

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДУДНИК ГАННА ЄВГЕНІЇВНА

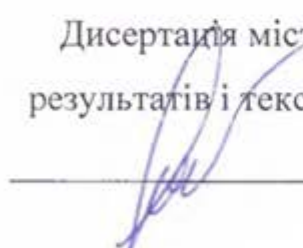
УДК 616.12-008.46-036.12-037+616.61

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРЕДИКТОРИ ТА КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ
НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ 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


Г.Є. Дудник

Науковий керівник Воронков Леонід Георгійович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2019

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». Виконана на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 134 пацієнта з ХСН II-IV ФК за NYHA та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $< 40\%$ на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) (77%) або дилатаційною кардіоміопатією (23%), медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 (54; 68) років, серед обстежених було 113 (83%) чоловіків та 21 (15%) жінок.

В дослідженні переважали хворі з ІХС (77%) та хворі з поєднанням ІХС і гіпертонічної хвороби (ГБ) (70%). Відсоток пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі дорівнював 41%, із супутньою фібриляцією передсердь (ФП) – 49%, 28% хворих мали таку коморбідну патологію, як цукровий діабет (ЦД), у 29% була виявлена анемія. Ниркова дисфункція (НД) (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) була виявлена у 39,5% пацієнтів. Медіана давності ХСН становила 24 місяця. Термін спостереження за хворими дорівнював 27,5 місяці.

Пацієнти були включені в дослідження в еуволемічному стані після етапу лікування в стаціонарі протягом 10-20 днів, що було спрямоване на подолання декомпенсації кровообігу і отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності.

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць “Excel” та пакету програми “STATISTICA for Windows. Release 6.0”.

НД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ спостерігалася у 39,5% випадків. Медіана ШКФ в групі з НД дорівнювала 47 мл/хв./1,73 м², в групі

без НД – 75 мл/хв./1,73 м². У групі пацієнтів з НД достовірно частіше зустрічалися жінки, хворі III-IV класу за NYHA та частіше спостерігалися такі супутні стани, як АГ, ІХС та ЦД. Обидві групи були співставні і не мали статистично значущих відмінностей за частотою перенесеного ІМ, ФП, ХОЗЛ та анемії. Пацієнти з НД демонстрували нижчий рівень побутової фізичної активності, гірші показники тесту з 6-хвилинною ходьбою, гіршу якість життя, та водночас, характеризувалися вищими рівнями циркулюючих сечової кислоти, ІЛ-6 та цитруліну.

Між групами пацієнтів з НД та без неї не виявлено достовірних відмінностей за показниками гемодинамики (ЧСС, САТ, ФВ ЛШ, індекс КДО), ступенем ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді, рівнями калію, NTproBNP у плазмі, а також структурою підтримуючої фармакотерапії нейрогуморальними антагоністами та діуретиками. Цікавим виявився факт відсутності значущої різниці в рівнях добової мікроальбумінурії (МАУ) при її наявності в 94% хворих, що були досліджені, а також у величинах співвідношення альбумін/креатинін у сечі. В той же час, у пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м² спостерігали очікувано достовірно вищі показники креатиніну плазми крові, а також азоту сечовини.

При аналізі даних для виявлення предикторів було з'ясовано, що ризик НД зростає з віком, зі зростанням класу за NYHA, тривалістю ХСН, а також за наявності таких супутніх станів як АГ, ІХС, ЦД, анемія. Наявність НД не сполучена з перенесеними ІМ або наявністю ФП, показниками центральної (ЧСС, САТ, ДАТ) гемодинаміки та параметрами структурно-функціонального стану ЛШ (індекс КДО, ФВ, індекс маси міокарда). Лабораторними предикторами НД є вміст азоту сечовини, рівні сечової кислоти та цитруліну у плазмі за відсутності впливу на ризик НД таких параметрів як рівень МАУ, співвідношення альбумін/креатинін у сечі, рівні глюкози, інсуліну, інтерлейкіну-6 та NTproBNP у плазмі. За результатами багатовимірного аналізу незалежними предикторами НД виявили себе рівні азоту сечовини, сечової кислоти та цитруліну.

При аналізі виживання було встановлено що, пацієнти з НД з ХСН та зниженою ФВ ЛШ мають достовірно гірший прогноз виживання впродовж 27,5 місяців, незалежно від віку, тяжкості стану пацієнтів і таких гемодинамічних показників як ЧСС, САТ, ФВ ЛШ. Рівні азоту сечовини плазми крові і добової МАУ не виявили достовірної прогностичної цінності по відношенню до виживання у обстежених пацієнтів. Виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ зі співвідношенням азот сечовини/креатинін плазми $< 24,5$ і з співвідношенням альбумін/креатинін у сечі $\geq 12,72$ достовірно гірше ніж у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, які мають протилежні результати співвідношень.

На передостанньому етапі роботи 134 пацієнта, що були госпіталізовані у відділ серцевої недостатності з приводу декомпенсації кровообігу, були розподілені на дві групи за рівнем приросту креатиніну ($\geq 17,7$ мкмоль/л) перед випискою: перша – з погіршенням ниркової функції, друга – без ПНФ. У 110 (82%) пацієнтів не було виявлено ПНФ після подолання клінічної декомпенсації, у 24 (18%) пацієнтів рівень креатиніну збільшився на $17,7$ мкмоль/л або більше, що відповідало зниженню ШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м². Пацієнти обох груп не відрізнялися при поступленні за віком, частотою такої коморбідної патології, як ІХС, АГ, наявність ФП, ЦД та анемія. Нами не було виявлено достовірної відмінності між групами за основними гемодинамічними показниками (САТ та ФВ ЛШ). Також, вищезазначені групи були співставні за рівнями калію плазми крові, ШКФ, азоту сечовини, сечової кислоти, NTproBNP плазми крові. Після досягнення еуволемічного стану у пацієнтів з ПНФ спостерігалися менші рівні САТ, вищі рівні азоту сечовини та сечової кислоти, виявлені вищі рівні інтерлейкіну-6 та цитруліну. У зазначених пацієнтів для подолання декомпенсації знадобилась більша кількість діб, майже вдвічі більші курсові та вищі середньодобові дози петльового та калійсберігаючого діуретиків. Виявлена тенденція до гіршого виживання пацієнтів з ПНФ ($p = 0,071$) впродовж 12 міс.

спостереження, яка набула статистичної значущості на етапі 24 міс. ($p = 0,013$).

Останнім етапом роботи стало вивчення й оцінка динаміки ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді та показників функції нирок у пацієнтів з ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з ГББ. Наприкінці 4-х тижневого лікування спостерігалось істотне статистично достовірне покращення вазодилаторної функції ендотелію ($p < 0,001$). У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ зазначене лікування супроводжується покращенням показників ниркової функції у вигляді статистично достовірного зниження рівня креатиніну крові, зростання ШКФ, зменшення рівнів азоту сечовини та добової мікроальбумінурії.

Наукова новизна нашого дослідження полягає в тому, що у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ продемонстрований зв'язок стану ниркової функції з показниками переносимості фізичного навантаження, рівнем якості життя та окремими циркулюючими біомаркерами низькоінтенсивного 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/ремоделювання ЛШ та наявністю фібриляції передсердь. Також, встановлено, що прогностичне значення ШКФ, як показника виживання пацієнтів з ХСН є не залежним від класу за NYHA та віку пацієнтів, продемонстрована відповідна прогностична роль співвідношення альбумін/креатинін у сечі для даної категорії хворих. Вперше встановлено, що серед госпіталізованих з приводу декомпенсації пацієнтів з ХСН наступне гірше виживання демонструють ті, в яких досягнення еуволемічного стану супроводжувалось навіть помірним погіршенням азотовидільної функції нирок.

Вперше продемонстровано в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що застосування лікарської комбінації мельдоній/гамма-бутиробетайн сполучене із покращенням азотовидільної функції нирок та зменшення рівня МАУ.

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає у визначенні прогностичних критеріїв стратифікації ризику смертельного наслідку пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ при їх довготривалому спостереженні, що ґрунтується на оцінці їх ниркової функції, в тому числі її змін на фоні фармакологічного лікування. Запропоновано новий підхід до фармакологічної корекції ниркової дисфункції у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, яка полягає у застосуванні модулятора ендотеліальної функції, а саме фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

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

SUMMARY

G.E. Dudnik Predictors and clinical and prognostic value of renal function in chronic heart failure. Qualifying scientific work on rights of a manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 "Cardiology". Dissertation was made on the basis of the National Scientific Center "M.D. Strazhesko of NAMS of Ukraine", Kyiv, 2019.

To achieve this goal, 134 patients with CHF II-IV NYHA class with LV EF < 40% on the background of coronary artery disease (CAD) (77%) or cardiomyopathy (23%) were examined, median age of patients was 59.5 (54; 68) year. There were 113 (83%) men and 21 (15%) women.

The study was dominated by patients with CAD (77%) and patients with a combination of CAD and arterial hypertension (70%). The percentage of patients with a history of myocardial infarction was 41%, with concomitant atrial fibrillation – 49%, 28% of patients had a comorbidity such as diabetes mellitus, 29% had anemia.

Patients were included in the study in stable state after the treatment stage in the hospital for 10-20 days, which was aimed at overcoming decompensation and 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.

The study data was processed using the STATISTICA for Windows program package. Release 6.0.

Renal dysfunction (RD) ($\text{GFR} < 60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$) 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, CAD, and diabetes. Patients with RD showed lower levels of physical activity, 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 supportive pharmacotherapy with neurohumoral antagonists and diuretics. There were no statistically significant differences between the levels of microalbuminuria and the albumin / creatinine ratio in urine in the clinical groups.

In the analysis of data for the detection of predictors, it was determined that the risk of RD increases with age, with the growth of the NYHA class, the duration of CHF, and also in the presence of such concomitant states as hypertension, CAD, diabetes, anemia. The presence of RD is not associated with transmitted myocardial infarction or the presence of AF, central (heart rate, blood pressure) hemodynamics and parameters of structural and functional status of LV (ejection fraction, index EDV, myocardial mass index).

Laboratory predictors of RD are the level of blood urea nitrogen, levels of uric acid and citrulline in plasma in the absence of exposure to the risk of RD such parameters as the level of MAU, the albumin / creatinine ratio, levels of glucose, insulin, interleukin-6 and NTproBNP in plasma. According to the results of

multivariate analysis, the independent predictors of RD 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. Blood urea nitrogen levels and daily MAU did not show a reliable prognostic value in relation to long-term survival in the examined patients. Survival of patients with CHF and reduced LV EF with a blood urea nitrogen/creatinine ratio < 24.5 and with an albumin/creatinine ratio ≥ 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 ($\geq 17.7 \mu\text{mol / l}$), 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 $17.7 \mu\text{mol / l}$ or higher, corresponding to a decrease in $\text{GFR} \geq 5 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$). Patients in both groups did not differ in their age, frequency of comorbidity such as coronary artery disease, hypertension, AF, diabetes and anemia. We did not find a significant difference between the groups according to the main hemodynamic indices (blood pressure and LV EF). Also, the above groups were comparable to the levels of potassium plasma, GFR, blood urea nitrogen, uric acid, NTproBNP.

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 endothelium-dependent vasodilatory response and the kidney function in patients with CHF in the background of treatment with a fixed combination of meldonium and gamma-butyrobatein. At 4 weeks of treatment, there was a significant statistically significant improvement in vasodilator function of the endothelium ($p < 0.001$).

In patients with CHF and reduced LV EF, this treatment is accompanied by 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.

The scientific novelty of our study is that patients with CHF and reduced LV EF demonstrated a relationship between renal function and physical activity of patients, quality of life and circulating biomarkers of low intensity systemic inflammation / oxidative stress (interleukin-6, citrulline) and, at the same time, the absence of such a connection between the parameters of renal function and the indicators of central hemodynamics (blood pressure, heart rate), the degree of LV dysfunction / remodeling and the presence of atrial fibrillation.

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, an appropriate predictive role of albumin/creatinine ratio for this category of patients has been demonstrated. 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.

The significance of the results of the study for clinical practice is to determine the prognostic criteria for stratification of the risk of mortality in patients with CHF and reduced LV EF with their long-term follow-up, based on the evaluation of their renal function, including its changes on the background of pharmacological treatment.

A new approach to pharmacological correction of renal dysfunction in patients with CHF and reduced LV EF, which consists in the use of an endothelial function modulator, namely a fixed combination of meltedonsum and gamma-butyrobatein, is proposed.

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

Список опублікованих праць, опублікованих 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.

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.

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.

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.

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.

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-бутеробетайном. *Ліки України*. 2018; 5-6: 24-28.

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.

8. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян 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.

9. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Мхітарян 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.

10. Дудник ГЄ, Мхітарян 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.

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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	23
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ И МЕТОДИ.....	45
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів.....	45
2.2 Методи обстеження пацієнтів.....	50
2.2.1 Лабораторні методи обстеження.....	50
2.2.2 Інструментальні методи обстеження.....	53
2.2.3 Методи обчислення та аналізу даних.....	65
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГРУП ГЕМОДИНАМІЧНО СТАБІЛЬНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХСН ІЗ НД ТА БЕЗ ТАКОВОЇ ЗА ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ОЦІНКА СТАНУ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ.....	68
3.1 Порівняльний аналіз груп гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН із НД та без такої за основними клініко-інструментальними показниками.....	68
3.2 Стан ниркової функції у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від клінічних показників та параметрів гемодинаміки.....	76
РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ НД ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ.....	86
4.1 Предиктори НД у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.....	86
4.2 Прогностичне значення показників функції нирок у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.....	91
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИЖИВАННЯ ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ В	

ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДИНАМІКИ АЗОТОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА ПЕРІОД УСУНЕННЯ ГІПЕРВОЛЕМІЧНОГО СТАНУ	99
РОЗДІЛ 6. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАТОРНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ МЕЛЬДОНІЮ З ГАММА-БУТЕРОБЕТАЇНОМ.....	107
РОЗДІЛ 7. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
8. ВИСНОВКИ.....	141
9. ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	143
10.СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	144
10. ДОДАТКИ.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АТ-II – ангіотензин II

БАБ – бета-адреноблокатор

НД – ниркова дисфункція

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

ІКСО – індекс кінцево-систолічного об'єму

ІММ – індекс маси міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММ – маса міокарда

МШП – міжшлуночкова перетинка

ПНФ – погіршення ниркової функції

ПШ – правий шлуночок

РААС – ренін-ангіотензін-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СК – сечова кислота

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХС - холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

НУНА – Нью-Йоркська Асоціація серця

ВШ – відношення шансів

ВСТУП

Актуальність теми. На хронічну серцеву недостатність (ХСН) у світі страждають щонайменше 26 мільйонів людей [1,2]. 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 [3]. За даними ESCHF-LT реєстру, що охопив 12440 пацієнтів з ХСН з 21 країни Європи річна смертність дорівнює 6,4% [4].

