

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

**ДУДНИК ГАННА ЄВГЕНІВНА**

УДК: 616.12 – 008.46 – 036.12 – 037 + 616.61

**ПРЕДИКТОРИ ТА КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ  
СТАНУ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ  
СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

**Науковий керівник** – доктор медичних наук, професор  
**Воронков Леонід Георгійович**,  
Державна установа «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»  
Національної академії медичних наук України, м. Київ,  
завідувач відділу серцевої недостатності

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Курята Олександр Вікторович**,  
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія  
Міністерство охорони здоров'я України», м. Дніпро,  
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2

доктор медичних наук, доцент  
**Руденко Юлія Володимирівна**,  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця  
Міністерство охорони здоров'я України, професор  
кафедри внутрішньої медицини № 2, м. Київ

Захист дисертації відбудеться «18» червня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради

**Деяк С.І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На хронічну серцеву недостатність (ХСН) у світі страждають щонайменше 26 мільйонів людей (S. Gianluigi et al., 2017, E.J. Benjamin et al., 2018). Поширеність ХСН зростає внаслідок збільшення відсотку людей похилого віку та збільшення тривалості життя хворих з ХСН. Незважаючи на успіхи останніх років в лікуванні ХСН, завдяки впровадженню у практику стандартів лікування, що ґрунтуються на даних доказової медицини, до половини пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН помирають протягом 4-х років (T.J. Mozaffarian, 2016). За даними ESCHF-LT реєстру, що охопив 12440 пацієнтів з ХСН з 21 країни Європи річна смертність дорівнює 6,4 % (M.G. Crespo-Leiro et al., 2016).

Висока частота коморбідних станів є характерною ознакою ХСН, яка може впливати на розвиток і прогресування останньої. Ниркова дисфункція (НД) є одним із найбільш значущих коморбідних станів при ХСН та однією з важливих патогенетичних ланок ХСН, розповсюдженість якої коливається від 32 до 66 % (H.N. Wall et al., 2017; V.M. Deursen et al., 2014). За результатами Українського зрізу даних по ХСН-UNIVERS (2011 р.) НД перебуває на 3-му місці серед супутніх станів при даному синдромі (Л.Г. Воронков, 2012). За сучасними уявленнями НД при ХСН зумовлена, насамперед, передіснуючою патологією (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), в якій основними патогенетичними чинниками розглядаються нейрогуморальна активація, вплив запальних стимулів, ендотеліальна дисфункція та оксидантний стрес (D. Green et al., 2011). Для подальшого розуміння патогенетичних процесів, що лежать в основі НД при ХСН, важливо виявити та оцінити предиктори НД у хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Одним з актуальних аспектів є дослідження виживання пацієнтів з ХСН в залежності від наявності супутніх патологічних станів, зокрема, НД. Відомо, що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ є більш вагомим предиктором загальної і серцево-судинної смертності, ніж величина ФВ ЛШ та ФК за NYHA (H.L. Hilledge et al., 2000). Водночас, при ХСН залишається недостатньо дослідженим клінічно-прогностичне значення інших показників ниркової функції, зокрема, мікроальбумінурії (МАУ), рівня азоту сечовини плазми крові, співвідношення азоту сечовини/креатинін плазми та співвідношення альбумін/креатинін сечі. Останнім часом, інтерес дослідників повертає феномен погіршення ниркової функції (ПНФ), зокрема, впродовж госпітального періоду лікування декомпенсації кровообігу (K. Damman et al., 2014, S.A. Belziti, et al., 2011). Вплив ПНФ на клінічний прогноз є не до кінця з'ясованим.

Порушення функції нирок може обмежувати медикаментозне лікування хворих з ХСН і, навпаки, застосування певних засобів стандартної фармакотерапії – погіршувати ниркову функцію, особливо в період декомпенсації кровообігу (J.M. Testani et al. 2015). Наразі, специфічної терапії з доведеним сприятливим впливом на ниркову функцію пацієнтів з ХСН не існує. Пошук відповідних медикаментозних підходів залишається актуальним завданням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася в межах наукової теми відділу серцевої недостатності Державної

Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМ України «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета та завдання дослідження:** удосконалити підхід до ведення пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою нирковою дисфункцією на основі вивчення клініко-прогностичної ролі останньої та можливостей її фармакотерапевтичної корекції у зазначеної категорії пацієнтів.

Завдання дослідження:

1. Здійснити порівняльний аналіз груп гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН із НД та без такої за основними клініко-інструментальними показниками.
2. Оцінити стан ниркової функції у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від клінічних показників, параметрів гемодинаміки та циркулюючих біомаркерів.
3. Визначити предиктори НД у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.
4. З'ясувати прогностичне значення різних параметрів ниркової функції у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.
5. Дослідити клінічну характеристику та виживання госпіталізованих пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від динаміки азотовидільної функції нирок за період подолання клінічної декомпенсації.
6. Оцінити динаміку основних показників функції нирок та ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на фоні 4-х тижневого прийому фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

*Об'єкт дослідження:* стан ниркової функції у пацієнтів з ХСН із зниженою ФВ ЛШ.

*Предмет дослідження:* показники функції нирок, клініко-демографічні, гемодинамічні та лабораторні показники у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

*Методи дослідження:* загальне клінічне обстеження, електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження серця, проба з реактивною гіперемією, стандартні лабораторні (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічні аналізи) тести, визначення циркулюючих біомаркерів (NTproBNP, інтерлейкіну – 6, цитруліну). Визначення показників ниркової функції (ШКФ, азот сечовини, мікроальбумінурія, креатинін у сечі), сучасні статистичні методи обробки інформації.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ продемонстрований зв'язок стану ниркової функції з толерантністю до фізичного навантаження, станом якості життя та окремими циркулюючими біомаркерами системного запалення / оксидантного стресу (інтерлейкін-6, цитрулін) і, водночас, відсутність такого зв'язку між показниками ниркової функції та показниками центральної гемодинаміки (САТ, ЧСС), ступенем дисфункції/ремодування ЛШ та наявністю фібриляції передсердь.

