно старшими за віком порівняно з хворими без ПФН ($72,1 \pm 4,2$ проти $57,7 \pm 2,9$, $p < 0,01$).

Хворі зі ПФН, як в цілому, так і з обома варіантами ПФН, були важчими від хворих без ПФН за проявами серцевої недостатності як при поступленні, та за ФК NYHA на час виписки ($p < 0,05-0,01$). Гемодинамічні параметри ЧСС і САТ були співставні у хворих усіх груп як в D1, так і на Dв ($p > 0,05$, табл. 5.1).

При аналізі стаціонарного лікування (табл. 5.2) виявилось, що хворі з стійким ПФН потребували достовірно більшої сумарної дози сечогінних за 5 днів по фуросеміду для деконгестії, ніж пацієнти без ПФН ($375 \pm 22,9$ мг проти $301 \pm 18,2$ мг, $p < 0,05$). Інше лікування було співставне в усіх групах ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГДСН із ПФН в залежності від її зворотності

	Без ПФН (n= 103)	Всі з ПФН (n= 38)	ПФН транзи торна (n= 30)	ПФН стійка (n= 8)	P1-2	P1-3	P1-4	P3-4
	(1)	(2)	(3)	(4)				
Вік, М±m років	57,7± 2,9	65,2 ± 3,9	63,4± 3,7	72,1±4,2	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05
Чоловіки	70,9% (73)	81,6% (31)	80,0% (24)	87,5% (7)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АГ	69,9% (72)	84,2% (32)	83,3% (25)	87,5% (7)	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Післяінфарктний кардіосклероз	62,1% (64)	78,9% (30)	80,0% (24)	75,0% (6)	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Цукровий діабет	21,4% (22)	39,5% (15)	36,7% (11)	50,0% (4)	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ФП	29,1% (30)	39,5% (15)	36,7% (11)	50,0% (4)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
НУНА II, D1	0	0	0	0	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
НУНА II, Dв	38,8% (40)***	23,7% (9)**	26,7% (8)**	12,5% (1)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
НУНА IV, Dв	13,6% (15)**	31,6% (12)*	30,0% (9)*	37,5% (3)	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Вологі хрипи > 1/4 легеневих полів, D1	47,6% (49)	71,1% (27)	70,0% (21)	75,0% (6)	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Вологі хрипи > 1/4 легеневих полів, Dв	5,8% (6)***	10,2 (4)***	6,7% (2)***	25,0% (2)*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гідроторакс,D1	21,4% (22)	50,0% (19)	46,7 % (14)	62,5% (5)	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Гідроторакс,Dв	4,9% (5)***	13,2% (5)***	10,0% (3)**	25,0% (2)*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС, D1, М±m уд/хв	92,5 ± 3,6	96,7± 4,1	94,6 ± 3,8	98,9 ± 4,4	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС, Dв, М±m уд/хв	70,4 ± 3,5**	75,2 ± 3,7**	72,8 ± 3,6**	78,1 ± 3,8**	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
САТ, D1, М±m мм рт. ст.	123,1±4,5	127,6±4,7	126,1±4,6	128,5±4,8	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
САТ, Dв, М±m мм рт. ст.	110,2±4,3**	116,8±4,5**	115,1±4,4**	117,2±4,7**	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з даними в

D1

АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, САТ – систолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень, ІАПФ

– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА - інгібітори рецепторів ангіотензину-ІІ.

Таблиця 5.2

**Лікування пацієнтів з ГДСН із ПФН в залежності від її
зворотності**

-	Без ПФН (n= 103)	Всі з ПФН (n= 38)	ПФН транзит орна (n= 30)	ПФН стійка (n= 8)	P1-2	P1-3	P1-4	P3-4
-	(1)	(2)	(3)	(4)	-	-	-	-
Фуросемід/торасемід в 1-й добу, М±m мг	74,2±4, 6	78,9 ± 4,7	77,5±4, 8	84,2±5,7	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 діб, М±m мг	301 ± 18,2	340 ± 20,4	331 ± 19,5	375 ± 22,9	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Нітрати в/в ≥ 24 год, %	29,1% (30)	39,5% (15)	36,7 % (11)	50,0% (4)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ІАПФ	76,7% (79)	76,3% (29)	76,7% (23)	75,0% (6)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
БРА	7,8% (8)	7,9% (3)	6,7% (2)	12,5% (1)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
β-блокатори	83,5% (86)	76,3% (29)	76,7% (23)	75,0% (6)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Антагоніст альдостерону	61,2% (63)	63,2% (24)	63,3% (19)	62,5% (5)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

При аналізі динаміки показників функції нирок (табл. 5.3) виявилося, що пацієнти зі ПФН мали достовірно нижчу ШКФ від хворих без ПФН як при поступленні, так і на момент виписки ($p<0,01$). За відсутності суттєвої відмінності між групами із зворотнім та незворотнім ПФН в D1, на Dв група зі стійким ПФН мала достовірно нижчу ШКФ від хворих з транзиторним ПФН ($41,4 \pm 2,80$ мл/хв проти $64,8 \pm 3,89$ мл/хв, $p<0,01$) за рахунок збільшення ШКФ, порівняно з D1, в підгрупі із транзиторним ПФН, за відсутності змін у пацієнтів із стійким ПФН.

Пацієнти зі ПФН мали, порівняно із пацієнтами без такого, більш високі рівні NGAL як на D1, так і на D3 та Dв ($p<0,05-0,01$). В той час як пацієнти із транзиторним ПФН не відрізнялися від пацієнтів без ПФН у всі 3 терміни обстеження, пацієнти із стійким ПФН мали достовірно вищий рівень NGAL, порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН на D1, D3 та Dв ($p<0,05-0,01$) (табл 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка показників функції нирок ($M \pm m$) у хворих з
ГДСН із ПФН в залежності від її зворотності**

	Без ПФН (n= 103)	Всі з ПФН (n= 38)	ПФН транзиторн а (n= 30)	ПФН стійка (n= 8)	P1-2	P1-3	P1-4	P3-4
-	(1)	(2)	(3)	(4)	-	-	-	-
Креатині н D1, мкмоль/л	112 ± 6,6	128 ± 7,6	122 ± 6,9	139 ± 8,2	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Креатині н Dв, мкмоль/л	82 ± 4,9	123 ± 7,2	108 ± 5,8	148 ± 8,9	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,05
ШКФ D1, мл/хв	62,1 ± 3,73	53,1 ± 3,27	54,5 ± 3,27	49,7 ± 2,98	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05
ШКФ Dв, мл/хв	74,7 ± 4,48**	55,4 ± 3,35	64,8 ± 3,89*	41,4 ± 2,80	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,05
NGAL D1, нг/мл	95,8 ± 5,75	108,7 ± 6,41	99,3 ± 5,96	134,5 ± 8,07	p<0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01
NGAL D3, нг/мл	98,7 ± 5,92	123,8 ± 6,86*	104,2 ± 6,25	153,7 ± 9,22	p<0,01	p>0,05	p<0,001	p<0,01
NGAL Dв, нг/мл	84,4 ± 5,06**	92,2 ± 5,88	88,5 ± 5,31*	97,4 ± 5,84*	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Примітка: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з даними в D1

Звертає на себе увагу зниження NGAL на Dв, порівняно з D1, як у пацієнтів без ПФН (p<0,01), так із таким, незалежно від стійкості (p<0,05). Це може вказувати на здатність ГДСН викликати певне гостре пошкодження нирок на час госпіталізації незалежно від подальшої динаміки функції нирок.

Наявні дані в літературі стосовно вираженості конгестії, функції нирок (ШКФ) та маркерів їх некрозу (NGAL) малочисельні і не враховують стійкість/зворотність ПФН, що, очевидно, пояснює їх контрверсійність [33, 105, 137].

За вираженістю ознак конгестії при поступленні (табл 5.4) більш виражена задишка за Borg була лише в групі із стійким ПФН порівняно з пацієнтами без такого (p<0,05). На час виписки задишка суттєво зменшилася в усіх групах, однак залишалася більшою в обох групах з ПФН порівняно з групою пацієнтів без такої (p<0,05-0,01).

ЦВТ у всіх групах на D5 достовірно знизився порівняно з D1 (всі $p < 0,01$), але в групі зі стійким ПФН він був достовірно вищим, порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН, як на D1, так і на D5 (всі $p < 0,05$).

При поступленні група стійкого ПФН були достовірно важча від групи без ПФН за обома індексами клінічної конгестії ($p < 0,05$), що зберігалось на D3 та Dв ($p < 0,01$). Однак, вже з D3 хворі зі стійким ПФН почали достовірно відрізнятися за інтегральними індексами конгестії від хворих з транзиторним ПФН (всі $p < 0,01$), хоча при поступленні вони були співставні. Достовірні відмінності величин індексів клінічної конгестії між групами з транзиторним ПФН та без ПФН як в D1, так і на D3 та Dв були відсутні ($p > 0,05$).

При аналізі рівня NT-pro-BNP виявилося, що при поступленні достовірна відмінність була лише між підгрупами із стійким ПФН та без ПФН ($1362 \pm 81,72$ пг/мл проти $1147 \pm 68,82$ пг/мл, $p < 0,05$). Ця відмінність зберігалася на D3 ($1202 \pm 72,66$ пг/мл проти $854 \pm 51,24$ пг/мл, $p < 0,01$) та на час виписки ($944 \pm 56,64$ пг/мл проти $751 \pm 45,06$ пг/мл, $p < 0,05$). Хворі зі стійким та транзиторним ПФН були співставні за NT-proBNP на D1, але достовірно відрізнялися між собою на D3 ($1202 \pm 72,66$ пг/мл проти $924 \pm 55,44$ пг/мл, $p < 0,01$) та на Dв ($944 \pm 56,64$ пг/мл проти $783 \pm 46,98$ пг/мл, $p < 0,05$). Величини цього показника в усі три терміни вимірювання між групами із транзиторним ПФН та без ПФН були співставні ($p > 0,05$). Хворі зі стійким ПФН мали достовірно вищий показник E/E' порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН на D1 та Dв ($p < 0,05-0,01$) (табл. 5.4), за відсутності відмінностей між групами без ПФН і з транзиторним ПФН ($p > 0,05$). Отже, хворі із транзиторним ПФН суттєво не відрізнялися від хворих без ПФН за вираженістю більшості показників клінічної та гемодинамічної (E/E', NT-proBNP) конгестії, а також NGAL як в D1, так і Dв, однак мали нижчу ШКФ на час виписки (на 16%, $p < 0,05$).

Наші результати показали асоціацію стійкого ПФН, порівняно з хворими без ПФН, з більш старшим віком і більшою вираженістю клінічної та

гемодинамічної конгестії як при поступленні, так і при виписці, а також більш значним зниженням ШКФ та більш високим рівнем NGAL в цей період ($p < 0,05-0,01$). В той же час, за показниками при поступленні стійке ПФН відрізнялося від транзиторного ПФН переважно підвищеним NGAL в D1 (на 35%, $p < 0,01$) при відсутності суттєвої різниці в вираженості клінічної та гемодинамічної конгестії в D1. Ці дані, однак, варто вважати попередніми, враховуючи невелику кількість хворих в групі стійкого ПФН.

Таблиця 5.4

**Динаміка клінічних та гемодинамічних індексів конгестії
($M \pm m$) в хворих з ГДСН із ПФН в залежності від її зворотності**

	Без ПФН (n= 103)	Всі з ПФН (n= 38)	ПФН транзито рна (n= 30)	ПФН стійка (n= 8)	P1-2	P1-3	P1-4	P3-4
	(1)	(2)	(3)	(4)				
Задишка (Borg) D1, у.о	7,8 $\pm$ 0,47	8,5 $\pm$ 0,51	8,2 $\pm$ 0,49	9,0 $\pm$ 0,54	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Задишка (Borg) Дв, у.о	2,5 $\pm$ 0,15***	3,5 $\pm$ 0,24***	3,1 $\pm$ 0,19***	4,1 $\pm$ 0,2**	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$
ЦВТ D1, mm H ₂ O	174 $\pm$ 10,4	187 $\pm$ 11,12	179 $\pm$ 10,74	199 $\pm$ 11,94	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ЦВТ D 4-6, mm H ₂ O	83 $\pm$ 4,98**	99 $\pm$ 5,76**	91 $\pm$ 5,46**	112 $\pm$ 6,72**	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Орто-набряковий індекс Lala D1, у.о	3,327 $\pm$ 0,10	3,618 $\pm$ 0,12	3,477 $\pm$ 0,10	3,919 $\pm$ 0,12	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Орто-набряковий індекс Lala D3, у.о	2,702 $\pm$ 0,08**	3,254 $\pm$ 0,10**	2,764 $\pm$ 0,08**	3,632 $\pm$ 0,11*	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Орто-набряковий індекс Lala Дв, у.о	2,025 $\pm$ 0,05***	2,451 $\pm$ 0,06***	2,125 $\pm$ 0,05***	2,724 $\pm$ 0,08**	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Індекс конгестії Gheorgiade D1, у.о	14,75 $\pm$ 0,53	15,81 $\pm$ 0,55	14,97 $\pm$ 0,54	16,74 $\pm$ 0,58	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Індекс конгестії Gheorgiade D3, у.о	10,86 $\pm$ 0,44**	12,56 $\pm$ 0,48**	11,21 $\pm$ 0,49**	14,38 $\pm$ 0,53*	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Індекс конгестії Gheorgiade Дв, у.о	7,72 $\pm$ 0,38***	8,87 $\pm$ 0,41***	8,08 $\pm$ 0,40***	9,97 $\pm$ 0,42**	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Продовження таблиці 5.4

	Без ПФН (n= 103)	Всі з ПФН (n= 38)	ПФН транзиторна (n= 30)	ПФН стійка (n= 8)	P1-2	P1-3	P1-4	P3-4
NT-pro-BNP D1, пг / мл	147 ± 68,82	283 ± 72,94	1211± 72,66	1362 ± 81,72	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
NT-pro-BNP D3 пг / мл	854 ± 51,24**	1041 ± 71,06**	924 ± 55,44**	1202 ± 72,66*	p<0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,05
NT-pro-BNP Dв, пг / мл	751 ± 45,06***	857 ± 51,28***	783 ± 46,98***	944 ± 56,64**	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
E/E' D1, у.о	18,1 ± 1,09	19,5 ± 1,14	18,4 ± 1,10	21,1 ± 1,27	p<0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,01
E/E' Dв, у.о	12,9 ± 0,77 **	15,6 ± 0,88***	14,3 ± 0,86**	17,2 ± 1,03**	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p<0,01

Примітка: наведені тільки достовірні відмінності * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з даними в D1

Як видно із табл 5.5, тривалість госпітального лікування достовірно відрізнялася між усіма групами та в групі стійкого ПФН була найбільшою, в тому числі порівняно з такою в групі транзиторного ПФН (p<0,01).

Госпітальна летальність не відрізнялася достовірно між групами, що, очевидно, пов'язано з невеликою чисельністю хворих в групах. Але сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій», куди увійшли інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, в обох групах із ПФН була достовірно вищою, ніж в групі без ПФН (p<0,01), за відсутності відмінностей в групах із стійким та транзиторним ПФН (p>0,05) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5**Важкі ускладнення та смерть в стаціонарі**

	Без ПФН (n= 103)	Всі з ПФН (n= 38)	ПФН транзит орна (n=30)	ПФН стійка (n= 8)	P1-2	P1-3	P1-4	P3-4
	(1)	(2)	(3)	(4)				
Тривалість госпітального періоду, M±m днів	11,8 ± 0,7	14,5 ± 0,9	13,8 ± 0,8	16,9 ± 1,2	p<0,01	p<0,05	p<0,01	p<0,01
Смерть в стаціонарі	4,9% (5)	7,9% (3)	6,7% (2)	12,5% (1)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всі фатальні та нефатальні «події» в стаціонарі	17,5% (18)	39,5% (15)	36,7 % (11)	50,0% (4)	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Нами було вперше отримано дані щодо різної клінічної значимості двох фенотипів ПФН в залежності від стійкості і це може пояснювати протиріччя результатів досліджень щодо прогнозу ПФН.

Можна припустити, що різне клінічне значення даних двох фенотипів ПФН зумовлене їх різними патогенетичними механізмами. В обох випадках, очевидно, важливу роль відіграє рання гемоконцентрація в ході активної деконгестивної терапії [56, 135], до якої у випадку стійкого ПФН додається пошкодження каналців, про що свідчить більш високий рівень NGAL в D1 і його подальше підвищення до D3, чого не було у хворих з транзиторним ПФН та без такої.

Отже, ПФН відмічається у 27% пацієнтів з ГДСН із так званим «вологим і теплим» фенотипом, в більшості випадків (79%) вона носить транзиторний характер. Хворі із таким транзиторним ПФН суттєво не відрізняються від хворих без ПФН за інтегральними клінічними індексами конгестії, NT-pro-BNP, E/E', однак мають більшу частоту ускладнень в ході стаціонарного лікування [6].

Стійке ПФН, порівняно із транзиторним, асоціюється з більш вираженою клінічною та гемодинамічною конгестією, починаючи із 3-го дня лікування до виписки, і відсутністю підвищення ШКФ.

Предиктором стійкого ПФН є підвищення біохімічного маркера пошкодження нирок NGAL при поступленні і його подальше збільшення через 48 год.

Публікації до розділу:

1. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О., Кононенко Н.О. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: клінічна значущість з урахуванням

зворотності і предиктори незворотності. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С. 55-62 (здобувач особисто провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

РОЗДІЛ 6

ФЕНОТИПИ ПОГІРШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД NGAL І ВИХІДНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК І ЇХНІЙ ЗВ'ЯЗОК З ЕФЕКТИВНІСТЮ І НАСЛІДКАМИ ДЕКОНГЕСТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

ПФН за даними збільшення сироваткового рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л через 48 год від початку госпіталізації і більше в хворих з ГДСН в ході їхнього деконгестивного лікування, ключовим компонентом якого є в/в діуретична терапія, є досить розповсюдженим явищем [35, 65] та за даними багатьох досліджень [109, 153] асоціюється з несприятливими наслідками. Саме зв'язок з погіршенням прогнозу зумовив виділення цього стану як окремого ускладнення ГДСН і увагу до нього.

Разом з тим, деякі, переважно більш пізніші, дослідження спростовують негативний прогностичний ефект ПФН за креатиніном у хворих з ГДСН [101, 119, 155]. Логічним є припущення, що ці протиріччя пов'язані із гетерогенністю ПФН за, зокрема, патофізіологічними механізмами і вихідним морфо-функціональним станом нирок.