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% [5,6]. За результатами Українського зрізу даних по ХСН-UNIVERS (2011 р.) НД перебуває на 3-му місці серед супутніх станів при даному синдромі [7]. 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 [8]. 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 [9]. 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 привертає феномен погіршення ниркової функції (ПНФ), зокрема, впродовж госпітального періоду лікування декомпенсації кровообігу [10, 11]. 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 [12]. 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 зазначеній 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 вазодилаторної відповіді у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на фоні 4-х тижневого прийому фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетайном.

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/ремоделювання 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-бутиробетаїн 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-бутиробетаїном.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Серцева недостатність це клінічний синдром, при якому серце внаслідок порушення насосної функції не може забезпечити потреби організму в кисні і поживних речовинах [13], типовими рисами якого є зниження толерантності до фізичного навантаження, затримка в організмі рідини, прогресуючий характер та обмеження тривалості життя. Хронічна серцева недостатність (ХСН) – лишається актуальною клінічною проблемою, оскільки характеризується високою розповсюдженістю, прогресуючим перебігом, незадовільною якістю життя та несприятливим прогнозом. За даними літератури у світі 26 мільйонів людей страждають від даної патології [1, 2, 14]. Поширеність ХСН коливається від 1,5 до 5,5% та зростає пропорційно віку, а в осіб віком понад 70 сягає 10-15%. В Україні середній вік хворих, яким встановлюється діагноз ХСН є близько 60 років [15]. 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 засновані на даних доказової медицини, прогноз даної патології є несприятливим. Приблизно половина пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН помирають протягом 4 років, а серед хворих з тяжкою ХСН смертність впродовж року дорівнює 50% [3]. За даними ESC - HF- LT реєстру, що включив 12440 пацієнтів з ХСН із 12 країн Європи річна смертність дорівнювала 6,4% [4]. Лікування пацієнтів з ХСН потребує значних коштів і дорівнює 1-2% від загальних витрат на охорону здоров'я у розвинутих країнах. Більша частина цих коштів припадає на стаціонарне лікування пацієнтів, що пов'язано з декомпенсації кровообігу [16]. В Україні з приводу декомпенсації СН щорічно госпіталізується 400 тисяч пацієнтів за розрахунками першого українського національного зрізу даних по ХСН – UNIVERS (2011 р.) [7].

Основна термінологія, що використовується для опису СН, ґрунтується на величині фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Згідно з чинними (2017) рекомендаціями Асоціації кардіологів України виділяють СН зі збереженою ФВ ЛШ ($\geq 40\%$) та СН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$) [17]. У рекомендаціях (2016 р.) Європейського кардіологічного товариства виділяють проміжну категорію хворих з СН та помірним зниженням ФВ ЛШ (40-49%) [18]. Утім, лікувальні стандарти розроблені лише для категорії пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Для опису тяжкості СН використовують критерії Нью-Йоркської асоціації серця – функціональний клас (ФК) за NYHA, що ґрунтується на непереносимості навантажень. ФК є динамічною характеристикою і на фоні лікування СН може змінюватись. Виділяють 4 стадії СН (I, IIА, IIБ, III), які відображають етап клінічної еволюції зазначеного синдрому. Хворі з СН, що триває певний час, мають хронічну СН. Якщо симптоми ХСН не змінюються впродовж 1 місяця, вона є стабільною. У разі наростання ознак застою, погіршення симптомів СН пацієнти вважаються «декомпенсованими» [17].

Єдиної загальної класифікації причин СН не існує. Пацієнти можуть мати одну або декілька різних, як серцево-судинних, так і екстракардіальних причин, що призводять до виникнення СН. За даними Фремінгемського дослідження гіпертонічна хвороба в чистому вигляді чи в поєднанні з ішемічною хворобою серця складає 70% всіх причин ХСН [19]. В той же час за даними досліджень SOLVD та DIG найбільш поширеною причиною систолічної дисфункції лівого шлуночка та ХСН є ішемічна хвороба серця. На долю ІХС припадає 41% всіх випадків декомпенсації ХСН, на долю кардіоміопатій – 37%, на вади серця – 9%, а на гіпертонію – 6% [20, 21]. Дані національного «зрізу» щодо ХСН підтвердили важливу роль ІХС (68% хворих мали стенокардію, 72% мали інфаркт) та АГ (85%) як етіологічних чинників ХСН у нашій країні [7]. Перенесений інфаркт міокарда є найбільш потужним незалежним фактором ризику розвитку СН. Вагомим фактором ризику є також цукровий діабет. Серед інших причин розвитку ХСН

провідними є дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) і клапанні вади серця, а також може бути наслідком вичерпання компенсаторних можливостей міокарда при тривалому перенавантаженні тиском чи об'ємом (кінцева клінічна фаза гіпертензивного серця, аортальних вад, недостатності мітрального клапана). На інші причини припадає, в цілому, не більше 5% випадків.

Порушення насосної функції серця спричиняє типові для ХСН патологічні зміни самого серця та інших органів і систем (периферичних судин, скелетних м'язів, нирок, печінки, легень) і запускає каскад реакцій активації нейрогуморальних систем організму. При порушенні метаболізму міокарда розвивається складний комплекс змін біології кардіоміоцитів (зменшується активність Ca^{2+} залежної АТФ-ази міозину, що зменшує утилізацію енергії, порушення функції саркоплазматичного ретикулуму) прискорюється їх загибель (некроз, апоптоз, аутофагія), відбуваються патологічні зміни в інтерстиції міокарду (порушення функції кардіальних фібробластів, порушення синтезу та метаболізму колагенового матриксу міокарду). До цього додається значне зростання використання аденозинтрифосфату (АТФ) та зниження його внутріклітинного синтезу, що призводить до виникнення та прогресування енергодефіциту. Це обумовлює зміни геометрії ЛШ та зниження ефективності його скорочення. Патологічні зміни серця об'єднують поняттям ремоделювання. Ознаками ремоделювання є гіпертрофія (в тому числі за рахунок фіброзу), дилатація, сферизація, асинхронія скорочення шлуночків серця. Ремодулювання ЛШ є чинником прогресування СН та підвищення ризику життєво небезпечних шлуночкових аритмій [22, 23].

Падіння насосної функції серця викликає зниження аферентної імпульсації від аорти, що призводить до підвищення симпатичного тону, відбувається активація симпато-адреналової (САС) через гіперпродукцію катехоламінів, головним чином, через норадреналін. Цей гормон збільшує частоту і силу серцевих скорочень (позитивний хронотропний і інотропний

ефекти), та підвищує тонус вен, що є компенсаторними механізмами. Стимуляція норадреналіном альфа-1-адренорецепторів викликає стійку вазоконстрикцію і зниження кровотоку в органах. Норадреналін стимулює бета-1-адренорецептори в нирках, що призводить до секреції реніну юктагломерулярними клітинами клубочка нирки. Іншим важливим нейрогуморальним медіатором САС є вазопресин. Йому належить головна роль в регуляції водного балансу, осмолярності плазми і артеріального тиску. Збільшуючи реабсорбцію води в ниркових каналцях через V2- рецептори в збіральних трубках нефрона вазопресин знижує діурез, збільшує ОЦК і сприяє подальшому розвитку набрякового синдрому [24, 25]. Ще одна функція вазопресину полягає в тому, що він стимулює скорочення гладких м'язів периферичних артерій, викликаючи гіперфузію тканин. Ренін – ключовий ензим, з якого починається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Підвищення секреції реніну показано вже на ранніх стадіях ХСН [26, 27]. Під впливом реніну ангіотензиноген перетворюється в ангіотензин I, який, в свою чергу, під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту стає ангіотензином II, який має властивості сильного системного і ниркового вазоконстриктора.

«Кінцевим пунктом» функціонування РААС є взаємодія ангіотензина II з його тканинними рецепторами. Ангіотензин II крім стимуляції фібробластів і міоцитів з подальшою гіпертрофією і фіброзом міокарда викликає секрецію вазопресину. Окрім зазначеного, ангіотензин II стимулює експресію факторів росту та розвиток фіброзу в судинній стінці [28]. Ангіотензин II стимулює кору наднирників, яка виробляє альдостерон – основний мінералокортикоїдний гормон, який затримує рідину в організмі за рахунок підвищеної реабсорбції катіонів натрію і підвищує екскрецію калію з сечею. В результаті підвищується постнаватаження і продовжує знижуватись серцевий викид. Активація САС та РААС систем спочатку має компенсаторний характер, яка в подальшому призводить до негативних наслідків і прогресування СН [29]. З вираженістю нейрогуморальної

активації пов'язане прогресування ХСН. У багатьох дослідженнях була встановлена пряма залежність між концентрацією компонентів РААС та САС (ренін, ангіотензин II, альдостерон та ін.) та смертністю хворих з ХСН [26, 27].

Основними змінами з боку периферичних судин при ХСН є перманентна системна периферична вазоконстрикція та ендотеліальна дисфункція (ЕД). Ендотелій – важливий структурно-функціональний елемент серцево-судинної системи, що знаходиться на границі між тканинами та кров'ю. На сьогодні, ендотелій вважається органом внутрішньої секреції, котрий виконує ключову роль в контролі гемостазу, в регуляції кровопостачання тканин і приймає участь в регуляції імунзапальної відповіді. ЕД є характерною ознакою ХСН, як ішемічного так і ідіопатичного генезу, і відіграє самостійну патогенетичну роль, що продемонстровано в багатьох дослідженнях. Вперше зв'язок ХСН та зниженою фракцією викиду, ЕД і виживанням був досліджений Fisher і співавт. [30]. Під час аналізу виживання хворих протягом 45,7 міс., залежно від величини приросту плечової артерії, виявлено, що нижчі його значення асоційовані з достовірно менш сприятливим прогнозом життя, ніж у хворих з більшим показником. Так, Katz і співавтори виявили серед 259 хворих на ХСН та зниженою ФВ ЛШ гірший прогноз (смерть або необхідність трансплантації серця) виживання протягом 2,3 року спостереження у тих, хто мав нижчі значення приросту діаметра плечової артерії [31]. Воронков Л. Г. і співавт. продемонстрували, що ЕД має самостійну патогенетичну роль у прогресуванні ХСН. Предиктором гіршого виживання впродовж 12 міс. була величина приросту плечової артерії менше 6,8% [32].

Суть основного механізму розвитку ЕД у пацієнтів з ХСН полягає в тому, що при зниженні швидкості системного кровообігу, змінюється гідродинамічна сила потоку крові (напруга зсуву) на клітини ендотелію. При зменшенні напруги зсуву деактивується калієві канали ендотеліоцитів, зменшується концентрація іонів кальцію внутріклітинно. Такі зміни

призводять до пригнічення стимуляції ендотеліальної NO-синтази, зменшення синтезу простацикліну, активується синтез ендотеліну-1, підвищується рівень прозапальних цитокінів. Підвищений рівень запальних цитокінів сприяє пригніченню синтезу NO. Характерна для ХСН гіперактивація ренін-ангіотензинової системи вносить свій вклад в ЕД через властивість ендотеліальної АПФ прискорювати розпад брадикініну, що зменшує стимуляцію B_2 -рецепторів ендотеліоцитів і також зменшення синтезу NO [32, 33, 34]. Дисфункція ендотелію асоціюється з системною вазоконстрикцією через дисбаланс між вазодилататорами (оксид азоту, простацикліни, ендотеліальний фактор гіперполяризації) та вазоконстрикторами (ендотеліїн-1, тромбоксан A_2 , простагландин H_2 , ангіотензинперетворювальний фермент – АПФ та утворюваний за його допомогою ангіотензин II). При зниженні біодоступності NO виникає ЕД. Оксид азоту (NO) – найпотужніший фактор, серед зазначених вазодилататорів. Це молекула малого розміру, є високо реактивним радикалом з непарним електроном. NO вільно проникає через клітинні мембрани і через каскад реакцій, що призводять до зниження концентрації іонів кальцію, приймає участь в розслабленні судин. В організмі людини NO синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом NO-синтаз (NOS) і представлена в організмі трьома ізоформами: нейрональна (NOS-1), індукцйбельна або макрофагальна (NOS-2), та ендотеліальна (NOS-3). NO з ендотеліальної клітини проникає в міоцити судинної стінки, активує розчинну гуанілатциклазу, що зумовлює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), активації цГМФ-залежних протеїніназ, зниження іонів кальцію та розслаблення судин [35]. Таким чином, NO є універсальним ключовим ангіопротекторним фактором, який бере активну участь у регуляції судинного тонуусу, регулює периферичний опір, гальмує проліферацію та міграцію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію і покращує розподіл кровообігу в судинах різного калібру [36].