Вперше встановлено, що серед госпіталізованих з приводу декомпенсації пацієнтів з ХСН подальшу меншу тривалість життя демонструють ті, в яких досягнення еуволемічного стану супроводжувалося навіть помірним погіршенням азотовидільної функції нирок.

Вперше продемонстровано, що застосування фіксованої лікарської комбінації мельдоній/гамма-бутиробетайн у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ пов'язане з покращенням азотовидільної функції нирок, зменшенням рівня МАУ та поліпшенням вазодилатуючої функції ендотелію.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначені прогностичні критерії стратифікації ризику смертельного наслідку у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ при їх довготривалому спостереженні, що ґрунтується на оцінці окремих показників ниркової функції, в тому числі, змін останньої на фоні фармакологічного лікування.

Запропоновано новий підхід до фармакологічної корекції ниркової функції у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, яка полягає у застосуванні модулятора ендотеліальної функції, а саме фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном.

Результати дослідження було впроваджено в практику роботи відділення серцевої недостатності та поліклінічного відділу Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кардіологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 4, клініку нефрології Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ», в навчальний процес кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика, Державну установу «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Самостійно визначена актуальність та своєчасність даного дослідження, формулювання мети та завдань дослідження. Дисертантом самостійно проведений аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук та встановлено обсяг дослідження, згідно з яким відібрано тематичних хворих. Автор самостійно проводив відбір, курацію і спостереження за хворими в динаміці, корекцію терапії. Самостійно створені бази даних, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Автор приймав участь у підготовці статей та тез за темою дисертації до друку, підготовці доповідей на конференціях і конгресах. Дисертантом не були використані ідеї і розробки співавторів публікацій. Дисертація виконана особисто автором.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України 2019 р. та представлені на наукових форумах різного рівня, зокрема: VIII Науково-практичній конференції Асоціації фахівців з серцевої недостатності України (Київ, 2018); XVIII-XIX Національні конгреси кардіологів України (Київ, 2017-2018); Конгрес Серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Відень, Австрія, 2018).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, зокрема 7 статей (5 – у журналах, що внесені до переліку наукових фахових видань України, 1 – у закордонному науковому виданні), що входять до наукометричних баз, 4 тези доповідей на наукових форумах.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 175 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 23 таблицями і 21 рисунком. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел в кількості 193, (56 кирилицею та 137 латиницею), додатків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідження включено 134 пацієнта з ХСН II–IV ФК за NYHA з ФВ ЛШ < 40 % на фоні ІХС або дилатаційною кардіоміопатією, що спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ДУ ННЦ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. Період спостереження тривав з 2016 р. по 2018 р.

Серед обстежених хворих домінували чоловіки (84,4 %). Медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 [54; 68] років. В дослідженні переважали хворі з ІХС (76,8 %) та хворі з поєднанням ІХС і ГБ (70,9 %). Документований перенесений ІМ в анамнезі дорівнював 41,0 %, постійна або персистуюча ФП – 49,2 %. Діагностований ЦД мали 28,3 % хворих, анемія спостерігалась у 29,1 % випадків. Медіана давності ХСН становила 24 місяця.

В дослідження не включались хворі з гострими формами ІХС та гострими порушеннями мозкового кровообігу, з ФВ ЛШ  $\geq$  40 %, запальними та рестриктивними ураженнями міокарда, наявністю штучних водіїв ритму, кардіо-ресинхронізуючої терапії, набутими клапанними вадами серця, цукровим діабетом I типу, тяжкою анемією (Hb < 80 г/л), гострими інфекційними захворюваннями, гострими та хронічними захворюваннями сечовивідних шляхів та хронічними органічними ураженнями нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичним синдромом, з ШКФ  $\leq$  30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, онкологічною патологією та незадовільною прихильністю до лікування.

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження, яке включало збір анамнестичних та антропометричних даних, до яких відносили: вік, стать, масу тіла, зріст, площу поверхні тіла, тривалість симптомів СН. Використовувались загальноклінічні та лабораторні показники, що включали загальний та біохімічний аналіз крові, зокрема концентрацію креатиніну визначали стандартним кінетичним методом без депротеїнізації, рівень азоту сечовини проводили ферментативним кінетичним методом. У кожного хворого визначався рівень ШКФ за допомогою формули СКД-ЕРІ. Проводився моніторинг загального аналізу сечі, сечі за Нечипоренко. Визначення МАУ проводилось за допомогою імунологічного (турбодиметричного) методу. Визначення рівнів NTproBNP, інсуліну та інтерлейкіну-6 проводили імуоферментним методом. Рівні цитруліну сироватки крові пацієнтів визначали за допомогою спектрофотометричного методу. Інструментальне обстеження хворих включало стандартну ЕКГ у 12 відведеннях в спокою для оцінки наявності ознак патології (рубцевого кардіосклерозу, гіпертрофії

відділів серця, синусової тахікардії, аритмій та блокад), трансторакальну ехокардіографію з використанням тканинної доплерографії. Із додаткових інструментальних методів дослідження використовували: рентгенографію ОГП, контрастне дослідження коронарного русла за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (у випадках сумніву щодо етіології ХСН), тести з фізичним навантаженням, Холтеровське моніторування ЕКГ (для виявлення суправентрикулярних та шлуночкових ектопій, порушень провідності серця), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (для виявлення супутньої патології). Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії (ПА) проводили у режимі двовимірного ультразвукового сканування на апараті "SIEMENS Sonoline Omnia" (Німеччина) за стандартною методикою. Функціональні можливості пацієнтів досліджувались за допомогою тесту з 6-хвилинною ходою. Оцінка якості життя проводилась за допомогою Міннесотської анкети (MLHFQ). Рівень побутової фізичної активності оцінювали за допомогою опитувальника університету Дюка.

Всі пацієнти приймали рекомендовану стандартну фармакотерапію ХСН відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (Л.Г. Воронков та співавт., 2017).