За даними досліджень [130, 155] вплив ПФН на прогноз ГДСН може бути залежним від вихідного рівня креатиніну на час госпіталізації.

Патофізіологічно обґрунтованою може бути також диференціація ПФН за наявністю/відсутністю підвищення рівня біохімічних маркерів некрозу ниркових каналців – NGAL [22, 170], але оцінка клінічної значимості такого підходу практично не проводилася.

Тому завданням цієї частини нашої роботи була оцінка клінічної значущості виділення фенотипів ПФН у хворих із «теплою і вологою» ГДСН в залежності від наявності або відсутності асоціації підвищення сироваткового рівня креатиніну із підвищенням плазматичного рівня маркера пошкодження каналців, зокрема, NGAL і вихідної функції нирок.

6.1 Визначення клінічного значення ПФН в залежності від асоціації з підвищенням плазматичного рівня NGAL у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН.

Серед 141 хворих з ГДСН ПФН мало місце у 38 (27%) пацієнтів (група «ПФН +»), які були ретроспективно розподілені на дві підгрупи в залежності від підвищення або непідвищення NGAL на 3-ю добу $\geq 15\%$ від рівня на час госпіталізації. Серед ПФН+ пацієнтів підвищення NGAL було у 23 (61%) хворих, як видно із даних табл 6.1.1. Пацієнти із ПФН та підвищеним NGAL (група «ПФН+ NGAL+») були достовірно старшими від групи хворих без ПФН ($p < 0,01$), тоді як група ПФН без підвищення NGAL (група ПФН+ NGAL-) була співставна за віком з групою без ПФН.

Група ПФН з підвищеним NGAL відрізнялася від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД, післяінфарктного каріосклерозу та NYHA IV при поступленні (всі $p < 0,05$). Хворі з ПФН без підвищення NGAL не відрізнялися за цими показниками від хворих без ПФН ($p > 0,05$).

Вираженість задишки за Borg при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL було достовірно більшою, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими без ПФН, так і з хворими ПФН без підвищення NGAL ($p < 0,05-0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$).

При аналізі ЦВТ в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL, він був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на D5 ($p < 0,05-0,01$). Різниці середніх величин ЦВТ між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$). Подібна закономірність спостерігалася і при аналізі визначення вологих хрипів в легенях і гідротораксту. За цими показниками конгестії група пацієнтів з ПФН+NGAL+ достовірно відрізнялася від двох інших груп, як при

поступленні, так і на час виписки ($p < 0,05$), за відсутності різниці між групами з ПФН+ NGAL- і без ПФН. (табл. 6.1.1)

Орто-набряковий індекс за Lala при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL було достовірно більшою, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими без ПФН, так і з хворими ПФН без підвищення NGAL ($p < 0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$). Модифікований індекс конгестії за Gheorgiade в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,05-0,01$). Різниці за цим показником між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$).

NT-pro-BNP в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,01$), хоча різниці за цим показником між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$).

Показник E/E' при поступленні в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН. Але на Dв достовірна різниця зберіглася лише порівняно з групою без ПФН ($p < 0,05$).

Таблиця 6.1.1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГДСН і ПФН в залежності від підвищення NGAL на 3-ю добу або його відсутності.

	I гр	II гр	III гр	P1-2	P1-3	P2-3
Показники	ПФН (-)	ПФН (+) NGAL (-)	ПФН (+) NGAL(+)			
Вік ($M \pm m$), роки	57,7 $\pm$ 2,9	65,1 $\pm$ 3,9	71,4 $\pm$ 4,2	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$
Чоловіки	70,9% (73)	80,0% (12)	82,6% (19)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
АГ	69,9% (72)	80,0% (12)	86,9% (20)	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

Продовження таблиці 6.1.1

	I гр	II гр	III гр	P1-2	P1-3	P2-3
ЦД	21,4% (22)	33,3% (5)	43,5% (10)	p>0,05	p<0,05	p>0,05
ФП	29,1% (30)	40,0% (6)	39,1% (9)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Післяінфарктний кардіосклероз	62,1% (64)	73,3% (11)	82,6% (19)	p>0,05	p<0,05	p>0,05
НУНА IV - D1	30,1% (31)	40,0% (6)	69,6% (16)	p>0,05	p<0,01	p<0,05
НУНА II - Dв	38,8% (40)***	33,3% (5) **	17,4% (4) *	p>0,05	p<0,05	p>0,05
НУНА IV - Dв	13,6% (15) **	26,37% (4)	34,8% (8) *	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Задишка Borg, D1(M±m), у.о.	7,8 ± 0,47	8,1 ± 0,49	8,9 ± 0,53	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Задишка Borg – Dв (M±m), у.о.	2,5 ± 0,15***	2,9 ± 0,17***	4,0 ± 0,24 ***	p>0,05	p<0,01	p<0,05
ЦВТ D1(M±m), мм H ₂ O	174 ± 10,4	177 ± 10,6	196 ± 11,7	p>0,05	p<0,05	p<0,05
ЦВТ D 4-6 (M±m), мм H ₂ O	83 ± 4,98***	89 ± 5,34***	110 ± 6,60***	p>0,05	p<0,01	p<0,05
Вол хрипи > 1/4 легених полів D1	47,6% (49)	66,7% (10)	73,9% (17)	p>0,05	p<0,01	p>0,05
Вол хрипи > 1/4 легених полів Dв	5,8% (6) ***	6,7% (1) ***	13% (3)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гідроторакс D1	21,4% (22)	46,7% (7)	52,2% (12)	p>0,05	p<0,01	p>0,05
Гідроторакс Dв	4,9% (5) ***	6,7% (1) **	17,4% (4) **	p>0,05	p<0,05	p>0,05
ЧСС D1(M±m), уд/хв	92,5 ± 3,6	95,3 ± 3,9	98,7 ± 4,3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС Dв (M±m), уд/хв	70,4 ± 3,5**	74,8 ± 3,6**	77,4 ± 3,7 **	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Індекс Lala D1 (M±m), у.о.	3,327 ± 0,20	3,458 ± 0,21	3,912 ± 0,23	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Індекс Lala Dв (M±m), у.о.	2,025 ± 0,12***	2,102 ± 0,13***	2,711 ± 0,16***	p>0,05	p<0,01	p<0,01
Індекс Gheorgiade D1	14,75 ± 0,89	14,82 ± 0,89	16,61 ± 1,0	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Індекс Gheorgiade Dв	7,72 ± 0,46***	7,94 ± 0,48***	9,68 ± 0,58***	p>0,05	p<0,01	p<0,05
NT-pro-BNP D1	1147 ± 68,82	1191 ± 71,46	1348 ± 80,8	p>0,05	p<0,01	p<0,01
NT-pro-BNP Dв	751 ± 45,06***	768 ± 46,08***	936 ± 56,16*	p>0,05	p<0,01	p<0,01
E/E' D1	18,1 ± 1,09	18,6 ± 1,12	20,9 ± 1,25**	p>0,05	p<0,05	p<0,05
E/E' Dв	12,9 ± 0,77 ***	14,1 ± 0,85***	16,8 ± 1,12**		p<0,05	

Примітка: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з даними в D1

При аналізі сумарної дози по фуросеміду за перших 5 днів лікування виявилось, що хворі в ПФН+NGAL вимагали достовірно більшої дози, порівняно з хворими без ПФН і ПФН+NGAL- (табл 6.1.2).

Рівень NGAL був найвищим в групі ПФН+NGAL+, порівняно з обома іншими групами як на D1, так і на Dвип ($p<0,05-0,001$).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих ПФН+NGAL+. При цьому в групі ПФН+NGAL- вона була більшою, порівняно із пацієнтами без ПФН ($p<0,001$).

Госпітальна летальність не відрізнялася достовірно між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих в групах. Однак, сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» була достовірно більшою у хворих з ПФН+NGAL+, порівняно з пацієнтами без ПФН ($p<0,05$). (табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Динаміка ШКФ, NGAL та частота важких ускладнень в пацієнтів з ГДСН і ПФН в залежності від підвищення NGAL на 3-ю добу або його відсутності.

	I гр	II гр	III гр	P1-2	P1-3	P2-3
Показники	ПФН (-)	ПФН (+) NGAL –	ПФН (+) NGAL+	-	-	-
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 днів ($M\pm m$), мг	301 $\pm$ 18,2	334 $\pm$ 19,8	372 $\pm$ 22,7	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$
Нітрати в/в ≥ 24 год, %	29,1% (30)	40,0% (6)	52,2% (12)	$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
ШКФ D1 ($M\pm m$), мл/год	62,1 $\pm$ 3,73	56,8 $\pm$ 3,41	49,1 $\pm$ 2,95	$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
ШКФ Dв ($M\pm m$), мл/год	74,7 $\pm$ 4,48*	66,2 $\pm$ 3,97*	58,1 $\pm$ 3,49*	$p<0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$
NGAL D1 ($M\pm m$), нг/мл	95,8 $\pm$ 5,75	97,2 $\pm$ 5,83	132,4 $\pm$ 7,94	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,01$
NGAL Dв ($M\pm m$), нг/мл	84,4 $\pm$ 5,06	85,1 $\pm$ 5,11	96,1 $\pm$ 5,77****	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$
Тривалість госпітального періоду ($M\pm m$), днів	11,8 $\pm$ 0,7	14,3 $\pm$ 1,0	16,7 $\pm$ 1,1	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,01$
Смерть в стаціонарі	4,86% (5)	6,67% (1)	8,7% (2)	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Всі фатальні та нефат. «події» в стаціонарі	17,5% (18)	33,3% (5)	43,5% (10)	$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$

Таким чином, пацієнти з ПФН відрізнялися за вираженістю клінічних ознак конгестії, тривалістю госпітального періоду та сумарною частотою всіх фатальних та нефатальних подій від хворих без ПФН лише за наявності підвищення NGAL $\geq 15\%$ через 48 год ($p<0,05$). Разом з тим, хворі з ПФН без

такого підвищення NGAL практично не відрізнялися від пацієнтів без ПФН за цими показниками. Це можна пояснити тим, що ПФН з підвищенням NGAL перебігає, очевидно, з некрозом тубулярного апарату нефрону [122], тоді як ПФН без підвищення NGAL є, швидше за все, віддзеркаленням транзиторного зниження ШКФ внаслідок відносної транзиторної гіповолемії, яка є результатом ефективної деконгестивної терапії.

Отже, в так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН ПФН пов'язана з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і більшою вираженістю симптомів лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год.

6.2 Визначення клінічного значення ПФН в залежності від вихідної дисфункції нирок у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН.

Для визначення клінічної значущості ПФН в залежності від вихідної ШКФ всі пацієнти були ретроспективно поділені на 4 групи в залежності від наявності або відсутності ПФН та ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ на час госпіталізації.

Пацієнтів зі збереженою ШКФ та без ПФН (ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ПФН (-)) було 37, зі збереженою ШКФ та з ПФН (ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ПФН (+)) – 9, хворих зі зниженою ШКФ та без ПФН (ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ПФН (-)) – 66, а хворих із зниженою ШКФ з ПФН (ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ПФН (+)) – 29.

Пацієнти з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ та ПФН були достовірно старшими від хворих обох груп з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05-0,01$) і мали більшу частоту АГ, ЦД і післяінфарктного кардіосклерозу, порівняно із пацієнтами із ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ без ПФН ($p<0,05-0,01$, табл. 6.2.1).

При аналізі задишки за Borg виявилося, що при поступленні не було різниці між хворими з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ з та без ПФН, але вихідна ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ асоціювалася із більшою вираженістю задишки, незалежно від наявного ПФН. На час виписки задишка була найбільш виражена у

пацієнтів з ПФН в групі з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05$), порівняно із 3-ма іншими групами, в т.ч. пацієнтами із ХХН без ПФН. В той же час, у пацієнтів без ХХН ПФН не впливала на вираженість задишки при виписці.

ЦВТ на D1 у хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ обох підгруп був вищим за такий у хворих з ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05$). На D4-6 у групі хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ЦВТ був достовірно вищим при ПФН (на 23%, $p<0,05$), чого не відмічалось серед хворих з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ (табл. 6.2.1).

При аналізі клінічних ознак конгестії в динаміці на D1 величини індексу Lala не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, так і у хворих з ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ за його збільшенням при наявності ХХН, порівняно з її відсутністю ($p>0,01-0,001$). Ортонабряковий індекс Lala на Dв у групі з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ і ПФН був достовірно більший, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p<0,01$), тоді як в групі з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p>0,05$). За відсутності ПФН величина індекса Lala при виписці була більшою у пацієнтів із ХХН (на 47%, $p<0,001$) (табл. 6.2.1).

Модифікованого індексу за Gheorghiade на D1 не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, так і у хворих з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$, але на Dв у групі з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ і ПФН був достовірно більший, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p<0,01$), тоді як в групі з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p>0,05$). Показники E/E` та рівень сироваткового NT pro-BNP на D1 відрізнялися у хворих з та без ПФН лише в групі зі ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, тоді як в групі з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p>0,05$). Така ж закономірність була на час виписки.

Таблиця 6.2.1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГДСН і ПФН в залежності від ШКФ при поступленні і наявності або відсутності ПФН

	I гр	II гр	III гр	IV гр	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-4	P3-4
	ШКФ ≥ 60 ПФН (-)	ШКФ ≥ 60 ПФН (+)	ШКФ < 60 ПФН (-)	ШКФ < 60 ПФН (+)	-	-	-	-	-	-
	n=37	n=9	n=66	n=29	-	-	-	-	-	-
Вік (M $\pm$ m), роки	55,2 $\pm$ 2,8	62,4 $\pm$ 3,8	64,1 $\pm$ 3,9	73,9 $\pm$ 4,5	p>0,05	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Чоловіки	64,8% (24)	66,7% (6)	74,2% (49)	86,2% (25)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АГ	67,6% (25)	77,8% (7)	71,2% (47)	86,2% (25)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЦД	18,9% (7)	22,2% (2)	22,7% (15)	44,8% (13)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Постінфарктний кардіосклероз	51,4% (19)	44,4% (4)	68,2% (45)	89,7% (26)	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05
NYHA II - Dв	45,9%(17) ***	44,4% (4)	33,3% (22) ***	17,2% (5)	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05
NYHA IV - D1	27,0%(10)	33,3% (3)	31,8% (21)	65,5% (19)	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p>0,05
NYHA IV - Dв	13,5% (5)	22,2% (2)	15,2% (10) *	34,5 (10)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Задишка Borg - D1 (M $\pm$ m), у.о.	7,1 $\pm$ 0,43	7,6 $\pm$ 0,46	9,0 $\pm$ 0,54	9,4 $\pm$ 0,56	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p>0,05
Задишка Borg – Dв (M $\pm$ m), у.о.	1,8 $\pm$ 0,11***	2,1 $\pm$ 0,13***	4,3 $\pm$ 0,26***	5,6 $\pm$ 0,34#***	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,05
ЦВТ D1 (M $\pm$ m), мм H ₂ O	168 $\pm$ 10,1	173 $\pm$ 10,3	201 $\pm$ 12,1	208 $\pm$ 12,4	p>0,05	p<0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,01	p>0,05
ЦВТ D 4-6 (M $\pm$ m), мм H ₂ O	70 $\pm$ 4,20***	76 $\pm$ 4,5***	115 $\pm$ 6,90***	141 $\pm$ 6,1#***	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,05
Вол хрипи > 1/4 легеневих полів D1	37,8%(14)	55,6% (5)	53,0% (35)	75,6% (22)	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Вол хрипи > 1/4 легеневих полів Dв	5,4% (2) ***	11,1% (1)	6,1% (4) ***	10,3% (3) ***	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гідроторакс D1	16,2% (6)	44,4% (4)	24,2% (16)	51,7% (15) #	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Гідроторакс Dв	2,7% (1) *	11,1% (1)	6,1% (4) **	13,8% (4) **	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС D1(M $\pm$ m), уд/хв	93,6 $\pm$ 4,0	94,6 $\pm$ 4,0	96,6 $\pm$ 4,1	99,3 $\pm$ 4,4	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС Dв (M $\pm$ m), уд/хв	68,1 $\pm$ 3,6**	71,4 $\pm$ 3,7**	75,8 $\pm$ 3,8**	78,9 $\pm$ 3,9**	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Орто-набряковий індекс Lala D1 (M $\pm$ m), у.о.	3,084 $\pm$ 0,19	3,224 $\pm$ 0,19	3,921 $\pm$ 0,24	3,958 $\pm$ 0,26	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p>0,05
Орто-набряковий індекс Lala Dв (M $\pm$ m), у.о.	1,868 $\pm$ 0,11***	1,984 $\pm$ 0,12***	2,753 $\pm$ 0,17***	3,318 $\pm$ 0,19***	p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01
Індекс конгестії Gheorgiade D1	14,02 $\pm$ 0,84	14,60 $\pm$ 0,88	16,87 $\pm$ 1,01	16,95 $\pm$ 1,06	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05
Індекс конгестії Gheorgiade Dв	7,02 $\pm$ 0,42***	7,53 $\pm$ 0,45***	10,09 $\pm$ 0,61***	12,48 $\pm$ 0,61**	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,01
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 днів (M $\pm$ m), мг	289 $\pm$ 17	325 $\pm$ 20	321 $\pm$ 19	384 $\pm$ 23 #	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p>0,05	p<0,05	p<0,05
Нітрати в/в $\geq$ 24 год, %	27% (10)	33,3% (3)	30,3% (20)	41,8% (12)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ШКФ D1 (M $\pm$ m), мл/год	74,7 $\pm$ 4,48	71,6 $\pm$ 4,30	48,7 $\pm$ 2,92	40,3 $\pm$ 2,42 #	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,05
ШКФ Dв (M $\pm$ m), мл/год	87,2 $\pm$ 5,23*	82,1 $\pm$ 4,93	59,4 $\pm$ 3,56*	46,1 $\pm$ 2,77 ##	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,01
NGAL D1 (M $\pm$ m), нг/мл	87,2 $\pm$ 5,23	94,1 $\pm$ 5,65	137,2 $\pm$ 8,23	151,7 $\pm$ 9,10 #	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,05
NGAL Dв (M $\pm$ m), нг/мл	81,1 $\pm$ 4,87	86,3 $\pm$ 5,18	98,7 $\pm$ 5,92***	125,8 $\pm$ 7,55* ##	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,01
NT-pro-BNP D1	1057 $\pm$ 63,42	1118 $\pm$ 67,08	1374 $\pm$ 82,44	1482 $\pm$ 86,82	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,05
NT-pro-BNP Dв	691 $\pm$ 41,46***	723 $\pm$ 43,38***	953 $\pm$ 57,18***	1112 $\pm$ 66,72**	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,05
E/E' D1	16,8 $\pm$ 1,01	17,4 $\pm$ 1,04	21,4 $\pm$ 1,28	23,2 $\pm$ 1,39	p>0,05	p<0,01	p<0,001	p<0,05	p<0,01	p<0,05
E/E' Dв	12,1 $\pm$ 0,73***	12,7 $\pm$ 0,76***	17,3 $\pm$ 1,04**	20,7 $\pm$ 1,24*	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,05
Тривалість госпітального періоду (M $\pm$ m), днів	10,9 $\pm$ 0,6	13,2 $\pm$ 0,8 #	12,9 $\pm$ 0,7	17,7 $\pm$ 1,2 #	p<0,05	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,01	p<0,05
Смерть в стаціонарі	5,4% (2)	11,1% (1)	4,5% (3)	6,8% (2)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всі фатальні та нефатальні «події» в стаціонарі	15,8 % (6)	22,2% (2)	18,1%(12)	44,8% (13)	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з даними в D1

При аналізі сумарної дози по фуросеміду за перших 5 днів лікування виявилось, що хворі в групі ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, що мали ПФН, вимагали достовірно більшої дози, порівняно з хворими без ПФН ($384 \pm 23\text{мг}$ проти $321 \pm 19\text{мг}$, $p < 0,05$). При цьому в групі ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ хворі з та без ПФН між собою не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 4.3.1).