Ще одним важливим механізмом розвитку серцево-судинної патології є оксидантний стрес (ОС). ОС – нездатність клітини подолати підвищене виділення активних форм кисню (пероксида і вільні радикали) та запобігти ушкодженню клітинних структур в результаті цього збільшення. В результаті дії активних форм кисню, такі важливі компоненти клітини як білки, ліпіди і ДНК окислюються, що призводить до нездатності ними виконувати свої функції. Розвитку ОС сприяє активація РААС. Підвищений рівень ангіотензину II не лише зумовлює вазоконстрикцію, а й має прооксидантну дію. Ангіотензин II активує НАДФН-оксидази (клітинні мультімолекулярні комплекси, що пов'язані з мембраною клітини), які здатні каталізувати окислення з утворенням супероксиду кисню. Супероксид кисню – це іон молекули кисню з неспареним електроном і є вільним радикалом. У роботі J. Bauersachs і співав. знижувалась продукція вільних радикалів під дією еплеренону, що було обумовлено зниженням синтезу НАДФН-оксидази. За швидке перетворення супероксидного радикалу в організмі людини відповідає фермент супероксиддисмутаза, один із потужніших антиоксидантних ферментів. З одного боку, вільні радикали кисню вступають в реакцію з NO і нейтралізують його позитивні ефекти, при цьому утворюється метаболіт – пероксинітрит (ONOO-), надзвичайно цитотоксична сполука, з іншого, низький рівень NO впливає на низький рівень активності супероксиддисмутази, яка перетворює супероксид на кисень і перекис водню, що призводить до збільшення рівня останнього [37].

Окрім зазначеного, іншим джерелом вільних радикалів є ксантин-оксидаза. Кількість пуринів (кінцевих продуктів розпаду нуклеїнових кислот) зростає при тривалій ішемії. Ксантин-оксидаза катаболізує пурини до сечової кислоти, при цьому відновлює кисень до супероксида. Таким чином, в ході реакції, утворюються активні форми кисню – вільні радикали, які інактивують NO, як було зазначено вище. Як відомо, сечова кислота є погано розчинним кінцевим продуктом і її парадокс полягає в тому, що за нормальних умов в організмі вона відіграє роль антиоксиданту, проте здатна

ініціювати оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення і вазоспазм, які відіграють важливу роль в розвитку і прогресуванні серцево-судинних захворювань [38]. При зменшенні азотовидільної функції нирок розвитку гіперурії сприяє порушення шляху її виведення з організму – ниркового, який складає 80%. Незважаючи на численні дослідження, що вказують на зв'язок між рівнем сечової кислоти і хронічною хворобою нирок, результати їх є суперечливими. Результати метааналізів не дають однозначної інформації щодо взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти і хронічною хворобою нирок. Існують дані про зміни ниркової гемодинаміки під впливом гіперурії, що полягають у зниженні ренального кровообігу за рахунок підвищення інтрагломерулярного тиску та зростання резистивності ниркових артеріол призводять до часткової ішемії нирки, що також сприяє активації РАС, і на сьогодні гіперурекемія розглядається не тільки як наслідок погіршення функції нирок, а як один із чинників ниркового ураження. Нормальний рівень сечової кислоти в плазмі крові людини перебуває у межах 240-360 мкмоль/л. За сучасними визначенням, гіперурекемією вважають рівень сечової кислоти > 360 мкмоль/л у чоловіків і > 320 мкмоль/л у жінок. При досягненні рівня 415 мкмоль/л починається відкладення кристалів сечової кислоти у тканинах. Кристали сечової кислоти фагоцитуються макрофагами і ініціюють каскад внутрішньоклітинних реакцій, результатом яких є вивільнення інтерлейкіну -1 β . З одного боку, цей інтерлейкін посилює міграцію нейтрофілів та спричиняє запалення, з іншого боку, викликає дисфункцію ендотелію. Крім того, утворення кристалів моноурату натрію у нирковій тканині сприяє латентному імунному запаленню [39]. В той же час, за даними Шведського реєстру SSR-CKD, в якому проаналізували 2466 хворих, яких спостерігали більше 2 років, показує відсутність статистично значимої зміни в середньому зниженні ШКФ при кожному збільшенні рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) порівняно з вихідним рівнем, а також відсутність зв'язку між збільшенням рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) порівняно з початковим

рівнем і стартом нирково-замісної терапії у пацієнтів з III-V стадії хронічної хвороби нирок [40]. Після 60-х років було виявлено зв'язок між рівнем сечової кислоти та такими серцево-судинними захворюваннями, як ІХС, АГ, інсульт та серцева недостатність. Підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові є незалежним предиктором поганого прогнозу у хворих з серцево-судинними захворюваннями, включаючи, стабільну ХСН [41, 42, 43].

Оксидантний стрес є головним ініціатором запальної відповіді, яка визначається продукцією запальних цитокінів: інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин. З'ясовано, що інтерлейкіни 1 і 6, фактор некрозу пухлин приймають участь в ушкодженні кардіоміоцитів при хронічній хворобі нирок [44, 45, 46]. У фазі виражених циркуляторних порушень та системного тканинного дисметаболізму ініціюється механізм, так званої, імунозапальної відповіді організму з активацією синтезу гуморальних медіаторів системного запалення – прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин альфа – TNF- α , інтерлейкінів 1, 2, 6, 8) імунокомпетентними клітинами [47]. Основними ефектами цитокінів є активація оксидативного стресу, катаболічних процесів, поглиблення ЕД, через пригнічення синтезу NO, стимуляція апоптозу кардіоміоцитів, міоцитів скелетних м'язів та лімфоцитів, пригнічення скорочувальної функції міокарду, функціональне роз'єднання (uncoupling) β -адренорецепторних структур [48, 49]. Значна імунозапальна активація асоціюється з тяжкістю СН, низьким серцевим викидом, і є характерною для переходу ХСН до термінальної стадії, пов'язана з високою кардіальною смертністю [47, 50].

Висока частота коморбідних станів є характерною ознакою ХСН. Останній час приділяють велику увагу наявності коморбідної патології при ХСН, яка може вносити свій вклад в розвиток і прогресування останньої. Ниркова дисфункція (НД) – один із найбільш значущих коморбідних станів при ХСН і є однією з важливих патогенетичних ланок при ХСН,

розповсюдженість якого коливається від 32 до 66 відсотків [51]. Наявність НД при ХСН асоційована з гіршим прогнозом [9, 52].

Зв'язок між серцем та нирками, за сучасними уявленнями, є взаємопотенціюючим. Зміни в одному з органів – серця чи нирок – призводить до дисфункції іншого. Такі відношення були описані в рамках кардіоренального контініума [53]. Кардіоренальний синдром, у цілому, можна визначити як патофізіологічні розлади серця і нирок, представлені гострою або хронічною дисфункцією в одному органі, що викликає гострі або хронічні дисфункції в іншому органі. Класифікація КРС, запропонована С. Ronco, включає 5 типів [54]. Тип I КРС (гострий кардіоренальний синдром) відображає різке погіршення серцевої функції (наприклад, гострий кардіогенний шок або декомпенсована застійна серцева недостатність), що призводить до гострого ушкодження нирок. Тип II КРС (хронічний кардіоренальний синдром) включає хронічні порушення функції серця (наприклад, АГ, ХСН, що викликають постійно прогресуючі хронічні захворювання нирок. Тип III КРС (гострий ренокардіальний синдром) полягає в різкому погіршенні функції нирок (наприклад, гостра ішемія нирки або гломерулонефрит), що стає причиною гострих серцевих розладів (наприклад, СН, аритмія, ішемія). Під типом IV КРС (хронічний ренокардіальний синдром) розуміється стан хронічного захворювання нирок (наприклад, наявність протеїнурії), який сприяє зменшенню серцевої функції, сприяє гіпертрофії серця та/або збільшенню ризику несприятливих серцево-судинних подій і прискоренню атеросклерозу. Тип V КРС (вторинний ренокардіальний синдром) відображає системні умови (цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), системний червоний вовчак), що викликають одночасне порушення як серцевої, так і ниркової функції. Незалежно від того, який орган причинно страждає в першу чергу, активація нейрогормональної системи викликає прискорений розвиток серцево-судинних захворювань, прогресування ушкоджень і втрату функції обох

органів. Серцева недостатність розглядається як найбільш поширений тип серцево-судинних ускладнень у хворих з нирковою недостатністю [55, 56].

Як було зазначено вище, взаємозв'язок між нирками і серцем підтримується низкою нейрогуморальних систем: САС, РААС, вазопресину і натрійуретичними пептидами [27, 57]. Крім подразнення бета-1-адренорецептрів і секреції реніну, стимуляція норадреналіном альфа-1-адренорецепторів викликає стійку вазоконстрикцію і зниження кровообігу в нирках. Ще одна функція вазопресину полягає в тому, що він стимулює скорочення гладких м'язів периферичних артерій і артерій нирок, викликаючи їх гіперперфузію, що теж призводить до стимуляції реніну юктагломерулярним апаратом нирок. Ангіотензин II викликає констрикцію клубкових артеріол нирок. При цьому виносна артерія клубочка під впливом ангіотензину II звужується більше ніж приносна. На ранніх стадіях ХСН, не зважаючи на це зниження клубочкового кровотоку, підвищується нирковий перфузійний тиск, зберігається нормальна ШКФ. Але завдяки гіперфільтрації ушкоджується нирковий фільтр і це призводить до мікроальбумінурії [27, 58]. Крім впливу на гемодинаміку та реабсорбцію натрію і води, ангіотензин II і альдостерон стимулюють продукцію мезангіальними клітинами клубочка фактора росту β , під дією якого збільшується синтез компонентів позаклітинного матрикса і прогресує нефросклероз [59]. При прогресуванні ХСН виснажуються системи вазодилатації (простагландини E₂, I₂, NO, НУП), що сприяє подальшому зниженню ниркового перфузійного тиску і зниженню ШКФ [60, 61]. Вищезазначені механізми починають діяти за принципом хибного кола. Це підтверджено тим, що при однаковій НД концентрація норадреналіну, альдостерону та активність реніну в плазмі були значно вище у хворих з більш зниженою функцією серця і навпаки [62].

ЕД може відігравати значну патогенетичну роль у серцево-нирковій взаємодії. Кінцевою ланкою нейрогенної і гуморальної регуляції судинного тону є ендотелій судин. Існують дані, що ЕД приймає участь у формуванні ураження нирок та погіршення їх функції. Важливим чинником поглиблення

ЕД при ураженні нирок є зниження синтезу NO, яке, в свою чергу, може бути зумовлено дефіцитом L-аргініну, порушенням виведення з організму інгібіторів NO-синтази, інгібуючого впливу альдостерону та прозапальних цитокінів на експресію NO-синтази [63, 64]. В результаті ушкодження функції ендотелію нирок спостерігається мікротромбоутворення та посилення проліферативних процесів з порушенням ниркової мікрореології [65]. Зміна реологічних характеристик крові чинить компенсаторне посилення напруги зсуву в мікросудинному руслі нефронів, що функціонують та порушує їх трофіку, що, у свою чергу, може призводити до їх хронічної ішемії і розвитку гломерулярного та тубулоінтерстиціального фіброзу [66, 67, 68].

Перфузія нирки залежить, крім нейрогуморальних впливів, від трансренального перфузійного тиску – різниці артеріального тиску і центральним венозним тиском. Було проведено оцінку впливу підвищеного ЦВТ на ШКФ. Це дослідження продемонструвало, що нормальна перфузія нирок підтримується на рівні ЦВТ 6 мм.рт.ст.; його підвищення до 14 мм.рт.ст. значно знижує ШКФ і екскрецію натрію [69].

Легенева гіпертензія, дисфункція правого шлуночка і трикуспідальна регургітація також обумовлюють підвищення ниркового венозного тиску і знижують ниркову перфузію. Додатковим фактором, що зменшує ниркову перфузію є підвищення інтраабдомінального тиску (асцит, набряк вісцеральної клітковини). Так у здорової людини штучне підвищення останнього за допомогою зовнішньої компресії призводить до підвищення тиску в нирках від 8 до 18 мм. рт. ст., зниженню діурезу на 50%, а ШКФ на 30%. У хворих, що були госпіталізовані із декомпенсацією ХСН, підвищення інтраабдомінального тиску корелює із погіршенням функції нирок, а його зниження – із покращенням. Так підвищення ШКФ і діурезу спостерігається у хворих після парацентезу [70, 71].

Стан хронічної вазоконстрикції ниркових артеріол у хворих з ХСН збільшує сприйнятливість до ушкодження нирки при використанні рентген-контрасних препаратів, антибіотиків.

Особливістю гемодинаміки нирки є виключно велике кровопостачання і система саморегуляції, що забезпечує потрібний об'єм фільтрації [72]. Основою для оцінки функції нирок є визначення ШКФ. ШКФ точно і просто характеризує функціональний стан нирок. За цим показником визначається стадія хронічної хвороби нирок (ХХН). Найбільш точним методом є визначення кліренсу – «очищення» плазми крові нирками від тієї чи іншої речовини за 1 хв. Кліренс інуліну є ідеальним маркером для визначення ШКФ, але ця методика надзвичайно трудомістка та незручна для хворого. Також існують радіоізотопні методи дослідження величини ШКФ. Ці методи залишаються «золотим стандартом» вимірювання ШКФ, проте технічна складність і трудомісткість, необхідність введення чужорідної речовини в кров роблять їх менш доступними в клінічній практиці [73]. Зважаючи на актуальність стану нирок у широкого кола пацієнтів були запропоновані розрахункові методи оцінки фільтраційної функції нирок за концентрацією креатинину сироватки крові з урахуванням статі, маси тіла та раси пацієнта. У 2009-2011 рр. було розроблено найбільш точний метод розрахунку ШКФ, що працює на будь-якій стадії порушення ниркової функції і у представників всіх трьох рас – рівняння СКД-EPI [55, 74]. Потрібний варіант обирається в залежності від раси, статі та рівня креатиніну сироватки пацієнта. Формула створена на підставі даних, що включають 8254 хворих. Її точність була перевірена на 4014 пацієнтах із США та Європи і 1022 хворих Китаю, Японії і Південної Африки. Вона є найбільш універсальною і точною з усіх формул, що використовуються на сьогодні. Для зручності користування формулою розроблено комп'ютерні програми.