Статистичне опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць "Excel" та пакету програми "STATISTICA for Windows. Release 6.0". Методи описової статистики використовувались для опису якісних ознак абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіана, верхній та нижній квантиль. Критерій Фішера застосовували для визначення характеру розподілу. Достовірність відмінності показників між групами перевірялась за допомогою критерію Стюдента або непараметричного критерію Манна-Уїтні в залежності від розподілу даних, що підлягали порівнянню. Для аналізу якісних показників було застосовано критерій  $\chi^2$ -Пірсона з побудовою таблиць спряженості. Різниця вважалась достовірною при значенні  $p < 0,05$ . Щільність взаємозв'язку між параметрами оцінювали за допомогою кореляції Спірмена. Для виявлення предикторів НД на першому етапі параметри тестувались за допомогою бінарної логістичної регресії і були розраховані нескориговані співвідношення шансів (odds ratio) та 95 % довірчі інтервали. Незалежні предиктори НД ( $p < 0,05$ ) визначались за допомогою покрокового підходу та багатовимірної логістичної регресії з розрахунком скоригованих співвідношень шансів. Чинники з  $p \geq 0,05$  виключалися з багатовимірних моделей. Оцінка виживання хворих протягом 12, 24, 27,5 місяців проводилась за допомогою телефонного спілкування та пошти. Для подальшого аналізу виживання використовували метод побудови кривих виживаності Каплана-Мейера та застосовували логранговий критерій для їх порівняння.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В ході реалізації першого завдання дослідження, НД, тобто величина ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, була виявлена у 53 (39,5 %) обстежених пацієнтів. Медіана ШКФ в групі з НД дорівнювала 47 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, в групі без НД – 75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У групі пацієнтів з НД достовірно частіше зустрічались жінки, хворі III-IV класу за NYHA. При наявності НД частіше спостерігалися такі супутні стани, як АГ, ІХС та ЦД. Пацієнти з НД

демонстрували нижчий рівень побутової фізичної активності, гірші показники тесту з 6-хвилинною ходьбою, гіршу якість життя, та водночас, характеризувалися достовірно вищими рівнями циркулюючих сечової кислоти ( $p < 0,001$ ), ІЛ-6 ( $p = 0,007$ ) та цитруліну ( $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу відсутність достовірних відмінностей між групами пацієнтів з НД та без неї за показниками гемодинаміки (ЧСС, САТ, ФВ ЛШ, іКДО), ступенем потік-залежної вазодилататорної відповіді, рівнями калію, NTproBNP у плазмі, а також структурою підтримуючої фармакотерапії нейрогуморальними антагоністами та діуретиками). В той же час, у пацієнтів з ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> спостерігали вищі показники азоту сечовини ( $p < 0,001$ ). Цікавим виявився факт відсутності різниці в рівнях добової мікроальбумінурії (МАУ) ( $p = 0,058$ ) в обох групах, а також у величинах співвідношення альбумін/креатинін сечі ( $p = 0,950$ ) та відсутності кореляційного зв'язку між ШКФ та МАУ ( $r = 0,028$ ;  $p = 0,75$ ). Після корегування груп за віком, достовірні відмінності зберігались стосовно балів якості життя (за анкетною MLHFQ), дистанцією 6-хвилинної ходи.

На наступному етапі були проаналізовані взаємовідносини між основними параметрами ниркової функції (ШКФ, рівень азоту сечовини плазми крові, МАУ, співвідношення альбумін/креатинін сечі) та основними характеристиками пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ.

Серед гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ достовірно нижчі величини ШКФ спостерігалися у пацієнтів III-IV класу за NYHA, в жінок, старшого ( $\geq 63$  років) віку та з наявністю таких супутніх станів, як АГ, ЦД, анемія. Величина ШКФ прямо корелювала з рівнями таких циркулюючих біомаркерів, як сечова кислота (обернений  $r = - 0,33$ ;  $p < 0,001$ ), ІЛ-6 (прямий:  $r = 0,24$ ;  $p = 0,007$ ) та цитруліну плазми крові (прямий:  $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ). Рівень МАУ, величина співвідношення альбумін/креатинін сечі та азот сечовини є достовірно вищими у пацієнтів III-IV класу за NYHA, а азот сечовини, окрім цього, в пацієнтів з супутньою АГ та з супутнім ЦД. Всі зазначені показники прямо корелювали з рівнем сечової кислоти, а азот сечовини – з рівнем цитруліну. Як за результатами порівняння клінічних груп, та і за даними кореляційного аналізу не виявлено зв'язку між оцінюваними параметрами ниркової функції та основними показниками гемодинаміки (систолічний АТ, ФВ ЛШ, а також з рівнем NTproBNP у плазмі, що свідчить на користь провідної ролі системних патофізіологічних механізмів у прогресуванні порушення азотовидільної функції нирок при синдромі ХСН.

Наступним етапом роботи став пошук предикторів НД при ХСН та зниженою ФВ ЛШ за допомогою регресійного аналізу. Проаналізовано 39 клініко-лабораторних показників обстежуваних пацієнтів. За допомогою бінарної логістичної регресії встановлено, що ризик НД зростає з віком, зі зростанням класу за NYHA, тривалості ХСН, а також за наявності таких супутніх станів як АГ, ІХС, ЦД, анемія. Наявність НД не була пов'язана з перенесеними ІМ або наявністю ФП, показниками центральної (ЧСС, САТ, ДАТ) гемодинаміки та параметрами структурно-функціонального стану ЛШ (іКДО, ФВ, індекс маси міокарда). Лабораторними предикторами НД виявилися вміст азоту сечовини, рівні сечової



кислоти та цитруліну у плазмі за відсутності впливу на ризик НД таких параметрів, як рівень МАУ, співвідношення альбумін/креатинін плазми, рівні глюкози, інсуліну, ІЛ-6 та NTproBNP у плазмі. За результатами багатовимірного аналізу незалежними предикторами НД виявили себе рівні азоту сечовини (ВШ = 9,89;  $p = 0,001$ ), сечової кислоти (ВШ = 1,01;  $p = 0,023$ ) та цитруліну (ВШ = 1,02;  $p < 0,001$ ).