Рівень NGAL був найвищим в групі ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ і ПФН, порівняно з обома групами пацієнтів без ХХН і з такою без ПФН як на D1, так і на Dв ($p < 0,05-0,001$). В групі ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ пацієнти з і без ПФН не відрізнялися за NGAL як на D1, так і на Dвип ($p > 0,05$).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ з ПФН ($17,7 \pm 1,2$ днів), порівняно із пацієнтами як з аналогічною ШКФ без ПФН, так і обох підгруп з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p < 0,05-0,001$).

Госпітальна летальність та сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» не відрізнялася достовірно між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих в групах, за виключенням достовірності більшої частоти всіх «подій» у пацієнтів з ХХН і ПФН, порівняно з пацієнтами без ХХН і без ПФН ($p < 0,05$).

Таким чином, при аналізі ПФН в залежності від наявності або відсутності ХХН за вихідною ШКФ ($<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ або $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$) виявилось, що ПФН асоціюється з більш вираженими клінічними ознаками конгестії і частотою важких ускладнень ГДСН лише при ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, яка вказує на супутню ХХН, тоді як у хворих із ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ПФН не мав подібного впливу на перебіг ГДСН. Це збігається з даними досліджень [123, 124, 125], які виявили значно більшу значущість вихідної ХХН, ніж ПФН у таких хворих. При цьому ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ при поступленні асоціюється з більш високими рівнями NGAL, ніж ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$, імовірно, внаслідок некрозу клітин каналців нефрону з гострим пошкодженням нирок при виникненні ГДСН.

Отже, ПФН за креатиніном асоціюється з більш вираженими клініко-гемодинамічними ознаками конгестії лише у хворих ШКФ $<60\text{мл/хв}/1,73\text{м}^2$, ймовірно, внаслідок ХХН, тоді як у хворих зі збереженою ШКФ цього не відмічається [5].

Публікації до розділу:

1. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А.Б. Клінічна значимість погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю в залежності від змін NGAL і вихідної функції нирок. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. №10(18). С. 9-15. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

РОЗДІЛ 7

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ «НІТРАТ-ЦЕНТРИЧНОЇ» ТА «ДІУРЕТИКО-ЦЕНТРИЧНОЇ» СТРАТЕГІЙ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ЩОДО ДЕКОНГЕСТІЇ ТА ВАЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ

В багатьох дослідженнях продемонстрований несприятливий вплив щодо прогнозу хворих з ГДСН високих доз діуретиків [69, 87]. Тому актуальним залишається пошук оптимального підходу до деконгестивної терапії, але наразі проспективні рандомізовані клінічні дослідження ефективності та переносимості різних видів антиконгестивної терапії поодинокі та стосуються переважно різних видів та режимів діуретичної терапії [36, 78]. При цьому подібні дослідження у хворих із ГДСН у поєднанні з ХХН з оцінкою функції нирок взагалі відсутні.

Завданням цієї частини нашої роботи стала порівняльна оцінка ефективності і безпеки тривалої безперервної інфузії нітратів з поєднанням відносно невеликих доз фуросеміда (так звана «нітрат-центрична» - НЦ стратегія) та більш високих доз внутрішньовенного фуросеміда в поєднанні з короткою інфузією нітратів (так звана «діуретико-центрична» - ДЦ стратегія) у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН зі ХХН (ШКФ $<60\text{мл/хв}/1,73\text{м}^2$) у відношенні клінічної і гемодинамічної деконгестії, функції та пошкодження нирок та найближчих наслідків.

Серед 141 пацієнтів з ГДСН, які склали матеріал нашого дослідження із ХХН за даними ШКФ $<60\text{мл/хв}/1,73\text{м}^2$ при поступленні була у 95 хворих (67,3%), серед яких 57 хворих рандомізовані в групу ДЦ та 38 пацієнтів, залучених до групи НЦ, які і склали матеріал нашого дослідження. Клінічна характеристика пацієнтів обох груп при поступленні подана в табл. 7.1. Обидві групи були зіставні за віком, статтю, частотою післяінфарктного кардіосклерозу, АГ і ДКМП, як причин

СН, ФП, а також супутнього ЦД 2-го типу (всі $p > 0,05$). Пацієнти групи НЦ і ДЦ на час включення в дослідження (D1) були співставні також за основними проявами ГДСН, які характеризують конгестію (ортопное, вологі хрипи в легенях, периферичні набряки, гепатомегалія, набухання шийних вен, асцит та гідроторакс), а також розподілом за ФК NYHA (III і IV класи). Середні величини показників гемодинаміки (частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ)) та SpO₂ також суттєво не відрізнялися (всі $p > 0,05$).

Таблиця 7.1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГДСН та ХХН обох груп на час включення в дослідження (D1)

Показники	НЦ (n=38)		ДЦ (n=57)	
	Абс.	%	Абс.	%
Вік, М±m років	66,4±2,2	-	68,7±2,3	-
Чоловіки	30	78,9	41	71,9
ІХС (післяінфарктний кардіосклероз)	24	63,2	38	66,7
АГ	27	71,1	43	75,4
ДКМП	11	28,9	15	26,3
Цукровий діабет	9	23,7	17	29,8
ФП	10	26,3	19	33,3
NYHA III клас	22	57,9	37	64,9
NYHA IV клас	16	42,1	20	35,1
ШКФ, М±m мл/хв	48,3±3,6	-	43,2±3,3	-
Ортопное	32	84,2	49	86,0
Вологі хрипи < 1/4 легеневих полів	10	26,3	16	28,1
Вологі хрипи > 1/4 легеневих полів	20	52,6	32	56,1
Периферичні набряки	33	86,8	50	87,7
Печінка > 3 см.	25	65,8	41	71,9
Набухання шийних вен	32	84,2	49	86,0
Асцит	7	18,4	12	21,1
Гідроторакс	11	28,9	18	31,6

Примітка: всі $p > 0,05$ АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія, САТ – систолічний

артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧД – частота дихання.

В групі ДЦ доза петльових діуретиків в перший день становила $86,1 \pm 5,2$ мг на добу для фуросеміду, сумарна доза за 5 днів по фуросеміду склала $489 \pm 14,8$ мг, інфузія нітрогліцерину (НТГ) проводилася однократно при поступленні протягом 4-12 год в середній дозі $6,2 \pm 0,4$ мкг/хв. В групі НЦ дози петльових діуретиків як в перший день, так і сумарна доза за 5 днів були значно меншими, ніж в ДЦ ($p < 0,001$, табл. 7.2), інфузія НТГ проводилася в дозі $72 \pm 3,6$ мкг/хв за перші 3-4 дні (початкова доза – 10 мкг/хв, середня 30-100 мкг/хв, максимальна – 200 мкг/хв). Тривалість безперервного добового введення НТГ – $3,32 \pm 0,24$ діб.

Крім діуретиків та НТГ, хворі в обох групах отримували співставне загальноприйняте лікування СН (табл. 7.2).

Відсоток хворих, що мали ФК II за NYHA при виписці, був достовірно більшим в НЦ групі, ніж в ДЦ (52,6% проти 31,6%, $p < 0,05$), а тих, які мали ФК III та IV за NYHA – меншим (47,4% проти 68,4%, $p < 0,05$).

Динаміка середніх величин показників клінічної і гемодинамічної конгестії та гемодинаміки в ході лікування в обох групах показана в табл. 7.3. Як видно із її даних, на початок дослідження середні величини всіх показників в двох групах суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$).

При аналізі даних в динаміці рівень задишки за шкалою Borg в НЦ групі став достовірно нижчим, ніж в ДЦ групі, з 3-го дня лікування, що зберігалось на час виписки ($p < 0,05$).

ЧД в обох групах знижувалася у порівнянні з вихідною вже на D2 ($p < 0,01$) і в НЦ групі стала нижчою, ніж в ДЦ групі ($p < 0,05$). Проте, починаючи з D5, суттєва різниця між обома групами була відсутня ($p > 0,05$).

Таблиця 7.2

Лікування в стаціонарі хворих двох груп та ФК НУНА на час

ВИПИСКИ

Показники	НЦ (n=38)		ДЦ (n=57)	
	Абс.	%	Абс.	%
Фуросемід/торасемід в 1-й день, М±m мг	41,2±2,4###	-	86,1±5,2	-
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 днів, М±m мг	292±8,9###	-	489±14,8	-
Нітрати в/в	38	100	57	100
Середня доза НТГ, М±m мкг/хв	72 ± 3,6a###	-	6,2 ± 0,4	-
Кількість діб інфузії НТГ, М±m дні	3,32 ± 0,24###	-	0.8 ± 0,08	-
ІАПФ	29	76,3	42	73,7
БРА	2	5,3	4	7,0
β-блокатори	32	84,2	46	80,7
Антагоніст альдостерону	21	55,3	35	61,4
Аспірин	23	60,5	33	57,9
Непрямі антикоагулянти	7	18,4	13	22,8
НУНА II	20	52,6#	18	31,6
НУНА III	12	31,6	22	38,6
НУНА IV	6	15,8	17	29,8
НУНА III+IV	18	47,4#	39	68,4

- $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$ порівняно з групою ДЦ

a – в перші 3 дні лікування, ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА - інгібітори рецепторів ангіотензину-II.

Поступове наростання SpO_2 спостерігалось в обох групах, починаючи із D2 ($p < 0,01$), без достовірних відмінностей після D3.

САТ та ДАТ в обох групах знижувався у порівнянні з вихідними величинами вже на D2 ($p < 0,01$). В НЦ групі обидва показники стали нижчими, ніж в ДЦ групі, на D3 та D5 ($p < 0,05$), але на час виписки суттєва різниця між обома групами по АТ була відсутня ($p > 0,05$). ЧСС в обох групах знижувалася поступово вже з D2 ($p < 0,01$), і суттєво не відрізнялася протягом всього госпітального періоду ($p > 0,05$).

Достовірне зниження ЦВТ в обох групах спостерігалось вже на D2 ($p<0,05-0,01$ порівняно з D1) і було більш вираженим в групі НЦ, порівняно з ДЦ ($173\pm6,7$ мм вод. ст. проти $195\pm7,3$ мм вод. ст., $p<0,01$). Ця різниця зберігалася на D3 ($142\pm5,4$ мм вод. ст. проти $171\pm6,8$ мм вод. ст., $p<0,01$) та D5 день ($98\pm4,5$ проти $122\pm3,7$, $p<0,01$).

Достовірне зростання добового діурезу в обох групах, порівняно із D1, відбувалося із D2 ($p<0,01$). На 3-й та 5-й дні лікування цей показник в НЦ групі став більшим, ніж у ДЦ групі ($p<0,01$), незважаючи на більшу дозу фуросеміду в останній ($p<0,001$, табл. 7.2)

Деконгестія в стаціонарі супроводжувалася значним прогресуючим зменшенням маси тіла в обох групах, порівняно з днем поступлення ($p<0,05$). При цьому в групі НЦ маса тіла стала достовірно меншою в порівнянні з ДЦ групою на 5-й день ($79,8\pm1,7$ кг проти $83,2\pm1,9$ кг, $p<0,05$), що зберігалось на час виписки зі стаціонару ($79,5\pm1,7$ кг проти $81,8\pm1,9$ кг, $p<0,05$).

При співставності середніх величин модифікованого індексу клінічної конгестії Gheorgiade на D1, він став достовірно нижчим в НЦ групі, порівняно із ДЦ групою, починаючи з D3 ($p<0,05$), що зберігалось на час виписки ($9,3\pm0,42$ балів проти $11,4\pm0,48$ балів, $p<0,01$). Подібний характер мала динаміка орто-набрякового індексу Lala. При відсутності міжгрупової різниці у D1, в ході лікування достовірно знижувався в обох групах, при чому починаючи з D3 більш виражено в групі НЦ, порівняно із ДЦ ($3,2\pm0,1$ у.о. проти $3,8\pm0,09$ у.о., $p<0,05$) та на Dв ($2,5\pm0,08$ у.о. проти $3,2\pm0,07$ у.о., $p<0,01$).

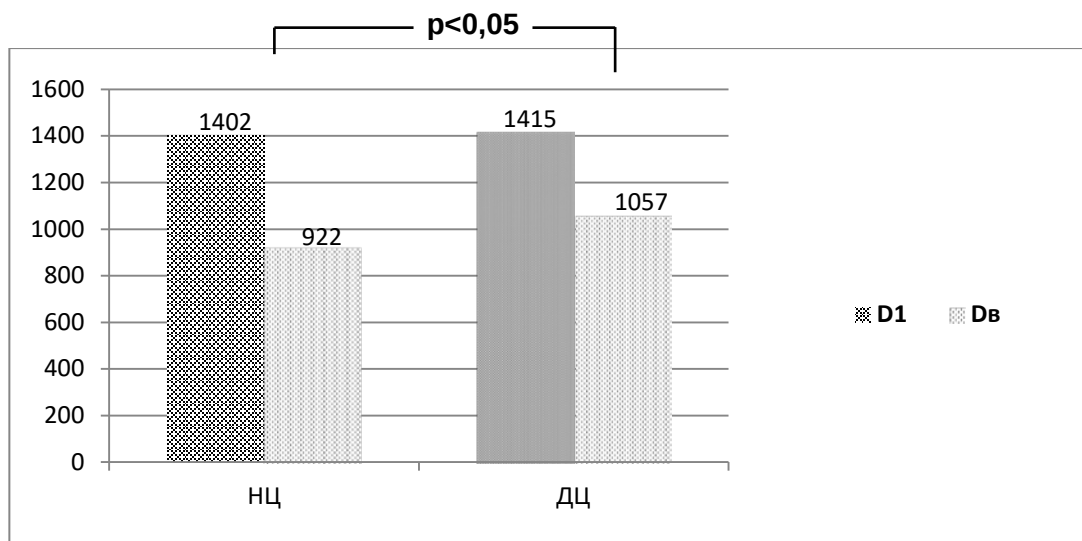


Рис.7.1 Динаміка показників NTproBNP (пг/мл) в НЦ та ДЦ групах.

При поступленні хворі обох груп були співставні за середнім сироватковим рівнем NT-proBNP, який достовірно знизився в обох групах на D3 ($p < 0,05$). Слід відмітити, що в групі НЦ, порівняно з ДЦ, це зниження було достовірно більшим, як на D3, так і на D2 ($p < 0,05$). Більш значне зниження сироваткового рівня NT-proBNP— маркера міокардіального стресу [180] і важливого прогностичного фактору у хворих із ГДСН [181, 61], що може свідчити про потенційні можливості НЦ стратегії покращувати прогноз хворих ГДСН та дисфункцією нирок (рис. 7.2).

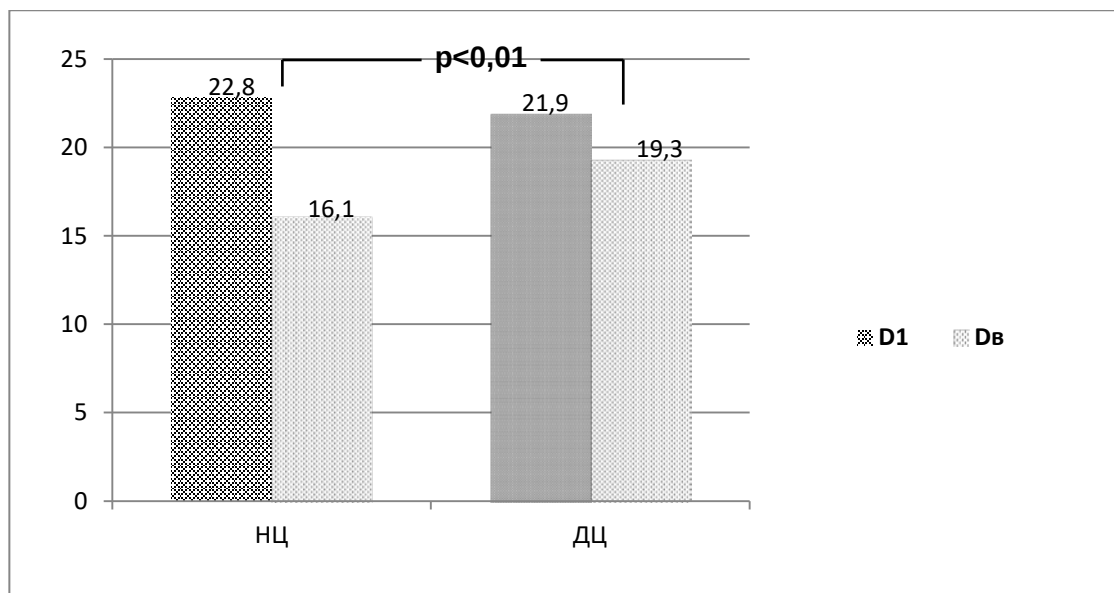


Рис. 7.2. Динаміка показників E/E' (у.о.) в НЦ та ДЦ групах.

За відсутності суттєвих відмінностей за показником E/E' на D1, на D3 він достовірно знижувався, порівняно з D1, лише в групі НЦ ($p<0,05$) і став в цій групі нижче, ніж в ДЦ (рис 7.2). Ця відмінність зберігалася і на день виписки ($p<0,01$) (табл. 7.3) .

Тривалість стаціонарного лікування (ліжко-день) в групі ДЦ виявилася достовірно більшою, ніж у групі НЦ ($16,4\pm1,2$ день проти $13,2\pm0,9$ день, $p<0,05$).