До 30 років ШКФ складає в середньому $125 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, потім починає знижуватись на 1 мл/хв кожен рік. Вік є важливим фактором, від якого залежить ШКФ. Отже, у віці 70 років нормальна ШКФ дорівнює 70

мл/хв./1,73 м². ШКФ в межах 60-89 мл/хв./1,73 м² розцінюють як початкове або незначне зниження, а для осіб 65 років і старше – це розцінюють як варіант вікової норми.

Критичним, із точки зору порушення функції нирок, є зниження ШКФ нижче 60 мл/хв./1,73 м², що свідчить про втрату нирками як мінімум 50% своїх нормальних функцій [56]. Якщо ШКФ нижче 60 мл/хв./1,73 м², наявна хронічна хвороба нирок навіть при відсутності будь-яких маркерів ушкодження. З таким рівнем ШКФ пов'язано зростання ускладнень і ризиків при серцево-судинних захворюваннях. Так, комбінований ризик смерті чи настання кардіоваскулярних ускладнень зростає в 3 рази при ШКФ у межах 30-44 мл/хв./1,73 м² і приблизно у 6 разів – при ШКФ 15-29 мл/хв./1,73 м² [83]. В літературі наявні дані про гірший прогноз пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ та дисфункцією нирок (ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м²) [75, 76].

Окрім ШКФ, для оцінки функції нирок застосовують кілька інших показників. Одним з них є азот сечовини. Азот сечовини крові вільно фільтрується в клубочках і реабсорбується в каналцях і збирних трубках нефрону, під впливом вазопресину, через V2 рецептори [77, 78]. Отже, рівень азоту сечовини відображає не тільки клубочкову фільтрацію, але і функцію каналців, а також він споріднений з нейрогуморальною активацією. В літературі наявні дані про його прогностичну цінність у пацієнтів з застійною ХСН незалежно від НД [79]. Численні дослідження виявляють цей показник важливим предиктором смертності при СН. Так, в дослідженні PROTECT азот сечовини був найсильнішим предиктором смертності у пацієнтів з гострою СН впродовж 180 діб, а його підвищення при госпіталізації вказувало на пацієнтів з гіршим прогнозом [80]. В дослідженні OPTIME – CHF підвищені рівні азоту сечовини вказував на пацієнтів з ХСН та гіршим прогнозом [81].

За даними літератури, крім рівня азоту сечовини, використовують показник співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові. В нормі цей показник перебуває у межах між 10:1 до 20:1 [82]. Вважається, що цей

показник демонструє збільшення нейрогуморальної активності при декомпенсації ХСН [83]. Нещодавно Matsue і співавт. (2017 р.) проаналізували прогностичну роль цього показника у хворих з гострою СН та в загальній популяції. Вищі рівні співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові спостерігалися у пацієнтів з СН і мали достовірний кореляційний зв'язок з НУП і сечовою кислотою, а також асоціювалися з гіршим прогнозом у зазначеної групи пацієнтів [84]. Була продемонстрована прогностична роль співвідношення до ідентифікації пацієнтів з декомпенсованою СН і НД [85]. Parinello і спіавт. (2015 р.) виявили зв'язок підвищеного рівня співвідношення азот сечовин/креатинін плазми крові з ознаками застою у пацієнтів з ХСН та НД [86]. Kajimoto і спіавт. (2016 р.) з ХСН продемонстрували прогностичну цінність цього показника для прогнозу смерті і повторної госпіталізації [87]. Наразі, в літературі бракує інформації щодо зв'язку обох показників (азоту сечовини і співвідношення) з іншими показниками функції нирок та їх прогностичної цінності для пацієнтів з ХСН та зниженої ФВ ЛШ.

Ще одним інформативним показником функції нирок вважають мікроальбумінурію (МАУ). Ще в 1999 р. Всесвітня організація охорони здоров'я визначила МАУ, як один з компонентів метаболічного синдрому, що відображало істотний внесок цього чинника ризику в кардіоваскулярну захворюваність і смертність у хворих на цукровий діабет.

Під МАУ розуміють екскрецію альбумінів з сечею від 30 до 300 мг/добу або 20-200 мкг в 1 хв. крім того. Зазвичай, з сечею виводиться незначна кількість (< 30 мг/добу) білка. У деяких країнах визначають співвідношення альбумін/креатинін сечі. Використання цього співвідношення дозволяє нівелювати варіабельність коливань екскреції альбуміну за рахунок питного режиму та гідратації і є легшим при виконанні. Відношення альбумін/креатинін менше 3 мг/ммоль розглядається як норма в загальній популяції [56]. Постійне підвищення вмісту білка в сечі є важливим симптомом ураження нирки. Однак фізіологічне і клінічне значення цього

показника є більш широким. Вказаний маркер відображає підвищення проникливості клубочкових мембран, зміни транспортних процесів у проксимальних каналцях, підвищення гемодинамічного навантаження на клубочок, наявність системної та ренальної ендотеліальної дисфункції, запалення [88]. Наявні на сьогодні дані, включно метаанліз більше ніж 1,5 млн. спостережень, вказують на те, що ризики загальної і серцево-судинної смертності істотно відрізняються в залежності від рівня екскреції альбуміну з сечею в будь-якому діапазоні ШКФ. Також було доказано, що МАУ асоціюється із загальною і серцево-судинною смертністю в загальній популяції. Дослідження Framingham Heart Study показало, що наявність МАУ є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій у нормотензивних людей без наявності ЦД і НД. Наявність МАУ збільшує частоту серцево-судинних захворювань в 3 рази, тяжкої серцево-судинної патології – в 4 рази, серцево-судинної смертності – в 2,5 рази [73]. Наявність МАУ є типовою для хворих на ЦД та артеріальну гіпертензію [89, 90]. Наявність альбумінурії вважається раннім і незалежним предиктором серцево-судинної смертності. Так, в дослідженні MIKRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes) пацієнти з вихідною МАУ мали достовірно вищий ризик великих кардіоваскулярних подій, загальної смертності і госпіталізацій, що були пов'язані з СН у порівнянні з хворими, що не мали МАУ, і це не залежало від наявності ЦД [91]. Впродовж 4,5 років спостереження у дослідженні LIFE у хворих з артеріальною гіпертензією, ризик розвитку серцево-судинних подій лінійно збільшувався при збільшенні МАУ, при цьому не було виявлено нижнього порогового значення. Кількість кардіоваскулярних подій достовірно збільшувалась, починаючи з відношення альбумін/креатинін 1,16 мг/ммоль [92]. Значення МАУ, як предиктора кардіоваскулярних подій було підтверджено у дослідженні PREVEND. Результати цього дослідження показали, що МАУ є незалежним предиктором серцево-судинної смерті [93]. В літературі наявні данні про збільшений рівень МАУ у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [94]. Так, Jakson і співав. вивчали

співвідношення альбумін/креатинін сечі у 2310 хворих з ХСН в дослідженні CHARM, 30% пацієнтів мали МАУ. Поширеність збільшеного рівня МАУ була однаковою у хворих зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і це збільшення було пов'язано зі збільшеним рівнем смерті від серцево-судинних захворювань, госпіталізацій, що пов'язані з декомпенсацією серцевої недостатності, або смерті від будь-якої причини [95]. Протилежні результати отримали Orea-Tejeda і співавт. на невеликій кількості хворих. МАУ частіше була виявлена у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ і була пов'язана з гіршим прогнозом. Також дослідження не продемонструвало зв'язку з ФВ у даних пацієнтів [96]. Masson і співавт. використали данні дослідження GISSI-HF, щоб оцінити МАУ у 2131 пацієнта з ХСН. У 19,9% була виявлена МАУ і у 5,4% виявлена макроальбумінурія. Незалежно від наявності ЦД, АГ або ХНН було відмічено значне збільшення смертності, пов'язаної із збільшенням МАУ [97]. Інші результати по розповсюдженості МАУ були отримані Van de Wall і спіавт., які виявили, що тільки 22,2% хворих зі стабільною ХСН мають нормальні рівні МАУ та не було виявлено залежності МАУ від параметрів ниркової та ендотеліальної функції [94]. Наразі, в літературі бракує даних про зв'язок МАУ з клінічними та лабораторними показниками у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ та прогностичної цінності даного показника у зазначених хворих.

Протягом останнього десятиліття інтерес дослідників викликає феномен погіршення ниркової функції (ПНФ), особливо при госпіталізації хворих при декомпенсації [11, 51]. Під терміном ПНФ розуміють збільшення рівня креатиніну в сироватці крові. Smith G. і співавт. при обстеженні 412 пацієнтів з ХСН з'ясували, що навіть невелике збільшення рівня креатиніну асоційоване з гіршими прогнозами у пацієнтів з ХСН. Виявлено збільшення смертності на 7% при зниженні ШКФ на кожні 10 мл/хв. [98]. Існує гіпотеза, що зниження ШКФ у хворих, що були госпіталізовані з гострою СН, може мати функціональний характер і відображати тяжкість гемодинамічних порушень і порушень адаптації, що може бути маркером переходу в

термінальну стадію ХСН [99]. За даними різних авторів критерієм ПНФ, який продовжує бути предметом дискусії, вважали збільшення креатиніну на 26,5 ммоль/л або на 25%, що спостерігається протягом більше тижня [100, 101]. Розповсюдженість даного феномену серед пацієнтів з ХСН дорівнює від 11 до 27% [98, 102, 103].

В літературі наявні дані про поганий прогноз пацієнтів з ХСН навіть при збільшенні креатиніну плазми крові на 17,7 ммоль/л [104]. Останній час, ПНФ було розподілено на 3 класи за збільшенням креатиніну та ШКФ. Виходячи з цієї класифікації – I клас ПНФ діагностується у пацієнтів при збільшенні креатиніну від 17,7 до 26,5 ммоль/л або зниженні ШКФ на 5-11 мл/хв/1,73 м²; II клас – збільшення креатиніну з 26,5 до 44,2 ммоль/л, або зниження ШКФ на 11-15 мл/хв/1,73 м²; III клас – збільшення креатиніну більше ніж 44,2 ммоль/л, зменшення ШКФ більше ніж 15 мл/хв/1,73 м² [55, 104].

Утім, останнім часом в різних клінічних ситуаціях зростання рівня креатиніну може мати різне прогностичне значення. Спостереження за пацієнтами з гострою декомпенсованою СН продемонструвало, що тільки ПНФ, яке асоційовано з одночасним погіршенням клінічного стану, пов'язане з поганим прогнозом [105, 106]. Більше того, пацієнти з гострою декомпенсованою СН та доброю відповіддю на діуретичну терапію, серед яких спостерігалось зростання рівня креатиніну, характеризуються найбільш сприятливим прогнозом [107]. Тому, було запропоновано термін «псевдо-ПНФ» [108]. Також, необхідно враховувати невелике збільшення креатиніну, що може спостерігатися на фоні початку прийому інгібіторів РААС або мінералокортикоїдних рецепторів. Таке ПНФ за даними кількох ретроспективних аналізів не асоціюється з гіршим прогнозом [109, 110].

В той же час, в літературі практично відсутні роботи відносно дослідження пацієнтів з ПНФ, в яких за час стаціонарного лікування гостро декомпенсованої СН був досягнутий еуволемічний стан, їх клінічну характеристику та відмінності з групою пацієнтів без ПНФ впродовж

подолання гіперволемії. Також бракує досліджень щодо встановлення як наявності ПНФ може вплинути на виживання даної категорії пацієнтів.

Застосування інгібіторів РААС при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ покращують виживання, сприяє зниженню клінічної симптоматики, підвищує толерантність до фізичних навантажень, та знижує ризик повторних госпіталізацій у даних пацієнтів [111, 112, 113]. Призначення інгібіторів АПФ або БРА є обов'язковим у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ за відсутності протипоказань. Нефропротекторна дія інгібіторів АПФ та БРА, на сьогодні, є доказаною і уповільнює розвиток НД та зменшує МАУ [114]. Результати дослідження MICRO-HOPE свідчать, що застосування раміприлу достовірно (на 24%) зменшило ризик розвитку МАУ, при цьому терапія раміприлом була ефективна і в підгрупі хворих з початковою стадією ниркової дисфункції [91]. Дані дослідження REIN дозволили оцінити ефективність застосування іАПФ у хворих з недіабетичним ураженням нирок з різним ступенем ниркової дисфункції. Ренопротекторний ефект був однаково виражений у хворих з АГ та без такої, але найбільший вплив спостерігався у хворих з АГ та значною протеїнурією (більше 2 г/добу) [115]. Призначення цих препаратів потребує уваги і контролю рівня креатиніну плазми крові особливо з початку призначення лікування. Ці зміни, як правило, незначні і їх механізм полягає в розширенні, не тільки приносячої артерії, а і виносячої, що зменшує тиск крові всередині клубочку нефрону. Це може призводити до зниження рівнів ШКФ на початкових етапах титрування препаратів, але зміни незначні, в більшості не потребують корекції лікування, і користь від такої терапії зберігається [116]. Проте, сама знижена функція нирок може обмежити початок лікування іАПФ в результаті гіперкаліємії та зниження азотовидільної функції нирок. На сьогодні, після початку титрації інгібіторів АПФ, підвищення креатиніну на 50% відносно початкового рівня або до $26,6 \text{ мкмоль/л}$ чи ШКФ $< 25 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$, а рівня калію до $\leq 5,5 \text{ ммоль/л}$ вважають прийнятним.

Відома нефропротекторна дія у антагоністів рецепторів А II (валсартан, лозартан, кандесартан). В дослідженні RENAAL було включено 1513 хворих на цукровий діабет II типу. Пацієнтів спостерігали впродовж 3,5 років. В групі лікування лозартаном було відмічено суттєве зниження протеїнурії, яке дорівнювало 33%. Терапія лозартаном на 28% знижувала ризик розвитку ХНН, та на 16% виникнення комбінованої кінцевої точки: ХНН, зростання рівню креатиніну в плазмі крові в 2 рази та смерті від усіх причин [117].