Для виконання наступного завдання було проаналізовано в порівняльному аспекті довготривале виживання хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від рівня ШКФ, азоту сечовини, співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові, МАУ та величина співвідношення альбумін/креатинін у сечі. Середній термін спостереження склав 13,4 місяці, максимальний – 27,5 місяців. Було з'ясовано, що група з НД мала достовірно вищий ризик смерті порівняно з групою без НД ( $p = 0,0065$ ). Обстежені в обох групах не відрізнялись за ЧСС, САТ, ФВ ЛШ і були співставні за структурою призначеного лікування. Водночас, пацієнти з НД були старші за віком і характеризувалися вищим класом за NYHA. Після корегування груп за віком та класом за NYHA, зазначені відмінності у їх виживанні зберігалися ( $p = 0,014$ ) (рис. 1).

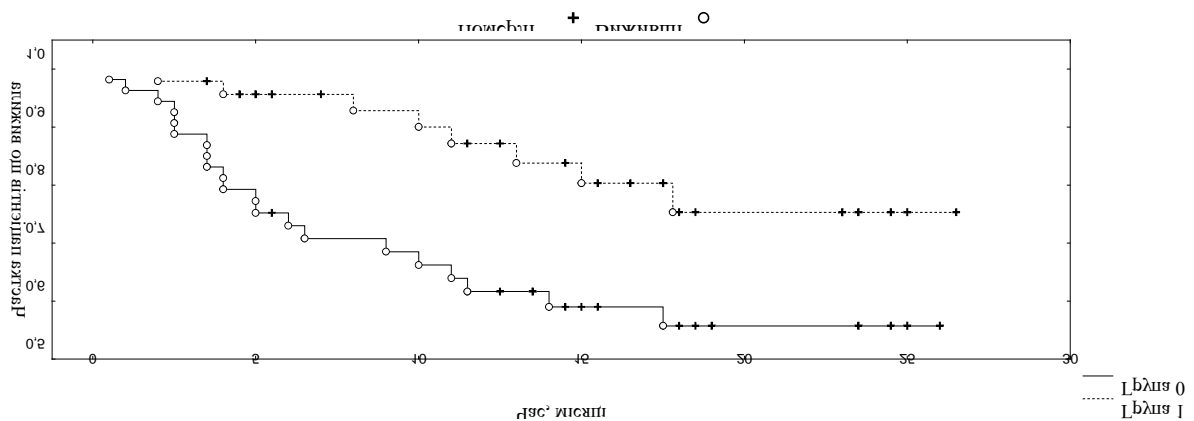


Рис. 1 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від ШКФ, що скореговані за віком і ФК за NYHA,  $n = 99$ ,  $p = 0,014$ : Група 0 – ШКФ  $< 60$  мл /хв/1,73 м<sup>2</sup>; Група 1- ШКФ  $\geq 60$  мл /хв/1,73 м<sup>2</sup>;

Проведений аналіз продемонстрував, що рівень ШКФ має високу інформативність відносно виживання у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

З метою оцінки прогностичної цінності рівня азоту сечовини плазми крові, співвідношення азот сечовини/креатинін плазми, МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі групи пацієнтів були сформовані в залежності від значень медіан вказаних показників. Рівень азоту сечовини плазми крові не продемонстрував інформативності щодо виживання ( $p = 0,176$ ), на відміну від співвідношення азот сечовини/креатинін плазми, причому його зменшення нижче 24,5 було достовірно пов'язане з гіршим виживанням ( $p = 0,009$ ). Незважаючи на значний (94 %) відсоток наявності МАУ у обстежених пацієнтів, цей маркер не виявив прогностичної цінності відповідно прогнозу виживання ( $p = 0,147$ ), але збільшення співвідношення альбумін/креатинін у сечі більше медіани (12,72) характеризувало пацієнтів з гіршим довготривалим прогнозом ( $p = 0,028$ ) (рис. 2).

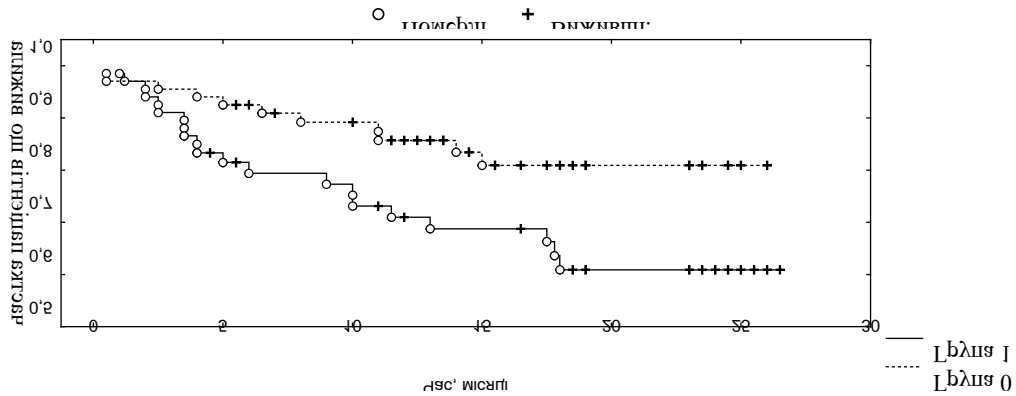


Рис. 2 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня медіани альбуміну/креатинін у сечі,  $n = 128$ ,  $p = 0,028$ : Група 0 – співвідношення альбумін/креатинін сечі  $< 12,72$  мг/ммоль; Група 1 – співвідношення альбумін/креатинін сечі  $> 12,72$  мг/ммоль