Динаміка показників конгестії, гемодинаміки, ШКФ та NGAL (M±m) у пацієнтів двох груп

	НЦ (СКФ<60)					ДЦ (СКФ<60)				
	D1	D2	D3	D5	Dв	D1	D2	D3	D5	Dв
Задишка (Borg), у.о	9,1±0,48	7,4±0,27*	6,6±0,19***#	5,9±0,15***#	3,8±0,11***#	9,2±0,46	8,9±0,29	8,3±0,32	7,1±0,28*	4,8±0,17**
ЧСС, уд/хв	98,5±3,4	90,9±3,2**	82,8±3,0**	77,9±2,8**	74,1±2,8**	101,4±3,5	95,1±3,5*	87,5±3,2* *	81,6±3,0**	76,3±2,9**
САТ, мм рт. ст.	124,3±4,5	111,8±4,3**	106,1±4,2** #	107,2±4,2** #	111,2±4,3**	125,1±4,6	116,2±4,3*	114,3±4,3 **	112,7±4,3* *	114,1±4,4**
ДАТ, мм рт. ст.	78,6±2,7	75,2±2,5**	73,8±2,5***#	72,1±2,4***#	72,0±2,4**	79,5±2,8	78,1±2,8	76,6±2,7*	76,0±2,7*	74,3±2,5**
NT-pro-BNP, pg/ml	1402±323	—	1141±273** #	—	922±124***#	1415±312	—	1357±261 *	—	1057±244**
Е/Е', у.о	22,8±1,2	—	19,0±1,07***#	—	16,1±0,88***#	21,9±1,1	—	20,9±1,05	—	19,3±0,77**
Орто-набряковий індекс Lala, у.о	3,928±0,122	—	3,242±0,102* *##	—	2,548±0,086* *##	3,943±0,107	—	3,841±0,09 8**	—	3,207±0,077* *
NGAL, ng/ml	142,7±15,3	—	149,8±19,1* *#	—	95,8±11,2** ##	146,1±14,7	—	164,3±18, 2**	—	109,4±12,5* *
ШКФ, мл/хв	43,2± 3,3	—	35,7±2,8***#	—	63,2±3,7***# #	44,3± 3,3	—	30,4±2,7* *	—	48,1± 3,8**
Індекс конгестії Gheorgiade, у.о	16,93±0,68	—	14,04±0,51** #	—	9,36±0,42***# #	16,88±0,61	—	15,83±0,42 *	—	11,47±0,48**
Маса тіла, кг	85,8±2,0	83,7±1,9*	81,1±1,8**	79,8±1,7***#	79,5±1,7***#	85,4±2,0	84,9±2,0	83,2±1,9*	82,5±1,9**	81,8±1,9**
Добовий діурез, мл	2472±118	3148±162**	3195±181** ##	2890±167** ##	1572±72**	2530±112	2815±143**	2702±129 **	2435±105* *	1401±77**
ЦВТ, mm H ₂ O	205±9,3	173±6,7***# #	142±5,4***##	98±4,5***##	—	202±8,7	195±7,3*	171±6,8**	122±3,7**	—
SpO ₂ , %	81,1±1,7	85,8±1,7**	89,9±1,5***#	91,9±1,5**	93,5±1,4**	81,8±1,8	82,9±1,8**	85,7±1,6* *	88,3±1,5**	91,0±1,5**
ЧД, уд/хв	27,0±1,1	22,8±0,9***#	20,9±0,9***#	18,5±0,8**	16,8±0,7**	27,4±1,0	24,9±0,9**	23,8±0,8* *	21,2±0,8**	18,1±0,8**

* - p<0,05, ** - p<0,01 порівняно з даними при госпіталізації # - p<0,05, ## - p<0,01 порівняно з 2-ю групою

Таблиця 7.4

**Динаміка показників кардіогемодинаміки за даними
ехокардіографії ($M \pm m$) пацієнтів обох груп**

Показники	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)	p
При поступленні (D1)	-	-	-
ФВ <45%	30 (78,9%)	43 (75,4%)	p>0,05
ФВ ЛШ, $M \pm m$ %	32,5 ± 1,5	34,6 ± 1,6	p>0,05
КДІ, $мл/м^2$	110,7 ± 6,1	108,5 ± 6,0	p>0,05
КСІ, $мл/м^2$	73,1 ± 4,0	70,9 ± 3,9	p>0,05
ЛП, см	5,16 ± 0,38	5,12 ± 0,37	p>0,05
ПШ, см	3,04 ± 0,15	2,95 ± 0,14	p>0,05
НПВ, см	2,25 ± 0,12	2,19 ± 0,11	p>0,05
СДЛА, мм. рт. ст	57,2 ± 2,8	55,1 ± 2,7	p>0,05
При виписці (Dв)	-	-	-
ФВ <45%	37,1 ± 1,8	36,8 ± 1,7	p>0,05
ФВ, $M \pm m$ %	26 (63,2%)	39 (68,4%)	p>0,05
КДІ, $мл/м^2$	104,3 ± 5,3	106,2 ± 5,5	p>0,05
КСІ, $мл/м^2$	66,5 ± 3,8	68,2 ± 3,9	p>0,05
ЛП, см	4,62 ± 0,31	4,78 ± 0,32	p>0,05
ПШ, см	2,81 ± 0,16	2,72 ± 0,14	p>0,05
НПВ, см	1,78 ± 0,11	1,95 ± 0,13	p<0,05
СДЛА, мм. рт. ст	52,3 ± 2,4	52,2 ± 2,3	p>0,05

ФВ – фракція викиду, КДІ - кінцево-діастолічний індекс, КСІ - кінцево-систолічний індекс, ПШ – правий шлуночок. НПВ – нижня порожниста вена, СДЛА - систолічний тиск в легеневій артерії.

Як видно із табл. 7.4, пацієнти НЦ групи достовірно відрізнялися від ДЦ групи за діаметром НПВ на час виписки ($1,78 \pm 0,11$ см проти $1,95 \pm 0,13$ см, p<0,05), при співставності розміру НПВ при поступленні, що може свідчити про більш виражену деконгестії у хворих з ГДСН в НЦ групі.

За госпітальною летальністю та частотою окремих важких ускладнень в стаціонарі (інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та пароксизмальна форма ФП) хворі двох груп достовірно не відрізнялися (табл. 7.5, p>0,05). Однак сумарна частота всіх

фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій», куди увійшли інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, в НЦ групі була меншою, ніж в ДЦ групі (13,2% проти 28,1%, $p < 0,01$), табл. 7.5

При оцінці функції нирок виявилося, що при співставності ШКФ на час поступлення, вона була достовірно вищою вже на D3 у групі НЦ ($35,7 \pm 2,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ проти $30,4 \pm 2,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, $p < 0,05$) та зберігалася вищою на час виписки ($63,2 \pm 3,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ проти $48,1 \pm 3,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, $p < 0,01$). При аналізі індивідуальної величини ШКФ її збільшення більше на 10% від вихідного рівня на час виписки, порівняно з D1, достовірно частіше відмічалось у НЦ групі (36.8% проти 17,5%, $p < 0,05$). Зростання ШКФ $\geq$ на 20%, а також зменшення ШКФ на 10% та 20% достовірно не відрізнялися в двох групах, табл. 7.5.

Рівень маркера тубулярного пошкодження (NGAL) не відрізнявся на D1 у хворих обох груп. Але на D3 він достовірно підвищився в обох групах, однак, в НЦ групі був істотно нижчим, ніж в ДЦ ($149,8 \pm 19,1$ нг/мл проти $164,3 \pm 18,2$ нг/мл, $p < 0,05$). На момент виписки NGAL достовірно зменшився у хворих обох груп ($p < 0,01$), порівняно з D1. При цьому в НЦ групі був достовірно нижчим, ніж у ДЦ ($95,8 \pm 11,2$ нг/мл проти $109,4 \pm 12,5$ нг/мл, $p < 0,01$), табл. 7.3.

ПФН у групі НЦ відбулося у 9 (23,6%) пацієнтів, а в ДЦ групі у 17 (29,8%) ($p > 0,05$), табл. 7.5.

Таким чином, в нашому дослідженні було показано вперше перевагу НЦ стратегії, порівняно із ДЦ, щодо зменшення клінічних ознак конгестії, в тому числі показників їхньої інтегральної оцінки і сумарної частоти серцево-судинних подій у «теплих та вологих» хворих на ГДСН із ХХН за час стаціонарного лікування. Це супроводжувалося більш вираженим зниженням показника міокардіального стресу NT-proBNP і E/E'.

Таблиця 7.5**Динаміка ШКФ та частота ускладнень госпітального періоду у пацієнтів обох груп**

Показники	НЦ n=38	-	ДЦ n=57	-
	абсолютні значення	%	абсолютні значення	%
↑ ШКФ $\geq 10\%$ від початкового	14	36,8#	10	17,5
↑ ШКФ $\geq 20\%$ від початкового	4	10,5	3	5,2
↓ ШКФ $\geq 10\%$ від початкового	5	13,2	13	22,8
↓ ШКФ $\geq 20\%$ від початкового	2	5,3	6	10,5
ПФН	9	23,6	17	29,8
Смерть в стаціонарі	2	5,3	4	7,0
Серцева астма/набряк легень	1	2,6	5	8,8
Кард шок	1	2,6	3	5,3
ФШ	0	0,0	2	3,5
Стійка ШТ	1	2,6	2	3,5
Пароксизм ФП	1	2,6	2	3,5
Кардіогенний шок + серцева астма/набряк легень	2	5,3	8	14,0
Всі фатальні та нефатальні «події» в стаціонарі	5	13,2#	16	28,1

- $p < 0,05$, # - $p < 0,01$ порівняно з 2-ю групою (ДЦ)

Застосування безперервної інфузії НТГ протягом в середньому 3-4 діб у поєднанні з відносно невисокими дозами петльових діуретиків, порівняно із ДЦ стратегією, у пацієнтів ГДСН з ХХН асоціювалося з більш вираженим підвищенням ШКФ на час виписки і зниженням маркера тубулярного некрозу NGAL і не супроводжувалося суттєвим підвищенням ризиком симптоматичної і безсимптомної артеріальної гіпотензії. Однак, підтвердження

переваг такого підходу потребує проведення більш широкого за кількістю пацієнтів дослідження.

Отже, у хворих з ГДСН зі ХХН (ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$) «нітрат-центрична» стратегія, у порівнянні із «діуретико-центричною», асоціюється з більш вираженими клінічною деконгестією [3, 8, 9] і зниженням сироваткового рівня NT pro-BNP і E/E' [3, 25-28], а також зменшенням сумарної частоти важких серцево-судинних «подій» протягом госпітального періоду.

Публікації до розділу:

1. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О. Порівняльна оцінка ефективності «нітрат-центричної» та «діуретико-центричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 78-85. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).
2. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. Порівняння нітрат-центричної та діуретико-центричної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність з дисфункцією нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток №4. С. 145 (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).
3. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Кацитадзе І. Ю., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Богдан С. З., Лазарєв П. О., Сиченко Ю. О., Бурлаченко І. І., Ходаківська О. В. Аналіз ефективності різних стратегій діуретичної терапії у хворих

на гостру декомпенсовану серцеву недостатність. *Український кардіологічний журнал*. 2015. Додаток №1. ст. 163 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

4. Amosova K., Gorda I., Bezrodnyi A., Prudkyi I., Katsytadze I. Comparative effects of "nitrate centered" and moderate intensity "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion and renal function // *Europ. J. of Heart Failure: European Heart Failure Association Congress, Athens, Greece. 17-20.05.2014.* 2014. Vol. 16, S2. P. 6 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).
5. Amosova K., Bezrodnyi A., Gorda I., Prudkyi I. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-proBNP and renal function markers. *Europ. H.J.: ESC Congress, Barcelona, Spain. 30.08-3.09.2014.* 2014. Vol.35. P.833 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав та підготував тези до друку).
6. Amosova K., Bezrodny A., Gorda I., Katsytadze I., Sychenko Y., Prudkiy I., Sablin A., Melnychenko N., Bogdan S., Hodakivska O. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-pro-BNP and tissue doppler parameters. *Europ. H.J.: Acute Cardiovascular Care Congress, Geneva, Switzerland. 18.10.2014.* 2014. Vol.3. P. 10 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).
7. Gorda I. Markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in the assessment methods decongestion. *Europ. H.J.: ESC Congress, Barcelona, Spain. 26.08-31.08.2017.* 2017. Vol.38. P.509. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Тенденції до старіння населення в більшості розвинених країнах світу та науково-технічний прогрес в лікуванні хворих з серцево-судинними захворюваннями призвели до постійного зростання кількості пацієнтів з ХСН. Однак, незважаючи на всі успіхи в кардіології за останні 30 років, ХСН залишається актуальною проблемою сьогодення з високим рівнем смертності та значним фінансовим тягарем на навіть розвинені медичні системи світу (Е. Braunwald).

ГДСН - погіршенням симптомів СН, що спричинене переважно венозним застоєм [69], більшість таких хворих має так званий «теплий та вологий» клініко-гемодинамічний фенотип, що характеризується венозним застоєм в малому та великому колах кровообігу без ознак системної гіперперфузії. Основним завдання лікування таких хворих є виведення надмірної кількості рідини з організму (деконгестія). Така стратегія лікування базується, як правило, на використанні діуретиків та периферичних вазодилататорів.

Разом з тим, дисфункція нирок досить часто супроводжує ГДСН. Більше половина хворих, які звертаються за допомогою з приводу ГДСН, мають знижену ШКФ [42, 92, 132].

Згідно з Національним реєстром хворих з гострою декомпенсацією серцевої недостатності (ADHERE), який охопив близько 100 тис. пацієнтів різного віку з різноманітною супутньою патологією, госпіталізованих у 270 стаціонарів США у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності, середня ШКФ у чоловіків становила 48,9мл/хв/1,73м², у жінок – 35,0мл/хв/1,73м² [20]. Фремінгемське дослідження показало, що поширеність дисфункції нирок з швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <60мл/хв/1,73м², що прийнято вважати ознакою хронічної хвороби нирок (ХХН),

визначається приблизно у половини хворих із ГДСН [36, 160] і асоціюється із значним погіршенням прогнозу.

Основним проявом ГДСН є венозний застій в малому та великому колах кровообігу (конгестія). Лікування конгестії базується на використанні діуретиків та периферичних вазодилататорів і часто вимагає значних доз препаратів [48, 98]. Тим не менше, значний відсоток хворих виписується із стаціонару з ознаками конгестії [147], що, як показали дослідження останніх років [134, 160], асоціюється з підвищенням ризику повторних госпіталізацій та летальності.

Важливим є також те, що в більшості міжнародних дослідженнях по ХСН дисфункція нирок є критерієм виключення, тому це не дає можливості коректно оцінити можливості терапії у даної категорії пацієнтів (Shlipak MG, 2008). Основну інформацію щодо клінічного значення та прогнозу ХХН у пацієнтів з ХСН отримують з великих реєстрів, таких як ADHERE [20], OPTIMIZE-HF [70] та EURO-HF [45].

Останнім часом в клінічних дослідженнях і відповідних наукових публікаціях для опису дисфункції нирок у хворих з ГДСН використовують термін «погіршення функції нирок», який зазвичай позначає підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л через 48 год після госпіталізації порівняно з його вихідною величиною [131].

Значна кількість досліджень свідчать про несприятливий вплив дисфункції нирок на перебіг, наближені та віддалені наслідки пацієнтів з ГДСН [31, 39, 52, 97]. Але останнім часом почали з'являтися результати проспективних досліджень щодо відсутності зв'язку погіршення функції нирок за креатиніном, яке відбувається у хворих з ГДСН, зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій [51, 101, 119, 162]. Такі суперечливі

данісвідчать, ймовірно, про погіршення функції різних фенотипів з неоднаковим впливом на перебіг та проноз у хворих з ГДСН.

Разом з тим, продовжується пошук оптимального біомаркеру дисфункції нирок. Останні дослідження вказують на тісний взаємозв'язок з ПФН маркера тубулярного пошкодження NGAL [122, 29, 57, 85].

Основним завданням лікування хворих з ГДСН з дисфункцією нирок є пошук оптимальної деконгестивної терапії, з акцентом на ефективність та безпечність. Петльові діуретики, у першу чергу фуросемід, залишаються препаратом вибору для проведення деконгестії. Але побічним ефектом при використанні петльових діуретиків є нейрогуморальна активація, що призводить до підвищення периферичного судинного опору [50], і негативно впливати на серцевий викид та протидіяти деконгестії.

Однак, практично відсутні дослідження щодо впливу вазодилататорів на перебіг ГДСН у хворих з дисфункцією нирок, хоча вазодилататори рекомендовані Європейським товариством кардіологів 2016р для лікування так званих «теплих» та «вологих» хворих з ГДСН при умові САТ ≥ 90 мм рт. ст. (клас доказовості ІІА) [141].

Метою нашої роботи було підвищення ефективності лікування хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю шляхом розробки програми профілактики порушення функції нирок на основі оцінки її механізмів, клінічного значення та впливу на функцію нирок різних методів деконгестії.

В зв'язку з цим нами були поставлені наступні завдання:

1. За даними ретроспективного аналізу визначити частоту дисфункції нирок у хворих з ГДСН та її найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики.

2. Визначити зв'язок ХХН у хворих з ГДСН з вираженістю клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії.
3. Визначити частоту, клінічну значущість та предиктори погіршення функції нирок при ГДСН за креатиніном з урахуванням його зворотності.
4. Виділити клінічно значущі фенотипи погіршення функції нирок при ГДСН в залежності від змін NGAL та вихідної функції нирок і оцінити зв'язок з ефективністю і наслідками деконгестивної терапії.
5. Порівняти вплив „нитрат-центричної” та „діуретико-центричної” стратегій лікування хворих з ГДСН при дисфункції нирок.

Робота складається з ретроспективної та проспективної частин. Матеріалом для ретроспективної частини дослідження були 216 історій хвороб пацієнтів, послідовно госпіталізованих у відділення кардіологічної реанімації або кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва від 1 січня до 31 грудня 2009р. з приводу ГДСН з відповідними критеріями включення/невключення. Через 3 роки за допомогою телефонного опитування вдалося отримати інформацію про 148 (68,5%) хворих щодо виживання, прихильності до лікування та частоти повторних госпіталізацій.

В проспективне дослідження було включено 141 хворих, що були послідовно госпіталізовані в відділення кардіологічної реанімації або кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012-2014 років з приводу «теплої-вологої» ГДСН з відповідними критеріями включення/невключення і дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ГДСН і її гемодинамічний варіант («теплий-вологий») встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [141]. Середній вік пацієнтів склав $67,1 \pm 3,01$ років, серед них - 104 (73,8%) чоловіки та 37 (26,2%) жінки.