Бета-блокатори (ББ) – ще один клас препаратів, що показаний пацієнтам з ХСН. Відповідно до наявної доказової бази при ХСН із зниженою ФВ ЛШ застосовуються такі бета-блокатори, як бісопролол, метопролол-сукцинат, карведілол та небівалол [7]. Всі вони блокують РААС систему, але нове, III покоління ББ такі, як карведілол та небівалол мають додаткові вазодилатуючі властивості [118, 119].

Дані отримані в дослідженні CIBIS – II продемонстрували сприятливий вплив бісопрололу на прогноз пацієнтів з ХСН з порушеною функцією нирок [120]. Результати, що підтвердили сприятливий вплив метопрололу у пацієнтів з ХСН та НД були отримані в дослідженні MERIT-HF [121]. За рахунок наявності в молекулі карведілола карбозольної групи існує його здатність нейтралізувати супероксид аніону, який інактивує NO і зменшувати експресію ендотеліїна, він покращує функцію ендотелію у хворих з ХСН. Завдяки α_1 - блокуючим властивостям, карведілол збільшує нирковий кровотік [122]. За даними мета-аналізу результатів дослідження COPENICUS карведілол зменшує ризики загальної і серцево-судинної смерті та госпіталізацій з приводу серцевої декомпенсації в групі пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв./ $1,73 \text{ м}^2$ [123]. Ендотеліопротекторний ефект небівалола у людини пов'язують із стимуляцією бета-рецепторів на ендотелії, внаслідок чого підвищується рівень цАМФ, що стимулює синтез NO. За ретроспективним аналізом дослідження SENIORS, небівалол не втрачав позитивний вплив на кінцеві точки (загальну смертність та ризик госпіталізацій) у хворих з ХСН та НД [124].

За даними невеликого дослідження CARMEN при комбінації препаратів обох груп (іАПФ – еналаприл та ББ – карведілол) при порівнянні динаміки рівня креатиніну у пацієнтів з ХСН І–ІІІ ФК за NYHA впродовж 18 місяців призводить до більшого зниження цього показника у порівнянні з вихідним рівням ніж в групі з іАПФ [125].

Є дані щодо покращення функції нирок під впливом селективних блокаторів повільних кальцієвих каналів недигідроперидинового ряду (лерканідіпін), але застосування цього класу препаратів має обмеження у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ [126].

Зважаючи на відомі дані щодо ролі дисфункції ендотелію в патогенезі ХСН та ХХН привертають увагу засоби, що здійснюють сприятливий вплив на ендотеліальну функцію і, у такий спосіб, можуть призводити до поліпшення обох станів. Доведена здатність покращувати ендотеліальну функцію мають блокатори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, статини, бета-блокатори ІІІ покоління (каведілол, небіволол). Однак, йдеться про лише часткове відновлення ендотеліальної функції, яка навіть при комбінації вищенаведених засобів, зазвичай, не сягає норми.

Підсумовуючи дані літератури, можна зазначити, що на сьогодні патогенетичні механізми виникнення та прогресування ХСН вивчені достатньо. Однак варіабельність перебігу ХСН та зниженою ФВ ЛШ з ДН та без такої не зрозуміла. Не вистачає даних про стан ниркової функції (окремих її показників) в залежності від клінічних показників та параметрів гемодинаміки у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Є важливим дослідити такий феномен як ПНФ у вищезазначених хворих, що виникає в період подолання декомпенсації серцевої діяльності. Вбачається актуальним вивчення клінічних, інструментальних та лабораторних характеристик пацієнтів з НД, ПНФ, визначення предикторів вказаних станів, та оцінка клінічного прогнозу даної групи пацієнтів. Перспективним вважається пошук

нових терапевтичних заходів, що здатні позитивно впливати на динаміку показників функції нирок у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Дослідження проводилось у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2016 р. по 2018 р.

Всі пацієнти приймали рекомендовану фармакотерапію інгібіторами РАС за відсутності протипоказань. 100% пацієнтів отримували діуретичну терапію в індивідуальних дозах для підтримання еуволемічного стану.

Клінічний діагноз пацієнтів був встановлений на підставі результатів детально зібраних скарг, анамнезу хвороби та життя пацієнтів, клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини. Пацієнти були проконсультовані невропатологом, ендокринологом з метою діагностики наявності супутніх захворювань, наявність певних з яких, були критерієм не включення у дослідження. Усі пацієнти з артеріальною гіпертензією були проконсультовані офтальмологом.

Діагноз СН встановлювали згідно з чинними рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [15] на підставі даних суб'єктивних скарг та об'єктивних симптомів, при наявності патологічних змін на ЕКГ, об'єктивних доказах наявності систолічної дисфункції серця у стані спокою, отриманих за допомогою ехокардіографії [127].

Основними суб'єктивними скаргами та клінічними ознаками, що дають підстави підозрювати ХСН, є задишка при фізичному навантаженні, пароксизмальна нічна задишка, ортопное, знижена толерантність до

фізичного навантаження, слабкість, сонливість, запаморочення, нічний кашель, втрата апетиту.

До основних об'єктивних клінічних ознак, що дають підстави підозрювати ХСН, належать: приріст маси тіла (> 2 кг/тиждень), двобічні периферичні набряки (кісточкові, поперекові, калиткові), гепатомегалія, асцит, гідроторакс, набухання та пульсація яремних вен, латеральне зміщення верхівкового поштовху з розширенням меж серця, третій тон серця (ритм галопу), тахісистоія, тахіаритмія, тахіпное, низький пульсовий тиск, втрата периферійних тканин (кахексія).

Зазвичай, у кожного хворого виявляли лише частину перерахованих ознак. Враховуючи малу специфічність скарг та клінічних ознак, остаточний клінічний діагноз ХСН встановлювався лише з урахуванням даних інструментальних (насамперед ехоКГ) досліджень.

Відповідно до класифікації Асоціації кардіологів України [128] до I ст. серцевої недостатності відносили початкову недостатність кровообігу, що виявляється лише під час фізичного навантаження (задишка, тахікардія, втомлюваність), коли патологічно змінений міокард не може забезпечити організм киснем. В стані спокою гемодинаміка та функції органів не порушені. Стадія II – виражена тривала недостатність кровообігу, яка характеризується порушеннями функції органів та обміну речовин у спокою із застоєм в малому і/або великому колі кровообігу. Працездатність обмежена або втрачена. Період А це початок стадії, порушення гемодинаміки виражені помірно, спостерігається порушення функції серця або якогось з його відділів; Період Б – глибокі порушення гемодинаміки, потерпає вся серцево-судинна система. Стадія СН III – кінцева дистрофічна недостатність кровообігу, з тяжким порушенням гемодинаміки, стійкими змінами обміну речовин, незворотними змінами в органах і тканинах [13,129]. СН I, СН IIА, СН IIБ і СН III відповідають критеріям ХСН за класифікацією М.Д. Стражеско і В.Х. Василенко (1935 р.).

Функціональний клас пацієнтів визначався за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA), яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності [15]:

ФК I – обмеження фізичної активності відсутнє. Звичайна фізична активність не зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття.

ФК II – пацієнти з невеликим обмеженням фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте звичайна фізична активність зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття.

ФК III – пацієнти з істотним обмеженням фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте фізична активність нижча за звичайну й зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття. В стані спокою скарги відсутні.

ФК IV – неможливість будь-якої фізичної активності без виникнення дискомфорту. Можуть бути скарги у спокої. За будь-якої фізичної активності дискомфорт посилюється.

У дослідження пацієнти відбиралися згідно з критеріями включення та виключення.

Критерії включення до дослідження:

- вік від 30 до 75 років;
- клінічно маніфестована ХСН, що зумовлена ІХС (в тому числі у поєднанні з АГ) або дилатаційною кардіоміопатією;
- ФВ ЛШ < 40%;
- II-IV(ФК) за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA).

Критерії виключення з дослідження:

- вік понад 75 років;
- ФВ ЛШ $\geq$ 40%;

- ШКФ ≤ 30 мл/хв./1,73 м²;
- гострі форми ІХС;
- гострі інфекційні захворювання;
- гострі та хронічні захворювання сечовивідних шляхів та хронічні органічні ураженнями нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичний синдром;
- незадовільна прихильність до лікування;
- цукровий діабет I типу;
- набуті клапанні вади серця;
- запальні та рестриктивні ураження міокарда;
- онкологічна патологія;
- гострі порушення мозкового кровообігу;
- наявність штучних водіїв ритму, кардіо-ресинхронізуючої терапії;
- тяжка анемія (Hb < 80 г/л).

Обстежено 134 пацієнта з ХСН II-IV ФК за NYHA з ФВ ЛШ < 40% на фоні ІХС або з дилатаційною кардіоміопатією, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ ННЦ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2016 р. по 2018 р. Медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 (54; 68) років, серед обстежених домінували чоловіки. В дослідженні переважали хворі з ІХС та хворі з поєднанням ІХС і ГБ. Відсоток пацієнтів, що перенесли ІМ в анамнезі дорівнював 41,0 %, із супутньою ФП – 49,2 %, 28,3 % хворих мали таку коморбідну патологію як цукровий діабет, у 29,1 % була виявлена анемія. НД (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) була виявлена у 39,5 % пацієнтів. Медіана давності ХСН становила 24 місяця. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Загальна клінічна характеристика хворих з ХСН
та зниженою ФВ ЛШ, що були досліджені**

Показники	Кількість хворих	%
Кількість хворих (n,%)	134	100 %
Середній вік (Me, Інтерквартильний розмах, роки)	59,5 [54; 68]	---
Чоловіки (n,%)	113	84,4 %
ІХС (n,%)	103	76,8 %
ІХС +АГ (n,%)	94	70,9 %
ІМ в анамнезі (n,%)	55	41,0 %
ДКМП (n,%)	22	16,4 %
ФК II (NYHA) (n,%)	45	33,6 %
ФК III–IV(NYHA) (n,%)	89	66,4 %
Ниркова дисфункція ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n,%)	53	39,5 %
ФП (постійна або пароксизмальна) (n,%)	66	49,2 %
Синусовий ритм (n,%)	68	50,7 %
Цукровий діабет (n,%)	38	28,3 %
Анемія (n,%)	39	29,1 %
ХОЗЛ (n,%)	27	20,1 %

Скорочення: ІХС – Ішемічна хвороба серця; АГ – Артеріальна гіпертензія; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ІМ – інфаркт міокарда; ФП – фібриляція передсердь; ФК – функціональний клас; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

2.2 Методи обстеження пацієнтів

Для вирішення поставлених завдань були використані клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

2.2.1 Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові проводили з підрахунком кількості еритроцитів, лейкоцитів, визначенням гемоглобіну, колірного показника, гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, лімфоцитів, моноцитів.

Біохімічні аналізи включали визначення електролітів (калію, натрію), креатиніну, азоту сечовини, сечової кислоти, глюкози крові, білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатинфосфокінази сироватки крові, ліпідограми, загального вмісту білка, альбуміну, коагулограми. При потребі визначали міжнародне нормалізоване співвідношення. Серологічне дослідження сироватки крові включало визначення антистрептолізіну О, С-реактивного білку, ревматоїдного фактору. Всім пацієнтам проводили імуноферментне дослідження на виявлення HBsAg вірусу гепатиту В, антитіл до вірусу гепатиту С (Anti-HCV). Концентрацію креатиніну визначали стандартним кінетичним методом без депротеїнізації. Цей метод використовується для кількісного визначення креатиніну в сироватці крові і в сечі. Як уніфікований метод при визначенні концентрації креатиніну в крові та сечі запропонований метод Поппера, заснований на реакції Яффе. В основі принципу метода лежить взаємодія у лужному середовищі пікринової кислоти з креатиніном і

утворення помаранчево-червоного забарвлення (реакція Яффе – утворення таутомерію пікрату креатиніну), яку вимірюють фотометрично. Визначення в сироватці крові проводять після депротеїнізації, в сечі – після розведення водою. Сечу перед аналізом розводять дистильованою водою у співвідношенні 1:100 (результат множать на 50) [130].

У кожного хворого визначався рівень ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації) за допомогою формули СКД-EPI [55, 131]. Формула створена на підставі бази даних, що включає 8254 хворих. Її точність була перевірена на 4014 пацієнтах із США та Європи і 1022 хворих Китаю, Японії і Південної Африки. Вона є найбільш універсальною і точною з усіх формул, що використовуються на сьогодні. Розробникам вдалося подолати обидві причини недоліків формул: вплив відмінностей у м'язовій масі осіб різного віку та статі і помилку, пов'язану з активацією каналцевої секреції креатиніну на кінцевих стадіях хронічної хвороби нирок. Додаткової стандартизації на поверхню тіла не потрібно.

СКД EPI Формула

Для чоловіків:

$$\text{ШКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{мін креатинін плазми (мг/дл)/0,9,1}]^{-0,411} \times [\text{мах креатинін плазми (мг/дл)/0,9}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{вік (роки)}}$$

Для жінок:

$$\text{ШКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 144 \times [\text{мін креатинін плазми (мг/дл)/0,7,1}]^{-0,329} \times [\text{мах креатинін плазми (мг/дл)/0,9}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{вік (роки)}}$$

Для зручності користування формулою розроблено комп'ютерні програми.

Визначення азоту сечовини проводили ферментативним кінетичним методом. Для кількісного виявлення сечовини використовувався уреазний метод визначення сечовини в сироватці крові або сечі з використанням пов'язаних ферментативних реакцій. Метод заснований на використанні як індикаторного ферменту глутаматдегідрогенази. При цьому, на другому етапі відбувається перетворення аміаку (іонів амонію) в L-глутамат шляхом взаємодії з 2-оксоглутаратом, що каталізується ферментом глутаматдегідрогеназою. Результати реакції реєструють по спадаючій оптичній щільності розчину при 340 нм. Для визначення азоту сечовини використовують коефіцієнт перерахунку. Коефіцієнт перерахунку: сечовина (ммоль/л) $\times 0,467$ = азот сечовини (ммоль/л). Дослідження проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «А 25» (BIOTEST, виробництво Чехія).