В ході реалізації наступного завдання було проведено дослідження пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на етапі клінічної декомпенсації ХСН. Пацієнти були розподілені на дві групи за рівнем приросту креатиніну перед випискою: перша – з погіршенням ниркової функції (ПНФ) за чинним «м'яким» критерієм KDIGO (збільшення рівня креатиніну  $\geq 17,7$  мкмоль/л та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $\geq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>); друга – без ПНФ. У 110 (82 %) пацієнтів не було виявлено ПНФ після подолання клінічної декомпенсації, у 24 (18 %) пацієнтів рівень креатиніну збільшився  $> 17,7$  мкмоль/л або більше, що у всіх пацієнтів відповідало зниженню ШКФ  $\geq 5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. На момент потрапляння в стаціонар зазначені хворі не відрізнялися від пацієнтів без погіршення в подальшому функції нирок за жодним з основних клініко-демографічних показників (вік, частота, супутні АГ, ФП, цукровий діабет та анемія) та інструментально-лабораторними показниками (САТ, ФВ ЛШ, ШКФ, азот сечовини, рівнями NTproBNP та сечової кислоти). На момент виписки у пацієнтів з ПНФ порівняно з пацієнтами без такої, спостерігали достовірно нижчі рівні САТ поряд з достовірно більшою тривалістю періоду подолання декомпенсації (10,5 проти 14,5 діб;  $p = 0,004$ ), достовірно більшими середньодобовими дозами петльового діуретика ( $p < 0,001$ ), а також більшими рівнями азоту сечовини ( $p = 0,001$ ) та сечової кислоти ( $p = 0,037$ ) у крові. Водночас, у порівнянні з пацієнтами без ПНФ, у пацієнтів з ПНФ спостерігали достовірно вищі рівні інтерлейкіну-6 та цитруліну у плазмі (рис. 3).

При аналізі виживання (24 місяці) хворі з декомпенсованою СН, в яких спостерігалось ПНФ, характеризувалися гіршим прогнозом порівняно із пацієнтами без ПНФ ( $p = 0,013$ ) (рис. 4).

На останньому етапі роботи було обстежено 24 пацієнти зі стабільною ХСН (II-III ФК за NYHA) та зниженою ФВ ЛШ (ФВ  $< 40$  %). Середній вік хворих  $60 \pm 1,7$  років. Фіксована комбінація мельдонію з екзогенним гамма-бутиробетайном (ГББ) – модулятора ендотеліальної функції призначалася у дозі 2 таблетки 3 рази на день (кожні 8 годин) протягом 4 тижнів, під час прийому якої кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін.

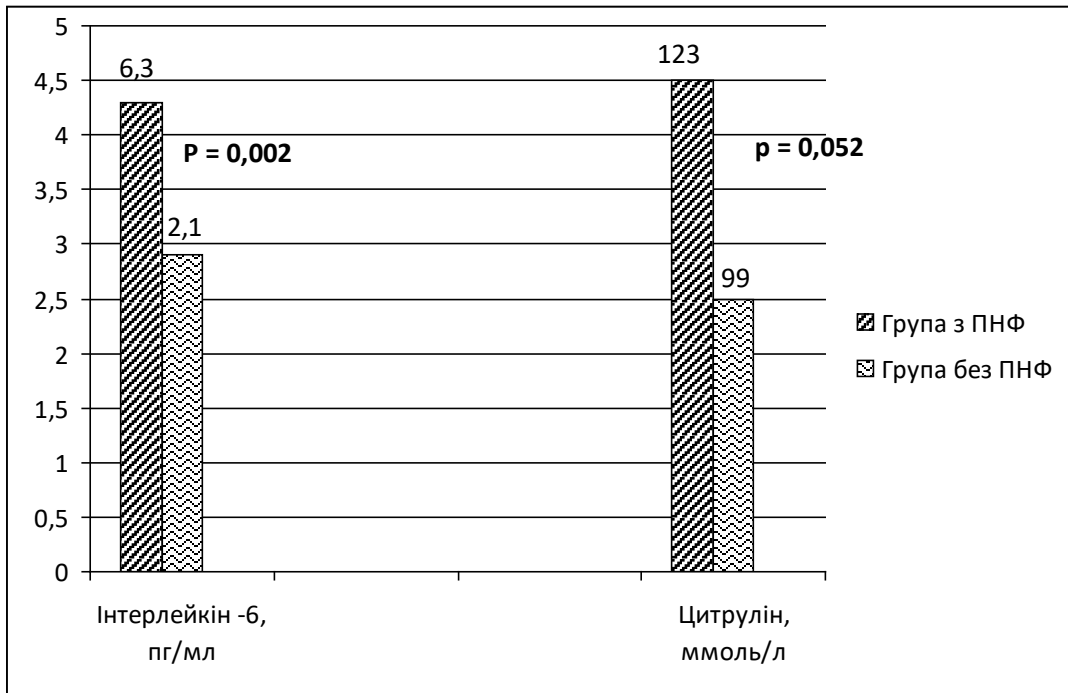


Рис. 3 Рівні інтерлейкіну – 6 та цитруліну у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності ПНФ на фоні активної діуретичної терапії.

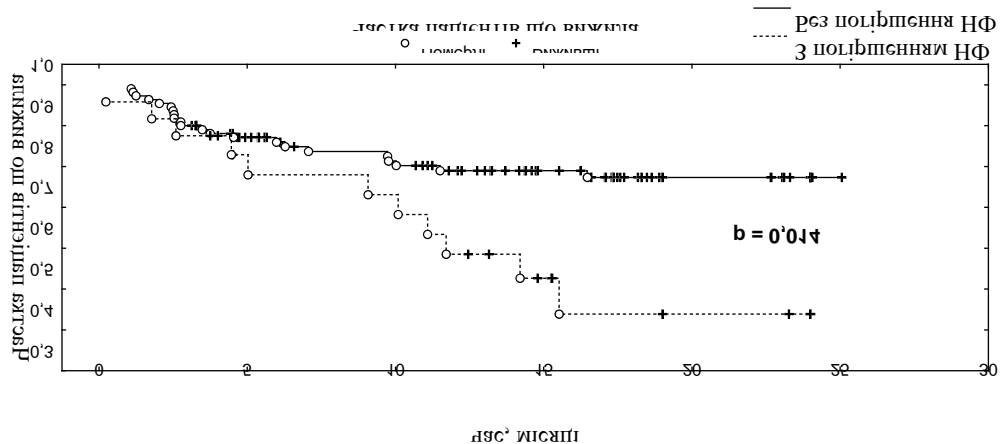


Рис. 4 24-місячне виживання госпіталізованих пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з погіршенням та без погіршення азотовидільної функції за час усунення гіперволемічного стану