Подібно до Damman K та Nunez J [53, 130], наявність супутньої ХХН оцінювали за ШКФ при поступленні $<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, яку розраховували за шкалою СКD-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [109].

ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну в сироватці понад $26,5 \text{ мкмоль/л}$ через 48 год і більше після госпіталізації порівняно з рівнем на час надходження в стаціонар [71, 83, 105]. До групи зі стійким (незворотним) ПФН увійшли пацієнти, у яких на час виписки рівень креатиніну, який через 48 год підвищувався до $26,5 \text{ мкмоль/л}$ і більше, складав $\geq 110\%$ від початкового і не знижувався на час виписки. Транзиторне (зворотне) ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну до $26,5 \text{ мкмоль/л}$ і більше через 48 год з подальшим зниженням до початкового рівня на час виписки [24, 138].

Крім того, хворі з ПФН були розподілені на дві підгрупи в залежності від підвищення/непідвищення NGAL на 3-ю добу $\geq 15\%$ від вихідного рівня, а також - в залежності від збереженої ($\geq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) чи зниженої ($<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) ШКФ на час поступлення. Аналогічний розподіл на підгрупи в залежності від ШКФ при поступленні був проведений і для хворих без ПФН.

Всі хворі в порядку поступлення в перший день у співвідношенні 2:1 були рандомізовані на дві групи за різною стратегією деконгестії. Група з «діуретико-центричною» (ДЦ) стратегією включала 96 хворих, яким деконгестія проводилася традиційно за допомогою помірних доз петльових діуретиків в/в болюсно (41-120 мг на добу для фуросеміду,) та нетривалої переривчастої інфузії НТГ(однократно при поступленні протягом 4-12 год в дозі 10-30 мкг/кг/хв). Із них 3 пацієнта «вибули» із дослідження через 1-2 доби внаслідок переводу за їхнім бажанням в інші стаціонари (2 пацієнти) та відзиву інформованої згоди (1

пацієнт). Група з «нітрат-центричною» (НЦ) стратегією включала 48 хворих, які отримували безперервну інфузію НТГ (початкова доза – 10 мгк/кг/хв, середня 30-100 мгк/кг/хв, максимальна – 200 мгк/кг/хв) протягом ≥ 72 год та низькі дози петльових діуретиків в/в болюсно (≤ 80 мг на добу для фуросеміду,). Еквівалентність доз фуросеміда і торасеміда (в мг) для в/в введення оцінювалась за співвідношенням 1:2 [43].

Для вирішення поставлених у роботі задач пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Клінічне обстеження пацієнтів передбачало визначення загальноприйнятих симптомів та ознак СН, в т.ч., вираженості задишки за шкалою Borg на 1,2,3,5-й (D1, D2, D3, D5) дні та день виписки (Dв). ЦВТ вимірювали станом на ранок натще на D1, D2, D3, D5. Функціональний клас (ФК) СН визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association).

Для інтегральної оцінки вираження клінічної конгестії використовували: а) ортопноє- набряковий індекс за А. Lala та модифікований індекс клінічної конгестії за М. Gheorghiade. ШКФ оцінювали за формулою CKD-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові.

У 67 пацієнтів у першу і третю добу та в день виписки (D1, D3 та Dвип) імуноферментним методом ("ELISA") визначали в сироватці крові рівні NT-proBNP та ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів. Всім хворим реєстрували ЕКГ в 12 стандартних відведеннях на початку дослідження, а також в динаміці за потреби.

У ретроспективній частині проведеного нами дослідження ми провели аналіз клінічної характеристики хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю в умовах реальної клінічної практики з оцінкою ефективності та найближчих і віддалених наслідків їх лікування, а також частоту дисфункції

нирок у даної категорії хворих. Ми виявили, що основними етіологічними факторами ХСН були перенесений раніше ІМ (50,9%) хворих, АГ з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом (25,5%) та ДКМП (23,6%) хворого.

Частота симптомів і клінічних ознак конгестії на момент виписки була досить значною. Це певною мірою пов'язано із недостатньою активністю медикаментозної деконгестії у хворих в умовах реальної клінічної практики щодо доз петльових діуретиків і цілодобової інфузії гемодинамічно оптимальних доз нітратів. Причиною може бути побоювання побічних ефектів, (артеріальної гіпотензії та ішемії міокарда), а також недооцінка важливості оптимальної деконгестії.

Аналізуючи клінічну картину при госпіталізації, встановили, що задишка в спокої була в 161 (74,5 %) хворого, нічна пароксизмальна задишка — у 42 (19,4 %), ортопное — у 28 (13,8 %). Порівняно із задишкою у спокої виражені симптоми й ознаки правошлуночкової недостатності відзначали дещо рідше: периферичні набряки — у 149 (68,9 %) хворих, гепатомегалію більше 5 см від краю реберної дуги по середньоключичній лінії — у 84 (38,9 %), гідроторакс — у 49 (22,7 %), асцит — у 33 (15,3 %).

Оцінюючи показники гемодинаміки на момент госпіталізації, у хворих у цілому реєстрували значне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) — у середньому $87,6 \pm 1,9$ за 1 хв. Середня ЧСС у хворих із синусовим ритмом була $79,0 \pm 1,73$ за 1 хв. ЧСС >70 за 1 хв мали 177 (81,9 %) пацієнтів. САТ ≥ 140 мм рт. ст. реєстрували у 37,5% хворих.

Обмеження фізичної активності, відповідно III і IV ФК за NYHA, відзначено практично у співвідношенні 1:1 (54,6 і 45,4% відповідно). При цьому, згідно із записами в історіях хвороб,

стабільна стенокардія була у 96 (44,5%) хворих, у тому числі I — II ФК — у 58 (26,9 %) і III ФК — у 38 (18,6%).

При аналізі лікування виявилося, що корекції тахікардії була недостатньою. Очевидно, це зумовлено обмеженнями щодо титрування доз бета-адреноблокаторів і невикористанням у хворих із синусовим ритмом і зниженою ФВ селективного інгібітора і_f-каналів синусового вузла — івабрадину, а у хворих із ФП — важкістю контролю ЧСС.

При аналізі дисфункції нирок в ретроспективному дослідженні виявилося, що середній рівень креатиніну в сироватці крові становив $(121,3 \pm 5,96)$ мкмоль/л, а кількість хворих з повторним креатиніном склала – 28 (12,8%) хворих. Збережену ШКФ виявили у 41,3 % пацієнтів, ШКФ 60 — 30 мл/хв — у 52,3%, виражене зниження функції нирок (ШКФ 15 — 30 мл/хв) — 5,5 %.

Внутрішньогоспітальна летальність склала 6,9% і була більшою, ніж у реєстрі ADHERE, в якому цей показник становив 4,0%, і майже не відрізнялася від летальності у EHFS II — 6,75% . Сумарна частота смерті та нефатальних кардіогенного шоку, ШТ і ФШ у стаціонарі в нашому дослідженні була 14,8%. Протягом 3 років померли іще 34,5% хворих і 71,6% зазнали повторної госпіталізації внаслідок серцевих причин.

Висока летальність і частота повторних госпіталізацій, переважно внаслідок серцевих причин, може бути певною мірою пов'язана як із недоліками у лікарських призначеннях, так і з субоптимальною прихильністю хворих до лікування.

Очевидно, що клінічно значуще зниження ШКФ у пацієнтів із ГДСН перешкоджає ефективності деконгестивної терапії, і саме це є механізмом реалізації негативного впливу ХХН на прогноз у таких хворих. Про зв'язок залишкової клінічної конгестії на час виписування пацієнтів із ГДСН зі стаціонару з підвищеною

частотою повторних госпіталізацій і смерті протягом першого року свідчать результати досліджень ряду авторів [106, 154]. Однак спеціалізованих досліджень зв'язку дисфункції нирок у пацієнтів із ГДСН із вираженістю клінічної і гемодинамічної конгестії та результатами деконгестивної терапії, зокрема щодо гострого ПФН, майже немає, що і стало завданням цієї частини нашого дослідження. Для її реалізації послідовно залучених в проспективну частину дослідження 107 пацієнтів з ГДСН.

Хворих розділили на дві групи залежно від ШКФ при госпіталізації. Першу групу склали 46 (43%) хворих із ШКФ менше 60мл/хв/1,73м², тобто зі значно зниженою, що може свідчити про ХХН навіть за відсутності даних попереднього обстеження [83, 145], другу групу — 61 (57%) хворий із ШКФ 60мл/хв/1,73м² і більше.

Аналіз лікування в стаціонарі показав, що хворі в обох групах отримували зіставну терапію петльовими діуретиками, нітрогліцерином, інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА), β-адреноблокаторами, ацетилсаліциловою кислотою та низькомолекулярними гепаринами. Пацієнти в групі зі зниженою ШКФ статистично значуще рідше отримували антагоністи альдостерону в недіуретичній дозі.

При визначенні зв'язку дисфункції нирок з вираженістю клінічних та гемодинамічних ознак конгестії маркерами ПФН виявилось, що у групі зі зниженою ШКФ пацієнти були достовірно старші за віком ($64,8 \pm 2,72$ проти $55,3 \pm 2,32$, $p < 0,01$) і відрізнялися більшою частотою АГ (86,9% проти 54,3%, $p < 0,01$), ЦД (32,8% проти 15,2%, $p < 0,05$), зниженням ФВ < 45% (88,5% проти 63,0%, $p < 0,01$).

Більша вираженість СН за класами NYHA із переважанням IV ФК у хворих зі зниженою ШКФ асоціювалася із більшою

вираженістю клінічних проявів конгестії – задишки за шкалою Borg, орто-набрякового індексу Lala і модифікованого індексу конгестії Gheorghiade (всі $p < 0,05$), а також підвищенням E/E' на 23,5% і NT-proBNP – на 22,5% ($p < 0,01$).

Середній час стаціонарного лікування склав відповідно $14,9 \pm 0,9$ днів у групі ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, та $11,7 \pm 0,7$ днів у ШКФ $\geq 60 \text{ мл/год/1,73 м}^2$, $p < 0,01$.

Результати нашого дослідження показали, що виражена дисфункція нирок із ШКФ $< 60 \text{ мл/год/1,73 м}^2$ супроводжує понад половину хворих з ХСН, які госпіталізуються до стаціонару з приводу ГДСН, що відповідає даним міжнародних реєстрів [70, 88].

Наше дослідження продемонструвало зв'язок ХХН у хворих із ГДСН із більшою вираженістю як окремих симптомів (задишка), так і ознак конгестії і їхніх інтегральних індексів за Lala і Gheorghiade, що ми продемонстрували вперше. Це асоціювалося із більшою вираженістю кількісних показників гемодинамічної конгестії - E/E' (на 30%, $p < 0,01$) та NT-proBNP (на 28%, $p < 0,05$). Слід зауважити, що, крім ХХН, цьому сприяли більша частота серед хворих із ШКФ < 60 пацієнтів із зниженою ФВ (88,5% проти 63,0%) і нижчий середній рівень цього показника (на 18%, $p < 0,01$). При аналізі лікування хворих обох груп було виявлено різницю в прийомі лише антагоністів альдостерону, що можна пояснити підвищенням ризиком побічних ефектів даної групи препаратів при ХХН, зокрема гіперкаліємії.

ХХН при ГДСН асоціюється з більшою вираженістю клінічних ознак конгестії (на 17% за індексом Gheorghiade) і її кардіодинамічних показників - E/E' (на 30%) та NT-proBNP (на 28%) як на час госпіталізації, так і виписки (відповідно на 24%, 45% та 38,8%) незважаючи на більшу сумарну дозу по фуросеміду

за перші 5 діб (на 30%), а також підвищеними рівнями маркера тубулярного некрозу NGAL порівняно з ШКФ $\geq$ 60 на D1 та Dвип (відповідно на 36,5% і 18,6%).

Ми встановили, що дисфункція нирок (ШКФ $<$ 60мл/хв/1,73м²) при поступленні у пацієнтів з ГДСН асоціюється із більш низькою ФВ, більшою частотою хворих, що мали ФВ $<$ 45%, більш високими КДІ, КСІ, СТЛА та більшою дилатацією ПШ і НПВ, порівняно з пацієнтами із ШКФ $>$ 60мл/хв/1,73м², як при поступленні, так і на час виписки.

Також було виявлено при аналізі кореляційних зв'язків між показниками ШКФ та NGAL з клінічною і гемодинамічною конгестією у пацієнтів ГДСН, що більшість показників більш тісно корелюють у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення.

Під час аналізу кореляційних зв'язків між показниками ШКФ та NGAL з клінічною і гемодинамічною конгестією у пацієнтів ГДСН, що мали ШКФ $<$ 60мл/хв/1,73м² на час поступлення було виявлено, що ШКФ D1 має тісний прямий кореляційний зв'язок з ШКФ Dв (r=0,88) та тісний зворотній зв'язок з NGAL D1 (r=—0,78), а також зворотній зв'язок середнього ступеня кореляції з NGAL Dв (r=—0,53). Крім того, ШКФ D1 має тісний зворотній кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення, а також зворотній зв'язок середнього ступеня кореляції з NT-proBNP D1 (r=—0,58) та з індексом конгестії Gheorgiade Dв (r=—0,66).

NGAL D1 у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення, має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з NGAL Dв (r=0,92), а також високий прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення. Крім того, NGAL D1 має середній прямий ступінь кореляції з NT-proBNP D1 (r=0,63), обома індексами конгестії на час виписки та з E/E' D1 (r=0,51). NGAL Dв у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення,

має тісний прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення, а також середню пряму кореляцію з NT-proBNP Dв ($r=0,61$), E/E' Dв ($r=0,57$) та обома індексами конгестії на час поступлення.

NT-proBNP Dв у хворих зі збереженою ШКФ на час поступлення тісно прямо корелює з обома індексами клінічної конгестії на час виписки, та має середній прямий кореляційний зв'язок обома індексами клінічної конгестії при поступленні та з E/E' (як при поступленні, так і на час виписки). E/E' D1 в даної категорії хворих має високий прямий кореляційний зв'язок з обома індексами конгестії на час поступлення та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з E/E' Dв ($r=0,60$). E/E' Dв має прямий середній кореляційний зв'язок з обома індексами клінічної конгестії на час виписки.

Орто-набряковим індексом Lala D1 у хворих зі збереженою ШКФ на час поступлення має високий прямий кореляційний зв'язок з орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,72$), а також з індексами конгестії Gheorgiade D1 та Dв. Індекс конгестії Gheorgiade D1 у хворих зі збереженою ШКФ на час поступлення має високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,73$).

NT-proBNP Dв у хворих зі зниженою ШКФ на час поступлення тісно має дуже високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade Dв ($r=0,92$), високий прямий кореляційний зв'язок з індексом конгестії Gheorgiade D1 ($r=0,71$) та з орто-набряковим індексом Lala Dв ($r=0,89$). Разом з тим, NT-proBNP Dв має середній прямий кореляційний зв'язок з E/E' (як при поступленні, так і на час виписки) та з орто-набряковим індексом Lala D1 ($r=0,59$). E/E' D1 у хворих зі зниженою ШКФ на час поступлення має високий прямий кореляційний зв'язок з обома

індексами конгестії на час поступлення та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з E/E' Дв ($r=0,68$) і з індексом конгестії Gheorgiade Дв ($r=0,51$).

E/E' Дв у даної категорії хворих має прямий високий кореляційний зв'язок з орто-набряковим індексом Lala Дв ($r=0,70$), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили з орто-набряковим індексом Lala D1 ($r=0,53$) та з індексом конгестії Gheorgiade Дв ($r=0,67$).

Отже, при аналізі кореляційних зв'язків між показниками ШКФ та NGAL з клінічною і гемодинамічною конгестією у пацієнтів ГДСН виявилось, що більшість показників більш тісно корелюють у хворих, що мали знижену ШКФ на час поступлення.

Ми вперше визначили клінічну значущість ПФН в залежності від наявності підвищення плазмового рівня NGAL і вихідної дисфункції нирок у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН.

Одним із завдань нашої роботи стало визначення частоти ПФН і його клінічного значення та предикторів з урахуванням зворотності або незворотності на час виписки в так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН, які отримують лікування в кардіологічних стаціонарах закладів охорони здоров'я України.

Серед 141 хворих з ГДСН, що були послідовно госпіталізовані в клініку і спостерігалися проспективно ПФН було у 38 (27%) пацієнтів, з них транзиторне — у 30 (21%) і стійке — у 8 (6%).

Частота ПФН у нашому дослідженні співпадає з даними зарубіжних досліджень [100, 110]. Однак, в доступній літературі ми не знайшли даних про частоту стійкого та транзиторного ПФН за креатиніном.

Хворі з ПФН відрізнялися від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД та післяінфарктним кардіосклерозом в анамнезі (всі

$p < 0,05$). Пацієнти зі стійким ПФН були достовірно старшими за віком порівняно з хворими без ПФН ($72,1 \pm 4,2$ проти $57,7 \pm 2,9$, $p < 0,01$).

Хворі зі ПФН, як в цілому, так і з обома варіантами ПФН, були важчими від хворих без ПФН за проявами серцевої недостатності як при поступленні, та за ФК NYHA на час виписки ($p < 0,05-0,01$). Гемодинамічні параметри ЧСС і САТ були співставні у хворих усіх груп як в D1, так і на Dв ($p > 0,05$).

При аналізі стаціонарного лікування виявилося, що хворі з стійким ПФН потребували достовірно більшої сумарної дози сечогінних за 5 днів по фуросеміду для деконгестії, ніж пацієнти без ПФН ($375 \pm 22,9$ мг проти $301 \pm 18,2$ мг, $p < 0,05$). Інше лікування було співставне в усіх групах ($p > 0,05$).

При аналізі динаміки показників функції нирок виявилося, що пацієнти зі ПФН мали достовірно нижчу ШКФ від хворих без ПФН як при поступленні, так і на момент виписки ($p < 0,01$). За відсутності суттєвої відмінності між групами із зворотнім та незворотнім ПФН в D1, на Dв група зі стійким ПФН мала достовірно нижчу ШКФ від хворих з транзиторним ПФН ($41,4 \pm 2,80$ мл/хв проти $64,8 \pm 3,89$ мл/хв, $p < 0,01$) за рахунок збільшення ШКФ, порівняно з D1, в підгрупі із транзиторним ПФН, за відсутності змін у пацієнтів із стійким ПФН.