Проводився моніторинг загального аналізу сечі, сечі за Нечипоренко. Визначення МАУ проводилась за допомогою імунологічного (турбодиметричного) методу тест-системою BioSystems (виробництво Іспанія). Принцип методу полягає в здатності альбуміну сечі викликати аглютинацію часток латексу, що вкриті антитілами до альбуміну людини. Прозорість розчину змінюється при утворенні і випаданні імунних комплексів. Ступінь аглютинації часток пропорційна концентрації альбуміну і її можна визначити турбідиметрично [132]. Вищевказані дослідження проводились на базі клінічної лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка Стражеска» НАМН України (завідувач – к.м.н. Пономарьова Г.В.).

Визначення рівнів NTproBNP, інсуліну та інтерлейкіну-6 проводили імуноферментним методом (ІФА, ELISA), який полягає у визначенні наявності певних антигенів, що заснований на ідентифікації комплексів антиген-антитіло («sandwich principle») [133]. Спеціальні мікропланшети покриті моноклональними антитілами, спрямованої проти унікальної будови молекул, що досліджуються. Порція сироватки пацієнта, що містить

ендогени досліджуваної речовини, інкубується в осередках, покритих ензимним кон'югатом, що є антитілом. Кількість пов'язаного комплексу пропорційно концентрації речовини. Реакція адсорбції припиняється шляхом додавання стоп-розчину. Ферментний імуносорбентний аналіз проводився шляхом кількісного визначення пофарбованого продукту на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMS LabSystems (Фінляндія). Підвищені рівні цитруліну сироватки крові пацієнтів визначали на базі лабораторії клінічної біохімії ДУ «Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», за допомогою спектрофотометричного методу, що ґрунтується на вивченні світлопоглинання при певній довжині хвилі при побудові кривої залежності поглинання, яка є індивідуальною і специфічною для цитруліну [134] у відділі імунології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка Стражеска» НАМН України (керівник – д.б.н. Гавриленко Т.І.).

2.2.2 Інструментальні методи дослідження

За допомогою стандартної ехокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях в спокою оцінювали наявність ознак патології (рубцевого кардіосклерозу, гіпертрофії відділів серця, синусової тахікардії, аритмій та блокад). Найбільш типовими змінами на ЕКГ для пацієнтів з ХСН є синусова тахікардія, наявність фібриляції/тріпотіння передсердь, шлуночкові порушення ритму, наявність патологічного зубця Q, низький вольтаж ЕКГ, подовження комплексу QRS > 120 мс.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) відіграє провідну роль в об'єктивізації СН. ЕхоКГ була проведена всім пацієнтам, що дало змогу отримати інформацію щодо структурно-анатомічного стану серця (розміри і геометрія камер серця, маса міокарда, стан клапанного апарату і перикарду) і функціональних характеристик (систолічна, диастолічна функція шлуночків, регіонарна скоротливість ЛШ, тиск у легеневій артерії). Були використані такі методи ехокардіографії:

- дослідження в В і М режимах;
- імпульсно-хвильова доплерографія кровотоку;
- постійно-хвильова доплерографія кровотоку;
- кольорова та тканинна доплерографія.

ЕхоКГ за стандартними методиками виконувалася на апараті “MedisonSonoAce 9900” (Samsung, Корея) і визначали такі параметри [135, 136]:

- кінцево-сistolічний розмір (КСР) лівого шлуночка – норма (2,1-4,0 см). Візуалізація проводиться в парастернальній позиції на рівні поперечника ЛШ, що відповідає рівню хорд мітрального клапану;

- кінцево-сistolічний об’єм (КСО) лівого шлуночка – норма (45-75 мл). Візуалізація проводиться в парастернальній позиції по короткій вісі ЛШ на рівні папілярних м’язів та в апікальних 4- та 2-камерних доступах;

- індекс КСО – норма (23-38 мл/м²); Обчислення ІКСО виконувалось за формулою: КСО (мл)/площа поверхні тіла (м²);

- кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка – норма (3,5-5,8 см). Вимірювання здійснювалося в В-режимі з парастернального доступу по довгій вісі ЛШ;

- кінцево-діастолічний об’єм (КДО) лівого шлуночка – норма (110-147 мл). Вимірювання здійснювалося в В-режимі з парастернального доступу по короткій вісі ЛШ на рівнях папілярних м’язів та в апікальних 4- та 2-камерних доступах;

- індекс КДО – норма (55-73 мл/м²); Обчислення ІКДО виконувалось за формулою: КДО (мл)/площа поверхні тіла (м²);

- товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу – норма (7-10 мм);

- товщина стінки лівого шлуночка (ЗС) в діастолу – норма (8-11 мм);

– передньо-задній розмір лівого передсердя по короткій осі (ЛП) – від задньої стінки аорти до ендокарда задньої стінки передсердя перед початком діастолі – за даними У. Вилкенсхоф (2007) його середнє значення в нормі становить $(3,0 \pm 0,3)$ см, межі коливань (1,8-3,9 см);

– фракція викиду (ФВ) – норма (55-75%). ФВ ЛШ розраховується після отримання КДО і КСО за формулою:

$$\text{ФВ ЛШ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%.$$

Цей метод може давати похибку, тому всім пацієнтам було проведено вимірювання ФВ біплановим методом дисків (модифікований алгоритм Сімпсона).

– маса міокарда (ММ) – норма (100-180 г);

– індекс маси міокарда (ІММ) ($\text{г}/\text{м}^2$) – норма (для чоловіків – 115, для жінок – 95); Обчислення ІММ виконувалось за формулою: $\text{ІММ} = \text{ММ ЛШ} / \text{площа поверхні тіла}, \text{м}^2$.

Площа поверхні тіла розраховувалась за формулою Дю Буа:

$$S = \text{зріст (см)}^{0,725} \times \text{вага (кг)}^{0,425} \times 0,007184.$$

Обчислення маси міокарда виконувалось за формулою Penn Convention: $\text{ММ ЛШ} = 1,04 \times [(\text{КДР ЛШ} + \text{ЗСт ЛШ} + \text{МШП})^3 - \text{КДР ЛШ}^3] - 13,6$;

– кінцево-сistolічний розмір правого шлуночка – норма (1,9-3,8 см);

– діаметр аорти – норма (2,1-4,4 см);

– Е/А – співвідношення максимальних швидкостей потоку крові на початку (пік Е) та на кінець (пік А) діастолі (норма – 1,5-1,7);

– наявність мітральної та трикуспідальної недостатності;

– товщина стінки ПШ – норма (до 0,6 см);

– підрахунок ВТС проводився за формулою: $(2 \times 3C) / \text{КДР ЛШ}$ та дозволив розрізняти збільшення маси ЛШ на концентричну гіпертрофію ($\text{ВТС} \geq 0,42$) та ексцентричну гіпертрофію ($\text{ВТС} \leq 0,42$);

– DT – час сповільнення раннього діастолічного потоку (в нормі 190 ± 20 мсек);

– IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (норма в спокою 70-90 мс).

Найважливішим параметром внутрішньо серцевої гемодинаміки є ФВ ЛШ. За рівнем цього показника встановлювалась: наявність систолічної дисфункції ЛШ, ступінь тяжкості дисфункції ЛШ, як важливого показника прогнозу виживання хворих та одного з критеріїв визначення показань та протипоказань медикаментозних та немедикаментозних методів лікування, ефективність лікувальних заходів.

Рентгенографія ОГК. За допомогою рентгенологічного дослідження виявлялась інформація, щодо наявності та вираженості венозного застою у легенях або їх набряк. Однак рентгенографія грудної клітини має обмежене значення в діагностуванні СН, оскільки дисфункція ЛШ може бути наявною без ознак кардіомегалії. Цей метод використовується для діагностики і контролю ефективності лікування таких ускладнень СН, як гідроторакс, тромбоемболія гілок легеневої артерії. За допомогою цього методу дослідження проводилась диференціальна діагностика із патологією дихальної системи. Найбільш типові патологічні дані рентгенологічного дослідження грудної порожнини при ХСН це: кардіомегалія, ознаки легеневого застою/набряку легень, плевральний випіт, підвищена прозорість легневих полів). Загальноприйнятим критерієм кардіомегалії є збільшення кардіоторакального індексу (відношення найбільшого поперечного розміру серця до найбільшого внутрішнього поперечного розміру грудної клітини) понад 50%.

Із додаткових інструментальних методів дослідження у частини хворих використовували: 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 вираженості 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). Лінійним датчиком, що вимірює в частотному діапазоні 7 МГц, фіксують зміни діаметру плечової артерії (ПА) у відповідь на збільшений потік крові при проведенні проби з реактивною гіперемією (потікзалежна реакція) [137].

Дослідження починають після 10-хвилинного перебування пацієнта у горизонтальному положенні. В ході дослідження діаметр ПА вимірюють в стані спокою, потім навколо плеча накладають манжету сфігмоманометра дистальніше досліджуваної ділянки і нагнітають її на 50 мм.рт.ст. більше від вихідного рівня систолічного артеріального тиску на момент дослідження. Тривалість фази оклюзії складає 5 хвилин. Через 90 секунд після зняття манжети вимірюють діаметр ПА. Вимірювання проводять лінійним методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох точок, встановлених ультразвуковим курсивом: одна – на кордоні адвентиція – медіа передньої стінки судини, друга – на кордоні медіа – адвентиція задньої стінки. За діаметр ПА беруть середню величину, обчислену в трьох серцевих циклах у фазу діастолі. Розраховують потікзалежну дилатацію, яка дорівнює відношенню зміни діаметра ПА протягом реактивної гіперемії до діаметру артерії в стані спокою, вираженому у відсотках до вихідного діаметру. Дисфункція ендотелію характеризується порушеною здатністю судин до релаксації та забезпечувати збільшення кровотоку у відповідь на

фармакологічні та фізичні стимули. Умовно прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії її дилатацію на тлі реактивної гіперемії більше, ніж на 10% від вихідного діаметру; менше її значення або вазоконстрикція вважаються патологічними.

Основні показники структурно-функціонального стану серця та лабораторні дані обстежуваних представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Показники структурно-функціонального стану серця та лабораторні дані

Показники	Медіана	Інтерквартильний розмах
ФВ ЛШ, %	27	[21-34]
іКДО, мл/м ²	103	[85-126]
Об'єм ЛП, мл	125	[110-150]
і ММ ЛШ, гр/м ²	139	[121-160]
NTproBNP, пг/мл	322	[192-723]
Гемоглобін, г/л	144	[129-154]
Креатинін, мкмоль/л	101	[88-120]
ШКФ, мл/хв	64	[50-79]
Глюкоза, ммоль/л	5,3	[4,7-6,5]
Сечова к-та, мкмоль/л	446	[371-572]

Скорочення: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; і КДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму; і ММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЛП – ліве передсердя.

Функціональні можливості пацієнтів досліджувались за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Тест проводили на фоні досягнутого за допомогою медикаментозного лікування еуволемічного стану. При цьому дослідженні вимірювалась відстань, яку пацієнт проходить впродовж 6 хвилин з самостійно обраною швидкістю за умови відсутності суб'єктивних ознак погіршення загального стану: поява або збільшення задишки, посилення серцебиття, поява ціанозу, виникнення слабкості. Попередньо з хворим проводиться інструктаж щодо правил виконання тесту. У хворих на ІХС результати проби з 6-хвилинною ходьбою корелюють з ФК за NYHA.

Оцінка якості життя (ЯЖ) проводилась за допомогою стандартизованої Міннесотської анкети – Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ), яка вважається «золотим» стандартом серед хворобо-специфічних анкет при ХСН для оцінки ЯЖ. Опитування проводилось на етапі включення пацієнта в дослідження. Анкета складається з 21 запитання, що розкривають різні категорії ЯЖ хворого на ХСН. Для відповіді на кожне запитання використовується шкала Лікерта, яка складається з 6 пунктів. Відповіді дозволяють визначити, наскільки наявна серцева недостатність обмежує по-перше, фізичні (функціональні) можливості хворого справлятися із звичайними повсякденними навантаженнями (самообслуговування, толерантність до фізичного, соціального, емоційного навантаження, необхідність мати відпочинок та адекватний сон, мобільність та незалежність); по-друге, суспільні зв'язки пацієнта та соціально-економічні аспекти (участь в житті сім'ї, місце в сім'ї, матеріальне забезпечення та витрати на лікування, професійні обов'язки, зв'язки з друзями та активний відпочинок); по-третє, позитивне емоційне сприйняття життя (відчуття тягара для сім'ї та друзів, втрата контролю над життям і над собою, переляк за майбутнє та безвихідь). В результаті підраховується загальний показник ЯЖ, що виходить в результаті простого сумування всіх відповідей. Найгірший ЯЖ відповідає загальне значення 105, а найкращий – 0 [138, 139].