Базове обстеження та тест з реактивною гіперемією проводилися напередодні перед призначенням зазначеної фіксованої комбінації мельдонію з екзогенним ГББ та на 28-й день прийому даного препарату. На фоні 4-х тижневого прийому комбінації 360 мг мельдонію та 120 мг ГББ три рази на день спостерігали зниження рівнів креатиніну (з 102,5 мкмоль/л до 93,5 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) та збільшення ШКФ (з 67,5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до 75,5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ). Рівні сечової кислоти плазми крові достовірно не змінилися ( $p = 0,345$ ). Водночас, виявлено достовірне

зменшення рівня добової МАУ (рис. 5). Також спостерігали достовірне зменшення рівнів азоту сечовини (з 2,8 ммоль/л до 2,3 ммоль/л,  $p = 0,001$ ). Наприкінці лікування спостерігалось суттєве статистично достовірне покращення потікзалежної вазодилататорної відповіді (з 5,4 % до 8,6 % ( $p < 0,001$ )). При цьому зазначене лікування достовірно не впливало на величини ЧСС, САТ, ДАТ.

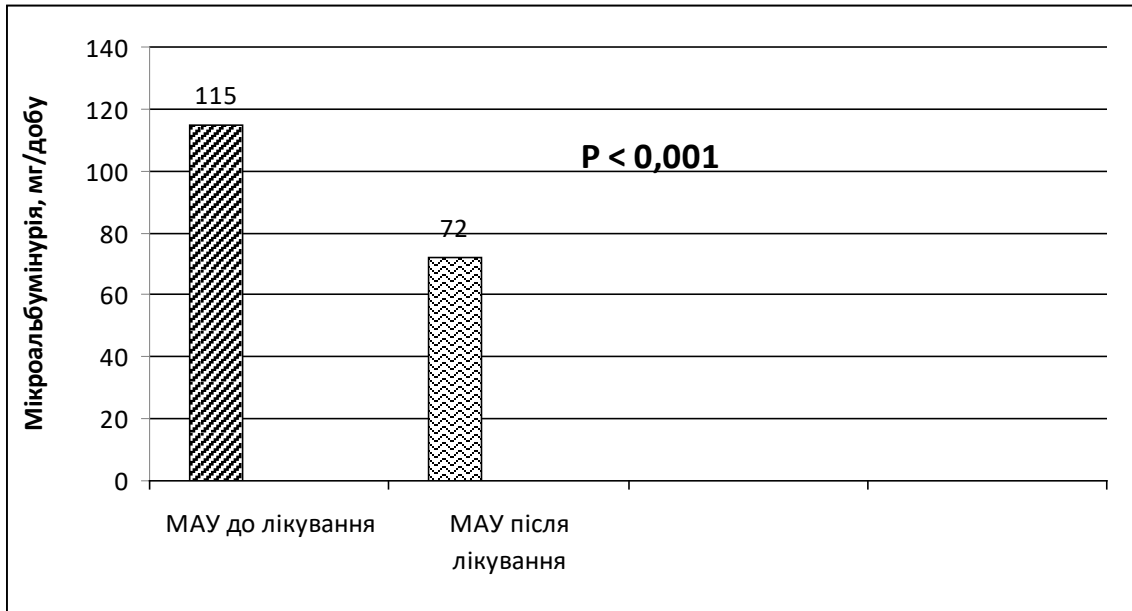


Рис. 5 Динаміка мікроальбумінурії на фоні прийому комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі надано теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання кардіології, а саме вдосконалення практичного підходу щодо ведення пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ із супутньою нирковою дисфункцією шляхом з'ясування предикторів останньої, визначення клініко-прогностичної ролі її окремих показників та встановлення можливості покращення функції нирок у зазначених пацієнтів при застосуванні нового фармакотерапевтичного підходу – комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

1. Серед гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ клінічно значуща НД спостерігається у 39,5 % випадків та характеризується достовірно більшою часткою хворих III-IV ФК за NYHA ( $p = 0,009$ ), більшою частотою АГ, ІХС, та ЦД, гіршими показниками тесту з 6-хвилинною ходьбою, гіршою якістю життя.

2. Між групами пацієнтів з НД та без такої не виявлено статистично значущих відмінностей за частотою ФП, ІМ в анамнезі, ХОЗЛ, анемії, ступенем вираженості дисфункції/ремоделювання ЛШ (ФВ ЛШ, індекс КДО, індекс маси міокарда), показниками системної гемодинаміки (ЧСС, САТ), а також рівнями NTproBNP у плазмі та добової МАУ.

3. За результатами бінарної логістичної регресії предикторами настання НД є вік хворих, тривалість ХСН, ГБ та ІХС, наявність ЦД та анемії. У мультиваріантній моделі незалежними предикторами НД є рівні азоту сечовини (ВШ = 9,89;  $p = 0,001$ ), сечової кислоти та цитруліну у плазмі (ВШ = 1,01;  $p = 0,023$ ; ВШ = 1,02;  $p < 0,001$  відповідно).

4. Пацієнти з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з НД у порівнянні з пацієнтами без такої мають достовірно гірший прогноз виживання впродовж 27,5 місяців спостереження, в тому числі, після вирівнювання груп за віком та класом за NYHA. Достовірно нижчим є виживання в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ із співвідношенням азот сечовини/креатинін є меншим за 24,5, а співвідношення альбумін/креатинін у сечі – більшим за 12,7.