Пацієнти зі ПФН мали, порівняно із пацієнтами без такого, більш високі рівні NGAL як на D1, так і на D3 та Dв ($p < 0,05-0,01$). В той час як пацієнти із транзиторним ПФН не відрізнялися від пацієнтів без ПФН у всі 3 терміни обстеження, пацієнти із стійким ПФН мали достовірно вищий рівень NGAL, порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН на D1, D3 та Dв ($p < 0,05-0,01$).

Звертає на себе увагу зниження NGAL на Dв, порівняно з D1, як у пацієнтів без ПФН ($p < 0,01$), так із таким, незалежно від стійкості ($p < 0,05$). Це може вказувати на здатність ГДСН викликати певне гостре пошкодження нирок на час госпіталізації незалежно від подальшої

динаміки функції нирок. Наявні дані в літературі стосовно вираженості конгестії, функції нирок (ШКФ) та маркерів їх некрозу (NGAL) малочисельні і не враховують стійкість/зворотність ПФН, що, очевидно, пояснює їх контрверсійність [33, 105, 137].

За вираженістю ознак конгестії при поступленні більш виражена задишка за Borg була лише в групі із стійким ПФН порівняно з пацієнтами без такого ($p < 0,05$). На час виписки задишка суттєво зменшилася в усіх групах, однак залишалася більшою в обох групах з ПФН порівняно з групою пацієнтів без такої ($p < 0,05-0,01$).

ЦВТ у всіх групах на D5 достовірно знизився порівняно з D1 (всі $p < 0,01$), але в групі зі стійким ПФН він був достовірно вищим, порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН, як на D1, так і на D5 (всі $p < 0,05$).

При поступленні група стійкого ПФН були достовірно важча від групи без ПФН за обома індексами клінічної конгестії ($p < 0,05$), що зберігалось на D3 та Dв ($p < 0,01$). Однак, вже з D3 хворі зі стійким ПФН почали достовірно відрізнятися за інтегральними індексами конгестії від хворих з транзиторним ПФН (всі $p < 0,01$), хоча при поступленні вони були співставні. Достовірні відмінності величин індексів клінічної конгестії між групами з транзиторним ПФН та без ПФН як в D1, так і на D3 та Dв були відсутні ($p > 0,05$).

При аналізі рівня NT-pro-BNP виявилось, що при поступленні достовірна відмінність була лише між підгрупами із стійким ПФН та без ПФН ($1362 \pm 81,72$ пг/мл проти $1147 \pm 68,82$ пг/мл, $p < 0,05$). Ця відмінність зберігалася на D3 ($1202 \pm 72,66$ пг/мл проти $854 \pm 51,24$ пг/мл, $p < 0,01$) та на час виписки ($944 \pm 56,64$ пг/мл проти $751 \pm 45,06$ пг/мл, $p < 0,05$). Хворі зі стійким та транзиторним ПФН були співставні за NT-proBNP на D1, але достовірно відрізнялися між собою на D3 ($1202 \pm 72,66$ пг/мл проти $924 \pm 55,44$ пг/мл, $p < 0,01$) та на Dв ($944 \pm 56,64$ пг/мл проти $783 \pm 46,98$ пг/мл, $p < 0,05$). Величини цього показника в усі три терміни вимірювання між

групами із транзиторним ПФН та без ПФН були співставні ($p > 0,05$). Хворі з стійким ПФН мали достовірно вищий показник E/E' порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН на D1 та Dв ($p < 0,05-0,01$), за відсутності відмінностей між групами без ПФН і з транзиторним ПФН ($p > 0,05$). Отже, хворі із транзиторним ПФН суттєво не відрізнялися від хворих без ПФН за вираженістю більшості показників клінічної та гемодинамічної (E/E' , NT-proBNP) конгестії, а також NGAL як в D1, так і Dв, однак мали нижчу ШКФ на час виписки (на 16%, $p < 0,05$).

Наші результати показали асоціацію стійкого ПФН, порівняно з хворими без ПФН, з більш старшим віком і більшою вираженістю клінічної та гемодинамічної конгестії як при поступленні, так і при виписці, а також більш значним зниженням ШКФ та більш високим рівнем NGAL в цей період ($p < 0,05-0,01$). В той же час, за показниками при поступленні стійке ПФН відрізнялося від транзиторного ПФН переважно підвищеним NGAL в D1 (на 35%, $p < 0,01$) при відсутності суттєвої різниці в вираженості клінічної та гемодинамічної конгестії в D1. Ці дані, однак, варто вважати попередніми, враховуючи невелику кількість хворих в групі стійкого ПФН.

Госпітальна летальність не відрізнялася достовірно між групами, що, очевидно, пов'язано з невеликою чисельністю хворих в групах. Але сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій», куди увійшли інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, в обох групах із ПФН була достовірно вищою, ніж в групі без ПФН ($p < 0,01$), за відсутності відмінностей в групах із стійким та транзиторним ПФН ($p > 0,05$).

Можна припустити, що різне клінічне значення даних двох фенотипів ПФН зумовлене їх різними патогенетичними механізмами. В обох випадках, очевидно, важливу роль відіграє рання гемоконцентрація в ході активної деконгестивної терапії [56, 135], до якої у випадку стійкого ПФН додається пошкодження каналців, про що свідчить більш високий

рівень NGAL в D1 і його подальше підвищення до D3, чого не було у хворих з транзиторним ПФН та без такої.

Отже, ПФН відмічається у 27% пацієнтів з ГДСН із так званим «вологим і теплим» фенотипом, в більшості випадків (79%) вона носить транзиторний характер. Хворі із таким транзиторним ПФН суттєво не відрізняються від хворих без ПФН за інтегральними клінічними індексами конгестії, NT-pro-BNP, E/E', однак мають більшу частоту ускладнень в ході стаціонарного лікування. Стійке ПФН, порівняно із транзиторним, асоціюється з більш вираженою клінічною та гемодинамічною конгестією, починаючи із 3-го дня лікування до виписки, і відсутністю підвищення ШКФ. Предиктором стійкого ПФН є підвищення біохімічного маркера пошкодження нирок NGAL при поступленні і його подальше збільшення через 48 год.

Одним із завдань нашої роботи стала оцінка клінічної значущості виділення фенотипів ПФН у хворих із «теплою і вологою» ГДСН в залежності від наявності або відсутності асоціації підвищення сироваткового рівня креатиніну із підвищенням плазматичного рівня маркера пошкодження каналців, зокрема, NGAL і вихідної функції нирок.

Група ПФН з підвищеним NGAL відрізнялася від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД, післяінфарктного каріосклерозу та NYHA IV при поступленні (всі $p < 0,05$). Хворі з ПФН без підвищення NGAL не відрізнялися за цими показниками від хворих без ПФН ($p > 0,05$).

Вираженість задишки за Borg при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL було достовірно більшою, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими без ПФН, так і з хворими ПФН без підвищення NGAL ($p < 0,05-0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$).

При аналізі ЦВТ в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL, він був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і

групи без ПФН, як на D1, так і на D5 ($p < 0,05-0,01$). Різниці середніх величин ЦВТ між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$). Подібна закономірність спостерігалася і при аналізі визначення вологих хрипів в легенях і гідротораксту. За цими показниками конгестії група пацієнтів з ПФН+NGAL+ достовірно відрізнялася від двох інших груп, як при поступленні, так і на час виписки ($p < 0,05$), за відсутності різниці між групами з ПФН+ NGAL- і без ПФН.

Орто-набряковий індекс за Lala при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL було достовірно більшою, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими без ПФН, так і з хворими ПФН без підвищення NGAL ($p < 0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$). Модифікований індекс конгестії за Gheorgiade в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,05-0,01$). Різниці за цим показником між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$).

NT-pro-BNP в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим як відносно групи ПФН без підвищення NGAL, так і групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,01$), хоча різниці за цим показником між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$).

Таким чином, пацієнти з ПФН відрізнялися за вираженістю клінічних ознак конгестії, тривалістю госпітального періоду та сумарною частотою всіх фатальних та нефатальних подій від хворих без ПФН лише за наявності підвищення NGAL $\geq 15\%$ через 48 год ($p < 0,05$). Разом з тим, хворі з ПФН без такого підвищення NGAL практично не відрізнялися від пацієнтів без ПФН за цими показниками. Це можна пояснити тим, що

ПФН з підвищенням NGAL перебігає, очевидно, з некрозом тубулярного апарату нефрону [122], тоді як ПФН без підвищення NGAL є, швидше за все, віддзеркаленням транзиторного зниження ШКФ внаслідок відносної транзиторної гіповолемії, яка є результатом ефективної деконгестивної терапії.

Отже, в так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН ПФН пов'язана з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і більшою вираженістю симптомів лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год.

Пацієнти з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ та ПФН були достовірно старшими від хворих обох груп з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05-0,01$) і мали більшу частоту АГ, ЦД і післяінфарктного кардіосклерозу, порівняно із пацієнтами із ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ без ПФН ($p<0,05-0,01$).

При аналізі задишки за Borg виявилося, що при поступленні не було різниці між хворими з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ з та без ПФН, але вихідна ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ асоціювалася із більшою вираженістю задишки, незалежно від наявного ПФН. На час виписки задишка була найбільш виражена у пацієнтів з ПФН в групі з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05$), порівняно із 3-ма іншими групами, в т.ч. пацієнтами із ХХН без ПФН. В той же час, у пацієнтів без ХХН ПФН не впливала на вираженість задишки при виписці.

ЦВТ на D1 у хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ обох підгруп був вищим за такий у хворих з ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05$). На D4-6 у групі хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ЦВТ був достовірно вищим при ПФН (на 23%, $p<0,05$), чого не відмічалось серед хворих з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$.

При аналізі клінічних ознак конгестії в динаміці на D1 величини індексу Lala не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, так і у хворих з ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ за його збільшенням при наявності ХХН, порівняно з її відсутністю ($p>0,01-0,001$).

Орто-набряковий індекс Lala на Dв у групі з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ і ПФН був достовірно більший, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p<0,01$), тоді як в групі з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p>0,05$). За відсутності ПФН величина індекса Lala при виписці була більшою у пацієнтів із ХХН (на 47%, $p<0,001$).

Модифікованого індексу за Gheorghiade на D1 не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, так і у хворих з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$, але на Dв у групі з ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ і ПФН був достовірно більший, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p<0,01$), тоді як в групі з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p>0,05$). Показники E/E' та рівень сироваткового NT pro-BNP на D1 відрізнялися у хворих з та без ПФН лише в групі зі ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, тоді як в групі з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p>0,05$). Така ж закономірність була на час виписки.

Рівень NGAL був найвищим в групі ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ і ПФН, порівняно з обома групами пацієнтів без ХХН і з такою без ПФН як на D1, так і на Dв ($p<0,05-0,001$). В групі ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ пацієнти з і без ПФН не відрізнялися за NGAL як на D1, так і на Dвип ($p>0,05$).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ з ПФН ($17,7 \pm 1,2$ днів), порівняно із пацієнтами як з аналогічною ШКФ без ПФН, так і обох підгруп з ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ($p<0,05-0,001$). Госпітальна летальність та сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» не відрізнялася достовірно між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих в групах, за виключенням достовірності більшої частоти всіх «подій» у пацієнтів з ХХН і ПФН, порівняно з пацієнтами без ХХН і без ПФН ($p<0,05$).

Таким чином, при аналізі ПФН в залежності від наявності або відсутності ХХН за вихідною ШКФ ($<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ або $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$) виявилось, що ПФН асоціюється з більш вираженими клінічними ознаками

конгестії і частотою важких ускладнень ГДСН лише при ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, яка вказує на супутню ХХН, тоді як у хворих із ШКФ $>60\text{мл/хв/1,73м}^2$ ПФН не мав подібного впливу на перебіг ГДСН. Це збігається з даними досліджень [123, 124, 125], які виявили значно більшу значущість вихідної ХХН, ніж ПФН у таких хворих. При цьому ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ при поступленні асоціюється з більш високими рівнями NGAL, ніж ШКФ $\geq 60\text{мл/хв/1,73м}^2$, імовірно, внаслідок некрозу клітин каналців нефрону з гострим пошкодженням нирок при виникненні ГДСН.

Отже, ПФН за креатиніном асоціюється з більш вираженими клініко-гемодинамічними ознаками конгестії лише у хворих ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$, ймовірно, внаслідок ХХН, тоді як у хворих зі збереженою ШКФ цього не відмічається.

Ми вперше провели порівняльну оцінку ефективності тривалої безперервної інфузії нітратів з поєднанням відносно невеликих доз фуросеміда та більш високих доз в/в фуросеміда в поєднанні з короткою інфузією нітратів у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН зі ХХН у відношенні клінічної деконгестії, переносимості і найближчих наслідків ГДСН.

Серед 141 пацієнтів з ГДСН, які склали матеріал нашого дослідження із ХХН за даними ШКФ $<60\text{мл/хв/1,73м}^2$ при поступленні була у 95 хворих (67,3%), серед яких 57 хворих рандомізовані в групу ДЦ та 38 пацієнтів, залучених до групи НЦ, які і склали матеріал нашого дослідження. Обидві групи були зіставні за віком, статтю, частотою післяінфарктного кардіосклерозу, АГ і ДКМП, як причин СН, ФП, а також супутнього ЦД 2-го типу (всі $p>0,05$).

Пацієнти групи НЦ і ДЦ на час включення в дослідження були співставні також за основними проявами ГДСН, які характеризують конгестію (ортопное, вологі хрипи в легенях, периферичні набряки, гепатомегалія, набухання шийних вен, асцит та гідроторакс), а також

розподілом за ФК NYHA (III і IV класи). Середні величини показників гемодинаміки (частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ)) та SpO₂ також суттєво не відрізнялися (всі $p > 0,05$).

В групі ДЦ доза петльових діуретиків в перший день становила $86,1 \pm 5,2$ мг на добу для фуросеміду, сумарна доза за 5 днів по фуросеміду склала $489 \pm 14,8$ мг, НТГ проводилася однократно при поступленні протягом 4-12 год в середній дозі $6,2 \pm 0,4$ мкг/хв. В групі НЦ дози петльових діуретиків як в перший день, так і сумарна доза за 5 днів були значно меншими, ніж в ДЦ, інфузія НТГ проводилася в дозі $72 \pm 3,6$ мкг/хв за перші 3-4 дні (початкова доза – 10 мкг/хв, середня 30-100 мкг/хв, максимальна – 200 мкг/хв). Тривалість безперервного добового введення НТГ – $3,32 \pm 0,24$ діб.

Аналізуючи данні в динаміці рівень задишки за шкалою Borg в НЦ групі став достовірно нижчим, ніж в ДЦ групі, з 3-го дня лікування, що зберігалось на час виписки ($p < 0,05$).

ЧД в обох групах знижувалася у порівнянні з вихідною вже на D2 ($p < 0,01$) і в НЦ групі стала нижчою, ніж в ДЦ групі ($p < 0,05$). Проте, починаючи з D5, суттєва різниця між обома групами була відсутня ($p > 0,05$).

Поступове наростання SpO₂ спостерігалось в обох групах, починаючи із D2 ($p < 0,01$), без достовірних відмінностей після D3.

САТ та ДАТ в обох групах знижувався у порівнянні з вихідними величинами вже на D2 ($p < 0,01$). В НЦ групі обидва показники стали нижчими, ніж в ДЦ групі, на D3 та D5 ($p < 0,05$), але на час виписки суттєва різниця між обома групами по АТ була відсутня ($p > 0,05$). ЧСС в обох групах знижувалася поступово вже з D2 ($p < 0,01$), і суттєво не відрізнялася протягом всього госпітального періоду ($p > 0,05$).

Достовірне зниження ЦВТ в обох групах спостерігалось вже на D2 ($p<0,05-0,01$ порівняно з D1) і було більш вираженим в групі НЦ, порівняно з ДЦ ($173\pm6,7$ мм вод. ст. проти $195\pm7,3$ мм вод. ст., $p<0,01$). Ця різниця зберігалася на D3 ($142\pm5,4$ мм вод. ст. проти $171\pm6,8$ мм вод. ст., $p<0,01$) та D5 день ($98\pm4,5$ проти $122\pm3,7$, $p<0,01$).

Достовірне зростання добового діурезу в обох групах, порівняно із D1, відбувалося із D2 ($p<0,01$). На 3-й та 5-й дні лікування цей показник в НЦ групі став більшим, ніж у ДЦ групі ($p<0,01$), незважаючи на більшу дозу фуросеміду в останній ($p<0,001$).

Деконгестія в стаціонарі супроводжувалася значним прогресуючим зменшенням маси тіла в обох групах, порівняно з днем поступлення ($p<0,05$). При цьому в групі НЦ маса тіла стала достовірно меншою в порівнянні з ДЦ групою на 5-й день ($79,8\pm1,7$ кг проти $83,2\pm1,9$ кг, $p<0,05$), що зберігалось на час виписки зі стаціонару ($79,5\pm1,7$ кг проти $81,8\pm1,9$ кг, $p<0,05$).

При співставності середніх величин модифікованого індексу клінічної конгестії Gheorgiade на D1, він став достовірно нижчим в НЦ групі, порівняно із ДЦ групою, починаючи з D3 ($p<0,05$), що зберігалось на час виписки ($9,3\pm0,42$ балів проти $11,4\pm0,48$ балів, $p<0,01$). Подібний характер мала динаміка орто-набрякового індексу Lala.

При поступленні хворі обох груп були співставні за середнім сироватковим рівнем NT-proBNP, який достовірно знизився в обох групах на D3 ($p<0,05$). Слід відмітити, що в групі НЦ, порівняно з ДЦ, це зниження було достовірно більшим, як на D3, так і на D5 ($p<0,05$). Більш значне зниження сироваткового рівня NT-proBNP— маркера міокардіального стресу [180] і важливого прогностичного фактору у хворих із ГДСН [181, 61], що може свідчити про потенційні можливості НЦ стратегії покращувати прогноз хворих ГДСН та дисфункцією нирок.

За відсутності суттєвих відмінностей за показником E/E' на D1, на D3 він достовірно знижувався, порівняно з D1, лише в групі НЦ ($p<0,05$) і

став в цій групі нижче, ніж в ДЦ. Ця відмінність зберігалася і на день виписки ($p < 0,01$).

Тривалість стаціонарного лікування (ліжко-день) в групі ДЦ виявилася достовірно більшою, ніж у групі НЦ ($16,4 \pm 1,2$ день проти $13,2 \pm 0,9$ день, $p < 0,05$).

Пацієнти НЦ групи достовірно відрізнялися від ДЦ групи за діаметром НПВ на час виписки ($1,78 \pm 0,11$ см проти $1,95 \pm 0,13$ см, $p < 0,05$), при співставності розміру НПВ при поступленні, що може свідчити про більш виражену деконгестії у хворих з ГДСН в НЦ групі.