АНКЕТА MLHFQ

Серцева недостатність заважала Вам жити так, як хотілось би через:

Симптом

Ні Незначно Дуже сильно

1. набряк стоп, гомілок

0 1 2 3 4 5

2. необхідність відпочивати сидячи та/або лежачи впродовж дня

0 1 2 3 4 5

3. труднощі при ходьбі чи підйомі вгору сходами

0 1 2 3 4 5

4. обмежень під час роботи по дому або на дачі

0 1 2 3 4 5

5. неможливість далеких поїздок

0 1 2 3 4 5

6. порушення повноцінного сну вночі

0 1 2 3 4 5

7. труднощі у взаємовідносинах з родичами та/або друзями

0 1 2 3 4 5

8. обмеження можливості заробляти на життя

0 1 2 3 4 5

9. неможливості повноцінного активного відпочинку, занять спортом

0 1 2 3 4 5

10. Неможливості повноцінного статевого життя

0 1 2 3 4 5

11. Дотримання дієти, що обмежує кількість та різноманітність вживаних продуктів

0 1 2 3 4 5

12. Відчуття нестачі повітря

0 1 2 3 4 5

13. Відчуття втомлюваності, відсутності енергії

0 1 2 3 4 5

14. Необхідності періодично знаходитися в лікарні

0 1 2 3 4 5

15. Витрати на медичні препарати

0 1 2 3 4 5

16. Побічної дії препаратів

0 1 2 3 4 5

17. Відчуття, що ви зайвий клопіт для родичів

0 1 2 3 4 5

18. Відчуття безпорадності

0 1 2 3 4 5

19. Відчуття хвилювання, тривоги

0 1 2 3 4 5

20. Нездатність до концентрації уваги і погіршення пам'яті

0 1 2 3 4 5

21. Депресія

0 1 2 3 4 5

Поняття ЯЖ – це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування досліджуваного, що заснована на його суб'єктивному сприйнятті і на сьогодні є важливим критерієм сукупної характеристики стану хворих з ХСН. ЯЖ розглядається як самостійний критерій оцінки ефективності лікування і є динамічною характеристикою, що дозволяє робити висновок про якісні та кількісні зміни в самовідчутті людини в часі, а також у порівнянні з іншими людьми. ЯЖ – це багатофакторне поняття, що складається з безлічі компонентів. У зв'язку з цим поряд з іншими (економічними, психосоціальними, технологічними і т.д.) виділяють медичні аспекти ЯЖ. Під медичним аспектом ЯЖ розуміють вплив самого захворювання (його симптомів та ознак) та обмеження функціональної здатності, що настає в результаті хвороби, а також лікування на повсякденну життєдіяльність хворого.

Рівень побутової фізичної активності оцінювали за допомогою опитувальника університету Дюка (Duke Activity Status Index – DASI). Анкета індексу фізичної активності Університету Дюка складена з урахуванням здатності виконувати різні види фізичних навантажень, що були співставлені з показниками максимального споживання кисню хворими на стенокардію та ІХС. Опитувальник складається з 12 запитань про повсякденну фізичну активність, що потребують відповідей «так» чи «ні».

Запитання анкети:

1. Чи можете Ви потурбуватись про себе, тобто одягнутись, прийняти ванну, сходити в туалет?

Так – 2,75 Ні – 0

2. Обійти свою квартиру?

Так – 1,75 Ні – 0

3. Пройти 1-2 квартали вулицею?

Так – 2,75 Ні – 0

4. Підняти сходами або вийти на гору?

Так – 5,50 Ні – 0

5. Пробігти коротку дистанцію?

Так – 8,0 Ні – 0

6. Робити легку роботу в домі, наприклад витерти пил або помити посуд?

Так – 2,7 Ні – 0

7. Робити середньої складності роботу в домі, наприклад пропилососити, помити підлогу?

Так – 3,5 Ні – 0

8. Робити важку роботу в домі, наприклад натерти підлогу, піднімати (підняти) або пересувати меблі?

Так – 8,0 Ні – 0

9. Виконувати роботу в саду, наприклад обрізати листя, садити дерева або косити газони?

Так – 4,5 Ні – 0

10. Займатися сексом?

Так – 5,25 Ні – 0

11. Приймати участь або займатись активним відпочинком, наприклад настільним тенісом, танцями, активним збиранням грибів?

Так – 6,0 Ні – 0

12. Займатись силовими видами спорту, наприклад плаванням, футболом, ходьбою або катанням на лижах?

Так – 7,5 Ні – 0

Після відповіді на запитання підраховується сума індексів позитивних відповідей. Чим вище індекс, тим краще фізична активність хворого.

Для виконання 4-х перших і останнього завдання пацієнти були включені в дослідження в еуволемічному стані після етапу лікування в стаціонарі протягом 10-20 днів, що було спрямоване на подолання декомпенсації кровообігу і отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [7].

Еуволемічний стан розцінюється як відсутність клінічних ознак затримки рідини в організмі (відсутність ортопноє, застійних явищ в легенях, гідротораксу, асцити та периферичних набряків). Пацієнти в еуволемічному стані з артеріальним тиском вище 90 і 60 мм. рт. ст. розцінювалися як гемодинамічно стабільні пацієнти.

Для виконання 5-го завдання пацієнти були включені при госпіталізації з декомпенсацією ХСН (на етапі клінічної декомпенсації) і розподілені на дві групи в залежності від коливань креатиніну і рівня ШКФ при виписці з стаціонару.

Згідно із сучасною термінологією пацієнти з декомпенсованою ХСН (яка розглядається як одна з форм гострої СН) є гемодинамічно нестабільними (з явищами центрального застою, а у частини хворих з ознаками гіпоперфузії), що потребують госпіталізації. Швидкість наростання симптоматики може бути різною у різних пацієнтів: від кількох днів або навіть тижнів погіршення (наприклад, посилення задишки чи набряків). Отже, декомпенсація хронічної серцевої недостатності це стан із швидким наростанням симптомів і скарг, характерних для порушення роботи серця, з характерними скаргами і симптомами ГСН.

Структура фармакотерапії нейрогуморальними антагоністами наведена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Нейрогуморальні антагоністи та відсоток від цільової дози

Препарат	Відсоток від цільової дози
Інгібітор АПФ/ блокатор рецепторів ангіотензину (сартан)	31,6 %
Бета-адреноблокатор	40,8 %
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	56,5 %

Пацієнти отримували всю необхідну супутню терапію, включаючи кардіоваскулярні засоби з них антиаритмічну терапію отримували 36,5 % пацієнтів, антикоагулянти – 60,4 %, антиагреганти – 34,7 % та статини – 55,2 % хворих. Доза діуретичної терапії була підібрана індивідуально. Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених хворих наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених хворих

Препарат/група препаратів	N	%
Аміодарон	49	36,5 %
Івабрадин	11	8,2 %
Дигоксин	4	2,9 %
Антагоніст кальцію	6	4,5 %
Антиагреганти	43	34,7 %
Антикоагулянти	81	60,4 %
Статини	74	55,2 %
Нітрати	22	16,4 %

2.2.3 Методи обчислення та аналізу даних

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць “Excel” та пакету програми “STATISTICA” for Windows. Release 6.0, StatSoft, USA (розділи Basic Statistic, Descriptive Statistics, Nonparametric Statistics, Survival Analysis).

Методи описової статистики використовувались для опису якісних ознак абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіана, верхній та нижній кuartиль, оскільки розподіл всередині групи кількісних параметрів, як правило, відрізнявся від нормального.

Точний критерій Фішера застосовували для визначення характеру розподілення на підставі чого робили висновки про прийняття або відхилення гіпотези щодо нормального розподілення щільності імовірності значень досліджуваної ознаки. При розподіл кількісних показників, що відрізнялись від нормального, для її описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (Me [LQ, UQ]). Інтерквартильний розмах – це різниця між 25 % і 75 % процентилями вибірки.

Перевірка гіпотез про розходження в групах (достовірність різниці 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 χ^2 - Пірсона з побудовою таблиць спряженості. Різниця вважалась достовірною при значенні $p < 0,05$.

Щільність взаємозв’язку та напрямок між параметрами оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмена.

Для виявлення достовірної різниці у показниках до та після застосування фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном (вибірки що пов’язані) використовували критерій знакових рангів

Уїлкінсона, за допомогою якого оцінюють відмінності між двома рядами параметрів для однієї і тієї ж сукупності досліджуваних, але в різних умовах або в різний час. Для цього всі абсолютні величини зрушень ранжуються, потім отримують суму рангів. Якщо інтенсивність зрушень в одну сторону більше, то сума рангів абсолютних значень зрушень в протилежну сторону буде значно нижче, ніж це могло б бути при випадкових змінах. В тому випадку, коли зрушення в ту чи іншу сторону відбуваються випадково, то суми їх рангів виявляються приблизно рівними.

Для виявлення предикторів НД на першому етапі всі потенційні параметри тестувались за допомогою бінарної логістичної регресії і були розраховані нескориговані співвідношення шансів (odds ratio) та 95 % довірчі інтервали. Довірчий інтервал – інтервал, у межах якого з заданою довірчою імовірністю можна чекати значення випадкової величини, що оцінюється. Незалежні предиктори НД ($p < 0,05$) визначались за допомогою покрокового підходу. Для цього статистично значущі фактори послідовно додавались до багатовимірної логістичної регресії з розрахуванням скоригованих співвідношень шансів. Модель мультиваріантної логістичної регресії включала вік та стать пацієнта незалежно від їх статистичної значущості у бінарній регресії, враховуючи те, що вони є основними демографічними конфаундерами. Чинники з $p \geq 0.05$ виключалися з багатовимірних моделей. Якість мультиваріантної логістичної регресії визначалася за допомогою тесту порівняння правдоподібності (Likelihood Ratio Test).

Оцінка виживання хворих протягом 12, 24, 27,5 місяців проводилась за допомогою телефонного спілкування та пошти. Для подальшого аналізу виживання використовували метод побудови кривих виживання Каплана-Мейера та застосовували логранговий критерій для їх порівняння.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕМОДИНАМІЧНО СТАБІЛЬНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХСН ІЗ НД ТА БЕЗ ТАКОВОЇ ЗА ОСНОВНИМИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ОЦІНКА СТАНУ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ

3.1 Порівняльний аналіз груп гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН із НД та без такої за основними клініко-інструментальними показниками.

На першому етапі дослідження були вивчені в порівняльному аспекті клініко-інструментальні та лабораторні показники пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з НД та без такої.

Пацієнти, що увійшли в дослідження на стадії компенсації ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, були розподілені на дві групи за рівнем ШКФ: перша група з нирковою дисфункцією (НД) ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$), друга – без НД ($\text{ШКФ} \geq 60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$). Рівень ШКФ є ключовим для визначення ХХН. За її рівнем визначають стадію ХХН [55]. У настановах KDIGO 2012 наголошується, що ХХН не є діагнозом сама по собі й визначення причин важливе для прогнозування та лікування ниркового процесу [56].

Необхідно звернути увагу, що стадії ХХН визначаються згідно з рівнем ШКФ, а не креатиніну. Виділяють 5 стадій ХХН: I ст. – $\text{ШКФ} > 90 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$; II ст. – ШКФ від 60 – 89 мл/хв./1,73 м^2 ; III ст. – ШКФ від 30 до 59 мл/хв./1,73 м^2 ; IV ст. – ШКФ від 15-29 мл/хв./1,73 м^2 ; V ст. – $\text{ШКФ} < 15 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$. Критичним, із точки зору порушення функції нирок, є зниження ШКФ нижче 60 мл/хв./1,73 м^2 , що свідчить про втрату нирками як мінімум 50% своїх нормальних функцій [55]. Якщо ШКФ нижче 60 мл/хв./1,73 м^2 , наявна хронічна хвороба нирок навіть при відсутності будь-яких маркерів ушкодження. З таким рівнем ШКФ пов'язано зростання ускладнень і ризиків при серцево-судинних захворюваннях.

В нашому дослідженні у 53 пацієнтів була виявлена НД, що склало 39,5% (Рис. 3.1).

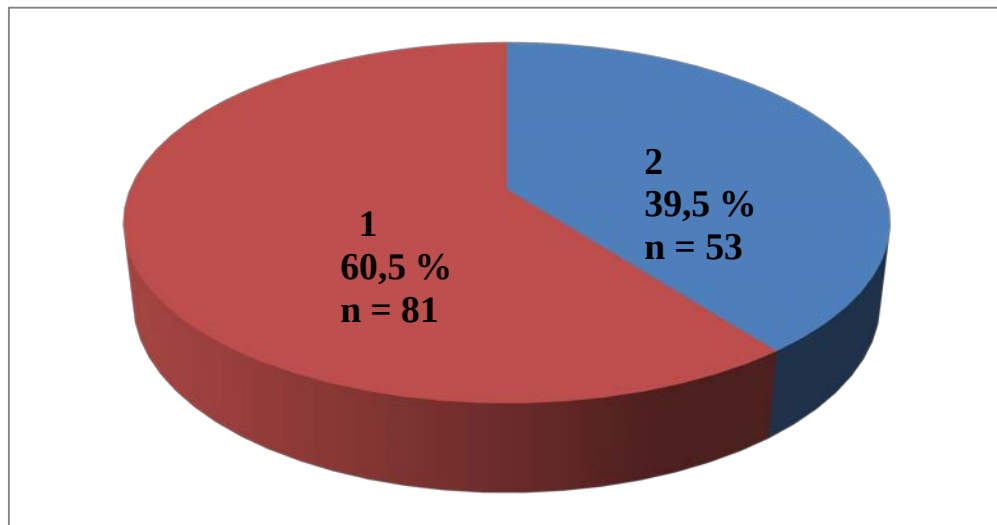


Рисунок 3.1 Розподілення НД серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Примітка: 1. ШКФ ≥ 60 мл/хв./1,73 м², 2. ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м².

Медіана ШКФ в групі з НД дорівнювала 47 мл/хв./1,73 м², в групі без НД – 75 мл/хв./1,73 м². У групі з ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м² домінували жінки; також остання характеризувалася більшою частотою наявності ІХС, АГ, ЦД та більшим класом за NYHA.

Обидві групи були співставні і не мали статистично значущих відмінностей за частотою перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) ($p = 0,121$), фібриляції передсердь (ФП) ($p = 0,083$), ХОЗЛ ($p = 0,306$) та анемії ($p = 0,112$).

Пацієнти не відрізнялися за структурою призначеного лікування, а саме за діуретичною терапією, частотою прийому бета-блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), а також антагоністів мінералкортикоїдних рецепторів (АМР) (табл. 3.1.1) [140, 141].