5. Серед госпіталізованих з декомпенсацією кровообігу пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ навіть помірно погіршення функції нирок (зростання креатиніну  $\geq 17,7$  мкмоль/л) на момент досягнення еуволемічного стану спостерігалось у 18 % випадків. Зазначені пацієнти у порівнянні з пацієнтами без ПНФ, не мають статистично достовірних відмінностей за віком, вихідною величиною ШКФ, частотою супутніх АГ, ФП, ЦД, анемією, а також за САТ, ФВ ЛШ, рівнями азоту сечовини, NTproBNP та сечової кислоти.

6. Водночас, пацієнти з ПНФ характеризуються достовірно більшою тривалістю періоду подолання декомпенсації (10,5 проти 14,5 діб;  $p = 0,004$ ), більшою середньодобовою дозою петльового діуретика поряд із більшими рівнями азоту сечовини ( $p = 0,001$ ), сечової кислоти ( $p = 0,037$ ), інтерлейкіну-6 ( $p = 0,002$ ) та цитруліну ( $p = 0,052$ ) у плазмі, а також достовірно нижчою тривалістю (24 міс.) життя порівняно з пацієнтами без ПНФ.

7. Прийом, на додаток до стандартної терапії, гемодинамічно стабільними пацієнтами з ХСН та зниженою ФВ ЛШ фіксованої комбінації мельдонію (360 мг) з гамма-бутиробетаїном (120 мг) три рази на добу впродовж 4-х тижнів асоціюється з достовірним зниженням рівнів креатиніну та азоту сечовини плазми, зростанням ШКФ та зменшенням рівня МАУ (з 115 мг/добу до 72 мг/добу,  $p < 0,01$ ). Даний ефект супроводжується покращенням ендотелій залежної вазодилататорної відповіді ( $Me \Delta d$  після лікування 8,6 % проти 5,4 % до лікування ( $p < 0,001$ ) за відсутності статистично достовірної динаміки САТ та ЧСС.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Гемодинамічно стабільним пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ показаний обов'язковий розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, результати якого можуть бути використані з метою стратифікації ризику настання смертельного наслідку при тривалому спостереженні незалежно від їх віку та класу за NYHA.

2. У госпіталізованих пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ зростання рівня креатиніну  $\geq 17,7$  мкмоль/л за період усунення гіперволемічного стану достовірно знижує ймовірність їх виживання впродовж наступних 12-24 місяців, що має враховуватися при їх диспансерному спостереженні.

3. У стабільних пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що отримують рекомендовану стандартну фармакотерапію, доцільне додаткове призначення

модулятора ендотеліальної функції – фіксованої лікарської комбінації мельдонію (360 мг) з гамма-бутеробетаїном (120 мг) 3 рази на добу з метою покращення азотовидільної функції нирок та зниження рівня МАУ.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Мхітарян ЛС, Гавриленко ТІ, Пономарьова ГВ. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності ниркової дисфункції. *Укр. медичний часопис*. 2018;4 (126):34-37. (Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, підбір тематичних хворих їх клінічне обстеження та спостереження, створення бази даних, статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

2. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ. Стан ниркової функції у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від клінічних показників та параметрів гемодинаміки. *Український кардіологічний журнал*. 2018; 5: 22-28. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні хворі, проведено їх клінічне обстеження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

3. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС, Пономарьова ГВ. Предиктори ниркової дисфункції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Серце і судини*. 2018; 3: 36-40. (Здобувачем відібрані тематичні хворі, проведено їх клінічне обстеження та тривале спостереження, збір та статистична обробка матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

4. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Мхітарян ЛС, Гавриленко ТІ. Клінічна характеристика та виживаність госпіталізованих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від динаміки азотовидільної функції нирок за період подолання клінічної декомпенсації. *Серце і судини*. 2018; 4: 27-32. (Здобувач провела обстеження хворих, здійснила статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

5. Дудник ГЄ, Солонович АС, Ляшенко АВ. Корекція дисфункції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 2018; 6: 95-100. (Здобувач відбирала тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

6. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Солонович АС, Ляшенко АВ. Динаміка ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді та показників функції нирок у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутеробетаїном. *Ліки України*. 2018; 5-6: 24-28.

(Здобувач відбирала тематичних хворих, проводила їх обстеження та спостереження, провела статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

7. Dudnik A, Liashenko A, Voronkov L. Prognostic value of kidney function parameters in patients with chronic heart failure and left ventricular reduced ejection fraction. *Eureka: Health Science*. 2018; 4: 22-29. (Здобувач відбирала тематичних хворих, проводила проспективне спостереження і статистичну обробку матеріалу, написання статті та підготовка її до друку).

8. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарянь ЛС, Пономарьова ГВ. Порівняльна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від стану ниркової функції. *Український кардіологічний журнал*. 2017; (Додаток 1, Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України; 2017; Верес. 20-22; Київ):75-76. (Здобувач відбирала тематичних хворих, провела статистичну обробку матеріалу, написання тези та підготовка її до друку).

9. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Мхітарянь ЛС, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Пономарьова ГВ. Порівняльна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та показники їх клінічного прогнозу залежно від стану ниркової функції. *Український кардіологічний журнал*. 2018; (Додаток 1, Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):160-161. (Здобувач відбирала тематичних хворих, провела статистичну обробку матеріалу, написання тези та підготовка її до друку).

10. Дудник ГЄ, Мхітарянь ЛС, Гавриленко ТІ. Предиктори ниркової дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 2018; (Додаток 1, Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):162-163. (Здобувач відбирала тематичних хворих, провела статистичну обробку матеріалу, написання тези та підготовка її до друку).

11. Liashenko AV, Dudnik AE, Gavrilenco TI, Ponomareva GV, Voroncov LG. Renal dysfunction versus preserved renal function in chronic systolic heart failure: which patients? *Europ. J. Heart Failure*. 2018; 20 (Suppl. S1, P1121):281-282. (Здобувач відбирала тематичних хворих, провела статистичну обробку матеріалу, написання тези та підготовка її до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Дудник Г.Є. Предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції при хронічній серцевій недостатності.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дослідження присвячене удосконаленню підходу ведення пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою НД на основі вивчення клініко-прогностичної ролі останньої та можливостей її фармакотерапевтичної корекції у зазначеної категорії пацієнтів.