За госпітальною летальністю та частотою окремих важких ускладнень в стаціонарі (інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та пароксизмальна форма ФП) хворі двох груп достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). Однак сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій», куди увійшли інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, в НЦ групі була меншою, ніж в ДЦ групі (13,2% проти 28,1%, $p < 0,01$).

При оцінці функції нирок виявилось, що при співставності ШКФ на час поступлення, вона була достовірно вищою вже на D3 у групі НЦ ($35,7 \pm 2,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ проти $30,4 \pm 2,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, $p < 0,05$) та зберігалася вищою на час виписки ($63,2 \pm 3,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ проти $48,1 \pm 3,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, $p < 0,01$). При аналізі індивідуальної величини ШКФ її збільшення більше на 10% від вихідного рівня на час виписки, порівняно з D1, достовірно частіше відмічалось у НЦ групі (36.8% проти 17,5%, $p < 0,05$). Зростання ШКФ $\geq$ на 20%, а також зменшення ШКФ на 10% та 20% достовірно не відрізнялися в двох групах.

Рівень маркера тубулярного пошкодження (NGAL) не відрізнявся на D1 у хворих обох груп. Але на D3 він достовірно підвищився в обох групах, однак, в НЦ групі був істотно нижчим, ніж в ДЦ ($149,8 \pm 19,1$ нг/мл проти $164,3 \pm 18,2$ нг/мл, $p < 0,05$). На момент виписки NGAL достовірно

зменшився у хворих обох груп ($p < 0,01$), порівняно з D1. При цьому в НЦ групі був достовірно нижчим, ніж у ДЦ ($95,8 \pm 11,2$ нг/мл проти $109,4 \pm 12,5$ нг/мл, $p < 0,01$).

ПФН у групі НЦ відбулося у 9 (23,6%) пацієнтів, а в ДЦ групі у 17 (29,8%) ($p > 0,05$).

В нашому дослідженні було показано вперше перевагу НЦ стратегії, порівняно із ДЦ, щодо зменшення клінічних ознак конгестії, в тому числі показників їхньої інтегральної оцінки і сумарної частоти серцево-судинних подій у «теплих та вологих» хворих на ГДСН із ХХН за час стаціонарного лікування. Це супроводжувалося більш вираженим зниженням показника міокардіального стресу NT-proBNP і E/E'.

Отже, у хворих з ГДСН зі ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/ $1,73$ м²) без ознак системної гіпотензії «нітрат-центрична» стратегія, у порівнянні із «діуретико-центричною», асоціюється з більш вираженими клінічною деконгестією, а також зменшенням сумарної частоти важких серцево-судинних «подій» протягом госпітального періоду при прийнятній переносимості.

Таким чином, у даній дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної наукової задачі: підвищення ефективності стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» гострою декомпенсованою серцевою недостатністю із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості хронічної хвороби нирок та різних варіантів погіршення функції нирок і порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії. У «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень і зниження ефективності деконгестивної терапії є ХХН з ШКФ < 60 мл/хв/ $1,73$ м² і ПФН за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення

та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год. У «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю і ХХН доцільно віддавати перевагу «нітрат-центричній» стратегії деконгестії над «діуретико-центричною», як такою, що асоціюється з більш ефективною деконгестією і нефропротекторним ефектом з підвищенням ШКФ і зниженням маркера пошкодження нирок NGAL на час виписки.

Однак, наше дослідження мало ряд обмежень, серед яких, перш за все, невелика кількість включених хворих та обмежений період спостереження, що не дозволило поставити завдання про оцінку впливу терапії на довгострокові клінічні кінцеві точки. Але отримані нами результати дають підстави сподіватися на доцільність продовження досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної наукової задачі кардіології: підвищення ефективності стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» ГДСН із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості ХХН та різних варіантів ПФН і порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії.

1. В умовах реальної клінічної практики серед пацієнтів з ГДСН без кардіогенного шоку, які лікуються у спеціалізованих кардіологічних відділеннях помирає 6,9% хворих, протягом трьох років помирає 34,5% і 71% повторно госпіталізується внаслідок кардіальних ускладнень.
2. У «теплих та вологих» хворих із ГДСН ХХН відмічається в 57% випадків та, порівняно з пацієнтами без ХХН, асоціюється з більшою вираженістю клінічних ознак конгестії і її гемодинамічних показників E/E' та NTproBNP (на 30% і 28% відповідно), підвищеним рівнем маркера тубулярного некрозу NGAL (на 36,5%) і меншою ефективністю деконгестії.
3. ПФН за підвищеним рівня креатиніну на $\geq 26,5$ мкмоль/л через 48 год відмічається у 27% пацієнтів з так званою «теплою і вологою» ГДСН, однак лише в 21% є стійким, а в більшості випадків носить транзиторний характер. Хворі із таким транзиторним ПФН суттєво не відрізняються від хворих без такого за інтегральними клінічними індексами конгестії, NT-pro-BNP, E/E' і NGAL, однак мають в 2,1 рази більшу частоту важких ускладнень в ході стаціонарного лікування. Стійке ПФН, порівняно із транзиторним, асоціюється з більш вираженою клінічною та гемодинамічною конгестією, починаючи із 3-го дня лікування до виписки, і відсутністю підвищення ШКФ. Його предикторами є підвищення біохімічного маркера пошкодження нирок NGAL при поступленні і його подальше збільшення через 48 год.

4. У «теплих і вологих» хворих з ГДСН ПФН пов'язана з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і більшою вираженістю симптомів і ознак залишкової конгестії лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год на $\geq 15\%$ від вихідного рівня.
5. У «вологих і теплих» хворих з ГДСН з ХХН (ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) «нітрат-центрична» стратегія, у порівнянні із «діуретико-центричною», асоціюється з більш вираженими клінічною деконгестією із зниженням сироваткового рівня NT pro-BNP, E/E' і маркера гострого пошкодження нирок NGAL та підвищенням ШКФ на час виписки, а також зменшенням сумарної частоти важких серцево-судинних «подій».

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У «вологих і теплих» хворих з ГДСН факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і зниження ефективності деконгестивної терапії є ХХН з ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і ПФН за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$ лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год
2. У «вологих і теплих» хворих з ГДСН і ХХН доцільно віддавати перевагу «нітрат-центричній» стратегії деконгестії над «діуретико-центричною», як такою, що асоціюється з більш ефективною деконгестією і нефропротекторним ефектом з підвищенням ШКФ і зниженням маркера пошкодження нирок NGAL на час виписки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова К. М. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: зміна парадигм. Серце і судини. 2017. № 3. С. 5–11.
2. Амосова К. М., Безродний А. Б., Горда І. І., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Губарь І. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Лазарев П. О., Сиченко Ю. О., Кацитадзе І. Ю., Ходаківська О. В., Богдан С. З., Солощенко А. В. Клінічна характеристика хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження. Серце і судини. 2015. №1(49). С. 47-54. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
3. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Кацитадзе І. Ю., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Богдан С. З., Лазарев П. О., Сиченко Ю. О., Бурлаченко І. І., Ходаківська О. В. Аналіз ефективності різних стратегій діуретичної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність. Український кардіологічний журнал. 2015. Додаток №1. ст. 163 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).
4. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарев П. О., Кононенко Н. О., Василенко О. В., Черняева К. І. Зв'язок дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю з визначенням клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії. Серце і судини. 2017. №2(58). С. 71-78. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела,

провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

5. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А.Б. Клінічна значимість погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю в залежності від змін NGAL і вихідної функції нирок. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. №10(18). С. 9-15. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

6. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О., Кононенко Н.О. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: клінічна значущість з урахуванням зворотності і предиктори незворотності. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С. 55-62 (здобувач особисто провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

7. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. та ін. Порівняльна ефективність «нітрат-центричної» та «діуретико-центричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у хворих з хронічною хворобою нирок щодо деконгестії та важких серцево-судинних ускладнень. *Український терапевтичний журнал*. 2017. №4. С. 11-20.

8. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. Порівняння нітрат-центричної та діуретико-центричної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність з дисфункцією нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток №4. С. 145 (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).

9. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О. Порівняльна оцінка ефективності «нітрат-центричної» та «діуретико-центричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Український кардіологічний журнал. 2017. №4. С. 78-85. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

10. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Губарь І. В. Порівняльна характеристика та найближчі наслідки гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою та збереженою швидкістю клубочкової фільтрації. Український кардіологічний журнал. 2013. Додаток №4. С. 241-242 (здобувач особисто провів збір та статистичну обробку матеріалу, склав план та підготував тези до друку).

11. Амосова К. М., Губарь І. В., Безродний А. Б., Горда І. І. Гостра декомпенсація серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду: клінічна характеристика, перебіг та найближчі наслідки при порівнянні з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (ретроспективне дослідження). Український кардіологічний журнал. 2013. Додаток №4. С. 241 (здобувач особисто провів збір матеріалу, скла план та підготував тези до друку).

12. Горда І. І. Значення дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016. №4(98). С. 33-39. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

13. Горда И. И., Безродный А. Б., Василенко О. В., Данькевич И. В. Маркеры острого повреждения почек. Серце і судини. 2012. №3(39). С.108-113.

14. Єременко К. С., Горда І. І. Визначення впливу дисфункції нирок на стан міокарду у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю за допомогою тканинної доплерографії. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016. №3(97). с. 15 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, підготував тези до друку).

15. Воронков Л. Г., Овчарова О. М., Ткач Н. А. Виживання впродовж 3 років та його предиктори у хворих на хронічну серцеву недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка коронарогенного та некоронарогенного походження. Укр. кардіол. журн. 2009. № 3. С. 28–33.

16. Коваленко В. М. та ін. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця: Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» Нов. мед. фармац. 2011. № 359.

17. Коваль О.А. Предиктори негативного прогнозу хронічної серцевої недостатності ішемічного походження. Новости медицины и фармации» кардиология. 2010. № 338. С. 14-20.

18. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Проспективный регистр острой декомпенсированной сердечной недостаточности: опыт одного центра УМЖ. 2009. № 4 (72). С. 10–13.

19. Стаднюк Л.А. Діагностика серцевої недостатності у людей літнього віку. Серцева недостатність. 2013. №2. С. 14-19

20. Adams K. F., Fonarow G. C., Emerman C. L. et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States:

Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 209–216.

21. ADHERE: Improving the Medical Management and Quality of Care of Heart Failure Patients – ADHERE investigator meeting July 15–17. New Orleans: Louisiana, 2004.

22. Aghel A., Shresta K., Mullens W. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2010. Vol. 16. P. 49–54.

23. Aronson D. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012. Vol. 10. P. 177–189.

24. Aronson D., Burger A. J. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2010. Vol. 16 (7). P. 541–547.

25. Amosova K., Bezrodnyi A., Gorda I., Prudkiy I. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-proBNP and renal function markers. *Europ. H.J.: ESC Congress, Barcelona, Spain. 30.08-3.09.2014.* 2014. Vol.35. P.833 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав та підготував тези до друку).

26. Amosova K., Bezrodny A., Gorda I., Katsytadze I., Sychenko Y., Prudkiy I., Sablin A., Melnychenko N., Bogdan S., Hodakivska O., Lazarev P. Decongestion efficacy of "nitrate centered" and moderate "diuretic centered" strategies in acute decompensated heart failure (ADHF). *Europ. J. of Heart Failure: European Heart Failure Association Congress, Seville, Spain. 2015.* Vol. 17. S1. P. 232..

27. Amosova K., Bezrodny A., Gorda I., Katsytadze I., Sychenko Y., Prudkiy I., Sablin A., Melnychenko N., Bogdan S., Hodakivska O. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of

acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-pro-BNP and tissue doppler parameters. Europ. H.J.: Acute Cardiovascular Care Congress, Geneva, Switzerland. 18.10.2014. 2014. Vol.3. P. 10 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку)

28. Amosova K., Gorda I., Bezrodnyi A., Prudkyi I., Katsytadze I. Comparative effects of "nitrate centered" and moderate intensity "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion and renal function // Europ. J. of Heart Failure: European Heart Failure Association Congress, Athens, Greece. 17-20.05.2014. 2014. Vol. 16, S2. P. 6 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).

29. Alvelos M., Pimentel R., Pinho E. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardiorenal syndrome in the general ward. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 6 (3). P. 476–481.

30. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. A. et al. Acute renal failure – definition, outcomes, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit. Care. 2004. Vol. 8. P. 204–212.

31. Blair J. E., Pang P. S., Schrier R. W. et al. EVEREST investigators. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 2563–2572.

32. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sports Exercise. 1982. Vol. 14. P. 377–381.

33. Breidthardt T., Socrates T., Drexler B. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. Crit. Care. 2012. Vol. 16 (1). p. R 2.

34. Brisco M. A., Testani M. Novel Renal Biomarkers to Assess Cardiorenal Syndrome. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2014. Vol. 11, № 4. P. 485–499.

35. Butler J., Forman D. E., Abraham W. T. et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am. Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 331–338.

36. Butler J., Kalogeropoulos A. Worsening heart failure hospitalization epidemic we do not know how to prevent and we do not know how to treat! *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52 (6). P. 435–437.

37. Chaudhry S. I., Wang Y., Concato J. et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circ.* 2007. Vol. 116. 1549–1554.

38. Chertow G. M., Burdick E., Honour M. et al. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3365–3370.

39. Chittineni H., Miyawaki N., Gulipellii S. et al. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am. J. Nephrol.* 2007. Vol. 27. P. 55–62.

40. Cintron G., Johnson G., Francis G. et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circ.* 1993. Vol. 87. P. 17–24.

41. Cleland J. G. et al. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programmer: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: the Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *Eur. J. Heart Fail.* 2000. Vol. 2. P. 123–132.

42. Cleland J. G., Carubelli V., Castiello T. et al. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail. Rev.* 2012. Vol. 17. P. 133–149.

43. Cleland J. G. F., Coletta A., Witte K. Practical applications of intravenous diuretic therapy in decompensated heart failure. *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. S26–S36.

44. Cleland J. G. F., Khand A., Clark A. C. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 22 (8). P. 623–626.

45. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The Euro-Heart Failure survey program—A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. P. 442–463.

46. Colucci W. S., Elkayam U., Horton D. P. et al. Intravenous nesiritide a natriuretic peptide in the treatment of decompensated congestive heart failure Nesiritide Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343 (4). P. 246–253.

47. Constanzo M. R., Johannes R. S., Pine M. et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am. Heart J.* 2007. Vol. 154. P. 267–277.

48. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E. et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circ.* 1999. Vol. 100. P. 1311–1315.

49. Cotter G., Metzkor E., Kaluski E. et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 389–393.

50. Cotter G., Moshkovitz Y., Kaluski E. et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2003. Vol. 5. P. 443–451.

51. Cowie M. R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1216–1222.

52. Damman K., Jaarsma T., Voors A. A. et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11. P. 847–854.

53. Damman K., Valente M. A., Voors A. A. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35 (7). 69–455.

54. Damman K., Van Deursen V. M., Navis C. et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 532–538.

55. Daniel L. Dries, Derek V. Exner, Michael J. Domanski et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35 (3). P. 681–689.

56. Davila C., Reyentovich A., Katz S. D. Clinical correlates of hemoconcentration during hospitalization for acute decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2011. Vol. 17 (12). P. 22–1018.

57. De Geus H. R., Bakker J., Lesaffre E. M. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183 (7). P. 907–914.

58. Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S. et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 288. P. 1087–1090.

59. Dormans T. P., Pickkers P., Russel F.G. et al. Vascular effects of loop diuretics. *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol. 32. P. 987–998.
60. Elkayam U., Bitar F., Akhter M. W. et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J. Cardiovasc. Pharm. Ther.* 2004. Vol.9. P. 227–241.
61. Elkayam U., Tasissa G., Binanay C. et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure *Am. Heart J.* 2007. Vol. 153. P. 98–104.
62. Ezekowitz J. A., Bakal J. A., Kaul P. et al. Acute heart failure in the emergency department: short- and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2008. Vol. 10. P. 308–314.
63. Ezekowitz J., McAlister F. A., Humphries K. H. et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 1587–1592.
64. Felker G. M., Lee K. L., Bull D. A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 797–805.
65. Felker G. M., O'Connor C. M., Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? Evil? A necessary evil? *Circ. Heart Fail.* 2009. Vol. 2. P. 56–62.
66. Findlow D., Doyle E. Congenital heart disease in adults. *Br. J. Anaesth.* 1997. Vol. 78, № 4. P. 416–430.
67. Firth J. F., Raine A. E., Ledingham J. G. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema. *Lancet.* 1988. Vol. 1. P. 1033–1035.
68. Fonarow G. C. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. Vol. 4, № 7. S21–S30.

69. Fonarow G. C., Abraham W. T., Albert N. M. et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals: Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: Results of the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 1493–1502.

70. Fonarow G. C., Stough W. G., Abraham W. T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. P. 768–777.

71. Forman D. E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 61–67.

72. Forrester J. S., Diamond G. A., Swan H. J. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1977. Vol. 39 (2). P. 45–137.

73. Francis G. S., Siegel R. M., Goldsmith S. R. et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1985. Vol. 103. P. 1–6.

74. Gandhi S. K., Powers J. C., Nomier A. M. et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 17–22.

75. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiol.* 2008. Vol. 108. P. 735–748.

76. Gheorghiade M., Abraham W., Albert N. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *J. Am. Med. Assoc.* 2006. Vol. 296. P. 2217–2226.

77. Gheorghiade M., Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Reg. *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 7 (B). P. B13–B19.

78. Gheorghiade M., Follath F., Ponikowski P. et al. Eur. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12 (5). P. 423–433.

79. Gheorghiade M., Konstam M. A., Burnett J. C. et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA.* 2007. Vol. 297 (12). P. 1332–1343.

80. Gheorghiade M., Zannad F., Sopko G. et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circ.* 2005. Vol. 112. P. 3958–3968.

81. Giamouzis G., Butler J., Starling R. C. et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart: Failure (DAD-HF) Trial. *J. Card. Fail.* 2010. Vol. 16. P. 922–930.

82. Gorda I. Markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in the assessment methods decongestion. *Europ. H.J.: ESC Congress, Barcelona, Spain.* 26.08-31.08.2017. 2017. Vol.38. P.509. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

83. Gottlieb S. S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart Failure. *J. Card. Fail.* 2002. Vol. 8. P. 136–141.

84. Haase M. et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury: A Multicenter Pooled Analysis of Prospective Studies. *J. Am. Col. Card.* 2011. Vol. 57 (17). P. 1752–1761.

85. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajanet P. et al. Novel and convential serum biomarkers predicting acute kidney injuryin adult car diac

surgery – a prospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37 (2). P. 553–560.

86. Hase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann. Clin. Biochem.* 2014. Vol. 51. P. 335–351.

87. Hasselblad V., Stough W. G., Shah M. R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. P. 1064–1069.

88. Heywood J. T., Fonarow G. C., Costanzo M. R., et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A report from the ADHERE database. *J. Card. Fail.* 2007. Vol. 13. P.422–430.

89. Hillege H. L., Girbes A. R., de Kam P. J., et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circ.* 2000. Vol. 102. P. 203–210.

90. Horwich T. B., Patel J., MacLellan W. R. et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circ.* 2003. Vol. 108. P. 833–838.

91. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 90.

92. Inohara T., Kohsaka S., Sato N. et al. Prognostic Impact of Renal Dysfunction Does Not Differ According to the Clinical Profiles of Patients: Insight from the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. *Plos One.* 2014. Vol. 9. P. 1–9.

93. Januzzi J. L. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27 (3). P. 330–337.

94. Januzzi J. L. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27 (3). P. 330–337.

95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2008. Vol. 109. P. 51–99.

96. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al. Lower Serum Sodium Is Associated With Increased Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With Worsening Heart Failure: Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Study. *Circ.* 2005. Vol. 111. P. 2454–2460.

97. Kociol R. D., Greiner M. A., Hammill B. G. et al. Long-term outcomes of Medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. P. 1786–1793.

98. Konstantinides S. V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35 (43). P. 69–3033.

99. Konstam M. A., Gheorghiade M., Burnett J. C. et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007. Vol. 297 (12). P. 1319–1331.

100. Krumholz H. M., Chen Y. T., Vaccarino V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients 65 years of age with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. P. 1110–1113.

101. Lanfear D. E., Peterson E. L., Campbell J. et al. Relation of worsened renal function during hospitalization for heart failure to longterm outcomes and rehospitalization. *Am. J. Cardiol.* 2011. 107. P. 74–78.
102. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. ASE.* 2005. Vol. 18. P. 1440–1459.
103. Lala A., McNulty S. E., Mentz R. J. et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ. Heart Fail.* 2015. Vol. 8 (4). P. 741–748.
104. Lassus J., Harjola V., Sund R. et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NTpro-BNP. *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 1841–1847.
105. Legrand M., De Berardinis B., Gaggin H. K. Evidence of uncoupling between renal dysfunction and injury in cardiorenal syndrome: insights from the BIONICS study. *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (11). p. e112313
106. Leithe M. E., Margorien R. D., Hermiller J. B. et al. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circ.* 1984. Vol. 69. P. 57–64.
107. Lenzen M. J., Scholte O. P., Reimer W. J. et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1214–1220.

108. Levey A. S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139 (7). P. 605.
109. Levey A. S., Stevens L. A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. P. 604–612.
110. Levin A., Foley R. N. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 36 (3). P. 24–30.
111. Liang K. V., Williams A. W., Greene E. L., Redfia M. M. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 575–588.
112. Liu P. P. Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective. *Can. J. Cardiol.* 2008. Vol. 24 (B). P. 25–29.
113. Ljungman S., Laragh J. H., Cody R. J. Role of the kidney in congestive heart failure: relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs.* 1990. Vol. 39, № 4. P. 10–21.
114. Marti C. N., Georgiopoulou V. V., Kalogeropoulos A. P. Acute heart failure: patient characteristics and pathophysiology. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2013. Vol. 10 (4). P. 33–427.
115. McMurray J. V., Adamopoulos S., Anker S. D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Card. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.
116. McCullough P. A., Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J. Cardiol.* 2011. Vol. 26. P. 1–9.
117. Mehta R. L., Kellum J. A., Shall S. V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. P. R 31.
118. Mentz R. J. et al. Decongestion in Acute Heart Failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. Vol. 16 (5). P. 471–482.

119. Metra M., Davison B., Bettari L. et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ. Heart Fail.* 2012. Vol. 5. P. 54–62.
120. Metra M., Teerlink J. R. Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. *Heart Fail. Rev.* 2009. Vol. 14. P. 299–307.
121. Milo-Cotter O., Adams K. F., O'Connor C. M. et al. Acute heart failure associated with high admission blood pressure – a distinct vascular disorder? *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. P. 178–183.
122. Mishra J., Ma Q., Prada A., et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2534–2543.
123. Mullens W., Abrahams Z., Francis G. S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. P. 589–596.
124. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 930–936.
125. Nelson G., Silke B., Ahuja R. et al. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over frusemide in acute heart failure following myocardial infarction. *Lancet.* 1983. Vol. 1 (8327). P. 32–730.
126. Nickolas T. L., O'Rourke M. J., Yang J. et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 9–10.
127. Nienubeb Markku S., Brutsaert Dirk, Dickstein Kenneth. et al. On behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Euro Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2725–2736.

128. Nohria A., Mielniczuk L. M., Stevenson L.W. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96 (6A). P. 32G-40G.
129. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. 1268–1274.
130. Nunez J., Garcia S., Nunez E. et al. Early serum creatinine changes and out-comes in patients admitted for acute heart failure: the cardiorenal syndrome revisited. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care.* 2017. Vol. 6 (5). P. 430–440.
131. Nunez J., Minana G., Santas E., Bertomeu-Gonzalez V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015. Vol. 68. P. 426–435.
132. Nunez J. Nunez E., Fonarow G. C. et al. Differential prognostic effect of systolic blood pressure on mortality according to left-ventricular function in patients with acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. P. 38–44.
133. O'Connor C. M., Miller A. B., Blair J. E. et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am. Heart J.* 2010. Vol. 159. P. 841–849.
134. O'Connor C. M., Stough W. G., Gallup D. S., Hasselblad V. et al. Demo-graphics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card. Fail.* 2005. Vol. 11. P. 200–205.
135. Ommen S. R., Nishimura R. A., Appleton C.P. et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. *Circ.* 2000. Vol. 102. P. 1788-1794.

136. Opasich C., Tavazzi L., Lucci D. et al. Comparision of one-year outcome in women versus men with chronic congestive heart failure. *Amer. J. Card.* 2000. Vol. 86. P. 353–357.
137. Palazzuoli A., Ruocco G., Beltrami M. et al. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure. *Acute. Card. Care.* 2014. Vol. 16 (3). P. 93–101.
138. Palmer J. B., Friedman H. S., Waltman Johnson K. et al. Association of persistent and transient worsening renal function with mortality risk, readmissions risk, length of stay, and costs in patients hospitalized with acute heart failure. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015. Vol. 7. P. 357–367.
139. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, Pyrgakis V, Cleman MW. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013. Vol. 13 (2). P. 82–94.
140. Pickkers P., Dormans T., Smits P. Direct vasoactivity of frusemide. *Lancet.* 1996. Vol. 347. P.1338–1339.
141. Ponikowski P., Voors A. A. , Anker S. D. 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. Vol. 37. P. 2129–2200.
142. Reid R., Ezekowitz A., Brown M. et al. The Prognostic Importance of Changes in Renal Function during Treatment for Acute Heart Failure Depends on Admission Renal Function. *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (9). P. 579.
143. Ronco C., Cicoira M., McCullough P. A. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney

dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. P. 1031–1042.

144. Ronco C., McCullough P., Anker S. D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 703–711.

145. Roy A. K., McGorrian C., Treacy C. et al. Comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN and KDIGO) of acute kidney injury for prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. *Cardioren. Med.* 2013. Vol. 3. P. 26–31.

146. Sackner-Bernstein J. D., Skopicki H. A., Aaronson K. D. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circ.* 2005. Vol. 111. P. 1487–1491.

147. Salvator D. R. , Rey N. R., Ramos G. C., Punzalan F. E.. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2005. P. 3–6.

148. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circ.* 2003. Vol. 108. P. 2154–2169.

149. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Jau Y.L. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18(2). P. 407–413.

150. Schrier R. W., Abraham W. T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 577–585.

151. Sharon A., Shpirer I., Kaluski E. et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 832–837.

152. Shemens O., Golbetz H., Kriss J.P., Myers B.D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerylopatic patients. *Kidney Int.* 1985. Vol. 28 (5). P. 830–838.
153. Shirakabe A., Hata N., Kobayashi N. et al. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Circ. J.* 2013. Vol. 77. P. 687–696.
154. Shlipak M. G., Smith G. L., Rathore S. S. et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 2195–2203.
155. Singh G., Edward L., Karen W. et al. Comparison of Renal Predictors for In-Hospital and Post-Discharge Mortality after Hospitalized Heart Failure. *J. Cardiovasc. Med.* 2012. Vol. 13 (4). P. 246–253.
156. Smith G. L., Shlipak M. G., Havranek E. P. et al. Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. *Circ.* 2005. Vol. 111. P. 1270–1277.
157. Steimle A. E., Stevenson L. W., Chelimsky-Fallick C. et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circ.* 1997. Vol. 96. P. 1165–1172.
158. Stevens A.L., Coresh J., Greene T. et al. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 2473–2783.
159. Stewart S., MacIntyre K., Hole D. J. More ‘malignant’ thancancer? 5-year survival following a first admission with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001. Vol. 3. P. 315–322.
160. Tavazzi L., Maggioni A. P., Lucci D. et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1207–1215.

161. Testani J. M., Chen J., McCauley B. D. et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circ.* 2010. Vol. 122. P. 265–272.
162. Testani J. M., Kimmel S. E., Dries D. L. et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ. Heart Fail.* 2011. Vol. 4. P. 685–691.
163. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, 1994. P. 253–256.
164. Timmis A. D., Jewitt D. E. Studies with felodipine in congestive heart failure. *Drugs.* 1995. Vol. 29, № 2. P. 66–75.
165. Triposkiadis F. K., Butler J., Karayannis G. et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int. Cardiol.* 2014. Vol. 172. P. 115–121.
166. Van Deursen V. M., Hernandez A. F., Stebbins A. et al. Nesiritide, renal function, and associated outcomes during hospitalization for acute decompensated heart failure: results from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF). *Circ.* 2014. Vol. 130. P. 958–965.
167. Voors A. A., Davison B. A, Felker G. M. et al. Pre-RELAX-AHF study group. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAXAHF. *Eur. J Heart Fail.* 2011. Vol. 13. P. 961–967.
168. William G. Acute Decompensated Heart Failure. *JACC.* 2005. Vol. 46 (1). P. 7–65.
169. Xiong B., Wang C., Yao Y. et al. The dose dependent effect of nesiritide on renal function in patients with acute decompen sated heart

failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Plos one. 2015. Vol. 10 (6). p. e0131326.

170. Yang C. H., Chang C. H., Chen T. H. et al. Circ. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. J. 2016. Vol. 80. P. 1017–1023.

171. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 36–1229.

172. Young et al. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2002. Vol. 287 (12). P. 1531–1540.

173. Zhou Q., Zhao C., Di Xie et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. BMC Nephrol. 2012. Vol. 13. P. 51.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Горда І. І. Значення дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. №4(98). С. 33-39. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
2. Амосова К. М., Безродний А. Б., Горда І. І., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Губарь І. В., Прудкий І. В., Герула О. М, Лазарев П. О., Сиченко Ю. О., Кацитадзе І. Ю., Ходаківська О. В., Богдан С. З., Солощенко А.В. Клінічна характеристика хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження. *Серце і судини*. 2015. №1(49). С. 47-54. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
3. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарев П. О., Кононенко Н. О., Василенко О. В., Черняева К. І. Зв'язок дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю з визначенням клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії. *Серце і судини*. 2017. №2(58). С. 71-78. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

4. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О. Порівняльна оцінка ефективності «нітрат-центричної» та «діуретико-центричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 78-85. (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

5. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О., Кононенко Н.О. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: клінічна значущість з урахуванням зворотності і предиктори незворотності. *Серце і судини*. 2017. №3(59). С. 55-62 (здобувач особисто провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

6. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А.Б. Клінічна значимість погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю в залежності від змін NGAL і вихідної функції нирок. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. №10(18). С. 9-15. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

7. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Губарь І. В. Порівняльна характеристика та найближчі наслідки гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою та збереженою швидкістю клубочкової фільтрації. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток №4. С. 241-242 (здобувач особисто провів збір та статистичну обробку матеріалу, склав план та підготував тези до друку).

8. Амосова К. М., Губарь І. В., Безродний А. Б., Горда І. І. Гостра декомпенсація серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду: клінічна характеристика, перебіг та найближчі наслідки при порівнянні з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (ретроспективне дослідження). *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток №4. С. 241 (здобувач особисто провів збір матеріалу, скла план та підготував тези до друку).

9. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. Порівняння нітрат-центричної та діуретико-центричної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність з дисфункцією нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток №4. С. 145 (здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).

10. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Кацитадзе І. Ю., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Богдан С. З., Лазарєв П. О., Сиченко Ю. О., Бурлаченко І. І., Ходаківська О. В. Аналіз ефективності різних стратегій діуретичної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність. *Український кардіологічний журнал*. 2015. Додаток №1. ст. 163 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

11. Єременко К. С., Горда І. І. Визначення впливу дисфункції нирок на стан міокарду у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю за допомогою тканинної доплерографії. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. №3(97). с. 15 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, підготував тези до друку).

12. Amosova K., Gorda I., Bezrodnyi A., Prudkyi I., Katsytadze I. Comparative effects of "nitrate centered" and moderate intensity "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion and renal function . *Europ. J. of Heart Failure: European Heart Failure Association Congress, Athens,*

Greece. 17-20.05.2014. 2014. Vol. 16, S2. P. 6 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).

13. Amosova K., Bezrodnyi A., Gorda I., Prudkyi I. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-proBNP and renal function markers. *Europ. H.J.*: ESC Congress, Barcelona, Spain. 30.08-3.09.2014. 2014. Vol.35. P.833 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав та підготував тези до друку).

14. Amosova K., Bezrodny A., Gorda I., Katsytadze I., Sychenko Y., Prudkiy I., Sablin A., Melnychenko N., Bogdan S., Hodakivska O. Comparative effects of "nitrate centered" and "diuretic centered" treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-pro-BNP and tissue doppler parameters. *Europ. H.J.*: Acute Cardiovascular Care Congress, Geneva, Switzerland. 18.10.2014. 2014. Vol.3. P. 10 (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

15. Gorda I. Markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in the assessment methods decongestion. *Europ. H.J.*: ESC Congress, Barcelona, Spain. 26.08-31.08.2017. 2017. Vol.38. P.509. (здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

Додаток Б

Відомості про аробацію

Основні положення роботи викладені в доповідях і статтях, опубліковані у матеріалах конференцій. Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейських конгресах кардіологів (2014, 2015, 2017 рр.), Європейських конгресах фахівців з серцевої недостатності (2014, 2015 рр.), Європейському конгресі з гострої серцево-судинної недостатності (2014) Українському конгресі фахівців з серцевої недостатності (2013, 2014, 2015 рр.).

Апробація дисертації відбулася на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2017).

Додаток В

Акти впровадження

УКРАЇНА ХМЕЛЬНИЦЬКА ОБЛАСНА РАДА ХМЕЛЬНИЦЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ГОСПІТАЛЬ ВЕТЕРАНІВ ВІЙНИ

29001, Хмельницька обл., Хмельницький р-н, с. Ружичанка, вул. Визволителів, 3,
тел/факс (0382) 67-24-45, E-mail: ogivov@ukr.net Код ЄДРПОУ 21312761

1075/1 № 22.12.17р.
на від

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи заочного аспіранта кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Горди Ігоря Івановича «Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності».
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес в кардіологічному відділенні Хмельницького обласного госпіталю ветеранів війни з грудня 2017 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, проведення стратифікації остаточного ризику з вибором оптимальної тактики лікування.
5. Ефективність втілення: обґрунтовано, що у «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і зниження ефективності деконгестивної терапії є хронічна хвороба нирок з ШКФ $<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і погіршення функції нирок за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$ лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год.
6. Зауважень, пропозицій немає

Головний лікар



Бочкарьова О.В.



У К Р А Ї Н А
СТАРОКОСТЯНТИНІВСЬКА РАЙОННА РАДА
ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ
ЦЕНТРАЛЬНА РАЙОННА ЛІКАРНЯ
31100 м. Старокостянтинів, вул. Пушкіна, 47 тел. (03854) 3-22-76

18.12.2017 року

№ 1601

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи заочного аспіранта кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Горди Ігоря Івановича «Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності».
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у кардіологічне відділеннях Старокостянтинівської лікарні з грудня 2017 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, проведення стратифікації остаточного ризику з вибором оптимальної тактики лікування.
5. Ефективність втілення: обґрунтовано, що у «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і зниження ефективності деконгестивної терапії є хронічна хвороба нирок з ШКФ $<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і погіршення функції нирок за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$ лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Головний лікар



В.О.Стіхарєв



ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ОЛЕКСАНДРІВСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ М. КИЄВА

вул. Шовковична, 39/1, м. Київ-01, 01601, тел./факс (044) 235-50-61, сайт: www.okl.kiev.ua,
e-mail: cmkl_adm@health.kiev.ua; код ЄДРПОУ 01994095

№ 11074
на від 21.12.11

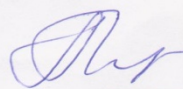
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи заочного аспіранта кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Горди Ігоря Івановича «Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності».
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у діагностично-лікувальний процес у кардіологічні відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з грудня 2017 року.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, проведення стратифікації остаточного ризику з вибором оптимальної тактики лікування.
5. Ефективність втілення: обґрунтовано, що у «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і зниження ефективності деконгестивної терапії є хронічна хвороба нирок з ШКФ $<60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і погіршення функції нирок за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$ лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Головний лікар



Антоненко Л.П.


“ЗАТВЕРДЖУЮ”

проректора з наукової роботи

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

д.мед.н., професор Т.М. Черенько



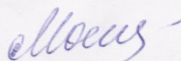
2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: результати дисертаційної роботи заочного аспіранта кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Горди Ігоря Івановича «Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності».
2. Установник-розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
3. Впроваджено у педагогічний процес підготовки студентів 5, 6 курсів II медичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та у процесі викладання на курсах післядипломної підготовки на базі кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
4. Форми впровадження: удосконалення діагностики та лікування хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, проведення стратифікації остаточного ризику з вибором оптимальної тактики лікування.
5. Ефективність втілення: обґрунтовано, що у «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і зниження ефективності деконгестивної терапії є хронічна хвороба нирок з ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і погіршення функції нирок за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$ лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год.
6. Зауважень, пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2,
к. мед. н., доцент**


Г.В. Мостбауер