У роботі вперше представлено клінічну характеристику та виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з погіршенням ниркової функції за час подолання клінічної декомпенсації.

В науковій роботі були використані загально-клінічні, інструментальні та лабораторні (визначення ШКФ, рівнів азоту сечовини, NTproBNP, цитруліну, інтерлейкіну-6, добової МАУ) методи.

**Ключові слова:** серцева недостатність, ниркова дисфункція, швидкість клубочкової фільтрації, погіршення ниркової функції, предиктори, виживаність.

## АННОТАЦИЯ

**Дудник А. Е. Предикторы и клинико-прогностическое значение состояния почек при хронической сердечной недостаточности.** – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Исследование посвящено усовершенствованию подхода в ведении пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и сопутствующей ПД на основе изучения клинико-прогностической роли последней и возможностей ее фармакотерапевтической коррекции в указанной категории пациентов.

В работе впервые представлена клиническая характеристика и выживаемость пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ в зависимости от ухудшения функции почек в период преодоления клинической декомпенсации.

В научной работе были использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные (определение СКФ, уровней азота мочевины, NTproBNP, цитруллина, интерлейкина-6, суточной МАУ) методы.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, почечная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации, ухудшение функции почек, предикторы, выживаемость.

## SUMMARY

**Dudnik G.E. Predictors and clinical and prognostic value of renal function in chronic heart failure.** – Qualification scientific work on rights of manuskript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – Cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, 2019.



The dissertation is devoted to improvement of the approach of patients with CHF with reduced LV and associated RD on the basis of studying the clinical and predictive role of the latter and the possibilities of its pharmacotherapeutic correction in this category of patients.

To achieve this goal, 134 patients with CHF II-IV NYHA class with reduced LVEF (< 40 %) were included in the study. Patients received standard pharmacotherapy of CHF in accordance with the recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.

Renal dysfunction (RD) (GFR <60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>) in patients with CHF with reduced left ventricular ejection fraction was observed in 39.5 % of cases.

In the group of patients with RD, women, patients with III -IV NYHA class were more likely to be present, and were more likely to have concomitant conditions such as hypertension, coronary artery disease, and diabetes. Patients with RD showed the worst six-minute test, poorer quality of life, and, at the same time, characterized by higher levels of circulating uric acid, IL-6, and citrulline.

Between the groups of patients with and without RD, there were no significant differences in hemodynamics (heart rate, blood pressure, LV EF, index EDV), the degree of endothelial-dependent vasodilator response, potassium levels, NTproBNP in plasma, and the structure of pharmacotherapy.

According to the results of multivariate analysis, the independent predictors of RD were found the levels of blood urea nitrogen, uric acid and citrulline.

In the analysis of long-term survival, it was found that patients with RD with CHF and reduced LV EF have a significantly worse survival outcomes for 27.5 months, regardless of age, severity of patients and hemodynamic parameters such as heart rate, blood pressure and LV EF. Survival of patients with CHF and reduced LV EF with a blood urea nitrogen/creatinine ratio < 24.5 and with an albumin/creatinine ratio  $\geq$  12.72 is significantly worse than in patients with CHF and reduced LV EF with opposite ratios.

At the next stage of the work, 134 patients hospitalized in the department of Heart Failure for decompensation were divided into two groups based on the increase in creatinine ( $\geq$  17.7  $\mu$ mol /l), the first – with worsening renal function, the second – without WRF. In 110 (82 %) patients, WRF was not detected after overcoming clinical decompensation; in 24 (18 %) patients, creatinine increased by 17.7  $\mu$ mol / l or higher, corresponding to a decrease in GFR  $\geq$  5 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>).

We did not find a significant difference between the groups according to the main hemodynamic and laboratory indices. After reaching the stable state, lower levels of systolic blood pressure, higher levels of blood urea nitrogen and uric acid were observed in patients with WRF, higher levels of interleukin-6 and citrulline were observed too. In these patients, more days were needed to overcome decompensation, almost twice as much of the course dose of loop diuretics and higher average daily dose of loop and potassium – sparing diuretics. A tendency towards worse survival of patients with WRF (p = 0.071) was detected for 12 months. Observation, which became statistically significant at the 24-month period (p = 0.013).

The final stage of the work was the study and evaluation of the dynamics of the kidney function and the endothelium-dependent vasodilatory response in patients with

CHF in the background of treatment with a fixed combination of meldonium and gamma-butyrobatein. After 4 weeks of treatment there was found an improvement in renal function as a statistically significant reduction in creatinine levels, elevation of GFR, decreased levels of blood urea nitrogen and daily microalbuminuria (MAU).

The scientific novelty of our study is that patients with CHF and reduced LV EF demonstrated a relationship between renal function and quality of life and circulating biomarkers of low intensity systemic inflammation / oxidative stress (interleukin-6, citrulline).

It has also been established that the prognostic value of GFR, as a measure of long-term survival in patients with CHF, is not NYHA-grade and age-dependent. For the first time, it was found that among those hospitalized for decompensation of patients with CHF, the worse long-term survival is demonstrated by those in which the achievement of the stable state was accompanied by even moderate worsening of the renal function.

It was first demonstrated in patients with CHF and reduced LV EF that the use of the medication combination meldonium / gamma-butyrobatein is associated with improved renal function and reduced MAU.

**Key words:** heart failure, renal dysfunction, glomerular filtration rate, worsening renal function, predictors, long-term survival.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

іКДО	– індекс кінцево-діастолічного об'єму
АГ	– артеріальна гіпертензія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ІЛ 6	– інтерлейкін 6
ІМ	– інфаркт міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
НД	– ниркова дисфункція
ПЗВД	– потік-залежна вазодилатація плечової артерії
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
MLHFQ	–Міннесотський опитувальник якості життя при серцевій недостатності
NTproBNP	– N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду
NYHA	– класифікація ФК за New York Heart Association
RD	– Renal dysfunction

---

Підписано до друку 14.05.2019 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 48.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)