Таблиця 3.1.1

Стать, супутня серцево-судинна патологія, коморбідні стани та структура фармакотерапії у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності НД

Показники	Пацієнти з нирковою дисфункцією (n=53)		Пацієнти без ниркової дисфункції (n=81)		P
	N	%	n	%	
Чоловіки	37	70,0	76	94,0	0,021
Ішемічна хвороба серця	48	90,6	55	67,9	0,003
Артеріальна гіпертензія	44	83,1	54	66,6	0,004
Дилятаційна кардіоміопатія	3	5,7	19	23,5	0,006
Інфаркт міокарда в анамнезі	26	47,2	29	52,7	0,127
Фібриляція передсердь	31	58,5	35	43,2	0,083
НУНА II ФК	9	20,0	36	80,0	<0,010
НУНА III-IV ФК	44	83,0	45	55,6	0,009
Хронічне обструктивне	13	48,2	14	51,8	0,306
Анемія	22	41,5	17	20,9	0,112
Цукровий діабет	22	41,5	16	19,7	0,006
Діуретик (и)	51	96,0	76	93,0	0,541
іАПФ або БРА II	26	49,0	51	63,1	0,111
БАБ	45	85,0	72	90,2	0,376
АМР	42	79,2	70	87,1	0,272

Скорочення: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II; БАБ – бета-адреноблокатори; АМР – антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів.

Пацієнти обох груп не мали статистично достовірних відмінностей за такими гемодинамічними показниками, як ЧСС, САТ, ФВ ЛШ, індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (іКДО ЛШ). При цьому, за наявності істотного порушення вазодилатуючої функції ендотелію в обох групах, пацієнти з НД та без неї достовірно не відрізнялися за відсотком приросту діаметру плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією. Разом з тим, пацієнти без НД мали кращу якість життя (менша сума балів за анкетною MLHFQ), демонстрували кращу побутову фізичну (The Duke Activity Status Index) активність та долали більшу дистанцію впродовж 6 хвилин (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Вік, індекс маси тіла, показники гемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження та якості життя у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з НД та без такої

Показники	ШКФ < 60 мл /хв./1,73 м ² (n=53)	ШКФ ≥ 60 мл /хв./1,73 м ² (n=81)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Вік, роки	67 (63;70)	58 (45;76,4)	<0,001
ІМТ (суюлемія)	27 (24;30)	27,6 (24;31)	0,790
ЧСС уд/хв	76 (70;82)	72 (66;80)	0,357
САТ, мм.рт.ст.	110 (100; 120)	110 (110-120)	0,286
ФВ ЛШ, %	26 (21;33)	29 (22;35)	0,443
і КДО, мл/м ²	101 (85;126)	104 (84;125)	0,911

Продовження табл. 3.1.2

Показники	ШКФ < 60 мл /хв./1,73 м ² (n=53)	ШКФ ≥ 60 мл /хв./1,73 м ² (n=81)	Р
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
ПЗВД, %*	5,26 (3,1; 7,8)	5,0 (2,9; 9,7)	0,632
ШКФ мл/хв/м ²	47 (39; 53)	75 (65; 86)	
Дистанція 6-хв ходи, м	273 (211; 371)	390 (309; 460)	<0,001
Індекс фізичної активності, бали	15,9 (9,95; 23,2)	18,9 (13,4; 32,2)	0,011
Анкета MLHFQ, бали	57 (48; 70)	46 (23; 64)	0,004

Скорочення: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ПЗВД – потік-залежна вазодилатація плечової артерії; Анкета MLHFQ – анкета якості життя; ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об’єму; Примітка: * – норма >10 %.

Враховуючи той факт, що групи достовірно відрізнялись за віком ($p < 0,001$) і це може вплинути на показники фізичної активності, якості життя, на спроможність виконувати 6-хвилинний тест а також на інші показники, що були проаналізовані, було проведене корегування досліджуваних груп пацієнтів за віком. Після корегування груп за віком, достовірна різниця ($p = 0,017$) зберігалась в якості життя (за анкетною MLHFQ) та за тестом з 6-хвилинною ходьбою ($p = 0,003$), при цьому обидві групи пацієнтів не мали різниці ($p = 0,38$) в побутовій фізичній активності. Отримані результати представлені в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Показники досліджуваних пацієнтів після корегування за віком

Показники	Пацієнти з нирковою дисфункцією (n=53)		Пацієнти без ниркової дисфункції (n=44)		Р
Вік, роки (Me, інтерквартильний розмах)	67	(63;70)	64	(59; 69)	0,127
Чоловіки (n,%)	37	70,0	40	90,0	0,010
САТ, мм.рт.ст. (Me, інтерквартильний розмах)	110	(100;120)	112	(110; 120)	0,158
ЧСС, уд/хв. (Me, інтерквартильний розмах)	76	(70; 82)	72	(66; 78)	0,090
ФВ ЛШ, % (Me, інтерквартильний розмах)	26	(21; 33)	28	(20; 35)	0,650
і КДО, мл/м ² (Me, інтерквартильний розмах)	101	(85; 126)	110	(81; 128)	0,833
НУНА III-IV ФК, (n, %)	44	83	33	75	0,330
Дистанція 6-хв. ходи, м	273	(211; 371)	369	(269; 421)	0,008
Індекс фізичної активності, бали	15,9	(9,95; 23,2)	17,9	(9,9; 23,4)	0,629
Анкета MLHFQ, бали	57	(48; 70)	49	(33,65)	0,022

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Анкета MLHFQ – анкета якості життя; іКДО – індекс кінцево-діастолічного об’єму.

Обидві групи було порівняно за іншими показниками функції нирок як рівні креатиніну плазми крові, азоту сечовини, добової мікроальбумінурії та співвідношення альбумін / креатинін сечі (табл. 3.1.4). Цікавим виявився факт відсутності значущої різниці в рівнях добової мікроальбумінурії (МАУ)

($p = 0,058$) при її наявності в 94% хворих, а також у величинах співвідношення альбумін/креатинін у сечі ($p = 0,950$). В той же час, у пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв./ $1,73$ м² спостерігали очікувано достовірно вищі показники креатиніну плазми крові ($p < 0,001$), а також азоту сечовини ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1.4

Показники функції нирок в залежності від рівня ШКФ

Показники	ШКФ < 60 мл /хв./$1,73$ м² (n=53)	ШКФ ≥ 60 мл /хв./$1,73$ м² (n=81)	P
Креатинін плазми крові (мкмоль/л)	127 (109; 148)	93 (84; 102)	$<0,001$
Азот сечовини (ммоль/л)	2,8 (2,5; 3,5)	2,4 (2,1; 2,5)	$<0,001$
Добова МАУ (мг/24 години)	110 (72; 170)	102 (70; 154)	0,058
Співвідношення альбумін/креатинін сечі (мг/ммоль)	12,3 (9,95; 18,7)	12,9 (10,2; 18,3)	0,950

Був проведений порівняльний аналіз груп з НД та без такої за біохімічними показниками досліджуваних хворих (рівнями К плазми крові, гемоглобіну, глюкози, інсуліну, сечової кислоти, NTproBNP, ІЛ-6 та цитруліну). Результати наведені у табл. 3.1.5 свідчать про відсутність розбіжностей в обох групах за рівнем калію плазми крові, глюкози крові, інсуліну та рівня NTproBNP. Водночас, хворі з НД мали достовірно вищі рівні гемоглобіну (за медіанних значень у референтних межах в обох групах), вищі рівні сечової кислоти, ІЛ-6, та цитруліну (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Біохімічні показники, рівень NTproBNP та маркери системного імунзапальної реакції у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від ниркової функції

Показники	ШКФ < 60 мл /хв./1,73 м² (n=53)	ШКФ ≥ 60 мл /хв./1,73 м² (n=81)	P
К плазми крові, мкмоль/л	4,5 (4,3; 4,7)	4,4 (4,3; 4,5)	0,086
Гемоглобін, г/л	137 (123; 149)	147 (136; 155)	0,009
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,8; 7,0)	5,3 (4,7; 5,9)	0,095
Інсулін, мк/МО/мл	12 (0,5;84)	10 (6,25; 20)	0,106
Сечова кислота, мкмоль/л	557 (416; 647)	415 (344; 509)	<0,001
NTproBNP, нг/дл	363 (201; 1299)	295 (152; 714)	0,22
ІЛ 6, пг/мл	3,5 (1,7; 9,8)	1,8 (0,9; 5,7)	0,007
Цитрулін, ммоль/л	119 (97; 159)	96 (78; 108)	<0,001

Завдяки проведеному аналізу, було виявлена клінічно значуща НД (ШКФ < 60 мл /хв./1,73 м²) у 39,5% випадків. У групі пацієнтів з НД достовірно частіше зустрічалися жінки, хворі III-IV класу за NYHA та 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 ходою, гіршу якість життя, та водночас, характеризувалися вищими рівнями циркулюючих сечової кислоти, ІЛ-6 та цитруліну. Між групами пацієнтів з НД та без неї не виявлено достовірних відмінностей за показниками гемодинамики (ЧСС, САТ, ФВ ЛШ, іКДО), ступенем потік-залежної вазодилататорної відповіді, рівнями калію,

NTproBNP у плазмі. Пацієнти обох груп отримували підтримуючу фармакотерапію нейрогуморальними антагоністами (іАПФ, БРА II, БАБ, АМР) та діуретиками згідно зі стандартами лікування ХСН і не мали достовірної різниці за структурою терапії.

3.2 Стан ниркової функції у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від клінічних показників та параметрів гемодинаміки.

На наступному етапі роботи вивчались 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 ЛШ, отриманими в процесі їх клінічного та інструментального обстеження.

Почергово, за медіанами віку, показників центральної гемодинаміки (ЧСС, САТ, ФВ ЛШ), ступенем потікзалежної вазодилатації, індексом маси тіла та ознакою наявності або відсутності супутньої патології пацієнти з ХСН та зниженою ФВ ЛШ були розподілені на групи і отримані групи були порівняні за вищезазначеними показниками ниркової функції.

ШКФ виявилась достовірно нижчою у жінок, пацієнтів з ІХС у порівнянні з хворими на ДКМП, у групі пацієнтів з супутньою АГ, та таких, що належали до III-IV класу за NYHA. Натомість, не виявлено залежності величини зазначеного показника від перенесеного інфаркту міокарда, наявності фібриляції передсердь (ФП) (табл. 3.2.1) [142].

Таблиця 3.2.1

**Показники стану ниркової функції у пацієнтів з ХСН зі
зниженою ФВ ЛШ залежно від віку, статі, наявності супутньої
серцево-судинної патології та клінічним станом пацієнтів**

	ШКФ (мл/хв/1,73 м²) Me, [LQ, UQ]	МАУ (мг/24 години) Me, [LQ, UQ]	Азот сечовини (ммоль/л) Me, [LQ, UQ]	Співвідношення альбумін/ креатинін сечі (мг/ммоль) Me, [LQ, UQ]	Частка пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²
Чоловіки n= 113	68 [55; 81]	104 [70; 160]	2,5 [2,24; 2,9]	12,7 [10,16; 18,69]	n= 37 (32,7 %)
Жінки n=21	50 [42; 59] ***	108 [72; 136]	2,5 [2,3; 2,63]	12,2 [10,7; 17,5]	n= 16 (76,1 %)
ІХС n=103	62 [48; 76]	108 [72; 176]	2,5 [2,26; 3,0]	12,96 [9,95; 19,16]	n= 48 (46,6%)
ДКМП n=22	73,5 [62; 87] **	80 [60; 45]	2,1 [2,24; 2,6]	11,63 [10,17; 16,44]	n= 3 (13,6 %)
АГ n=98	62 [50; 76]	111 [72; 180]	2,5 [2,27; 3,0]	13,06 [10,24; 18,69]	n= 44 (44,8 %)
АГ відсутня n=36	73,5 [62; 87] *	85,5 [68; 120]	2,4 [2,24; 2,55]	11,69 [9,33; 18,11]	n= 9 (25 %)
НУНА II n=45	69 [61; 87]	80 [60; 120]	2,4 [2,2; 2,6]	11,69 [8,58; 15,2]	n= 45(20 %)
НУНА III-VI n=89	60 [47; 74] ***	120 [80; 190] **	2,5 [2,3; 3] **	13,81 [10,37; 20,0] *	n= 44 (49%)
ІМ в анамнезі n=55	63 [46; 75]	96,8 [70; 192]	2,5 [2,3; 3]	12,18 [10,2; 20,0]	n= 26 (47,3 %)
Відсутність ІМ в анамнезі n=79	60 [47; 74]	105 [72; 150]	2,4 [2,2; 2,7]	13,07 [9,66; 18,12]	n= 27 (34,1 %)
Фібриляція передсердь n=66	60 [49; 76]	102 [72; 150]	2,5 [2,22; 2,89]	12,52 [9,95; 17,72]	n= 31 (46,9 %)
Синусовий ритм n=68	67 [52,5; 81]	104,5 [71; 186]	2,6 [2,24; 2,85]	14,88 [9,98; 19,19]	n= 22 (32,3 %)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$; *** - $p < 0,0005$.

Скорочення: ІХС – ішемічна хвороба серця, ДКМП – дилатаційнакардіоміопатія; АГ – артеріальна гіпертензія, НУНА – функційний клас за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця; ІМ – інфаркт міокарда; ШКФ – швидкість клуб очкової фільтрації; МАУ – мікроальбумінурія.

Достовірно нижчою ШКФ була в групі пацієнтів з ЦД і анемією, в той час, як наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) не впливало на величину даного показника (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

**Показники стану ниркової функції у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ
ЛШ залежно від супутньої коморбідної патології**

	ШКФ (мл/хв/1,73 м²) Me, [LQ, UQ]	МАУ (мг/24 години) Me, [LQ, UQ]	Азот сечовини (ммоль/л) Me, [LQ, UQ]	Співвідношення альбумін / креатинін сечі (мг/ммоль) Me, [LQ, UQ]	Частка пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²
ХОЗЛ n=27	60 [43; 81]	120 [80; 210]	2,4 [2,15; 3,2]	15,28 [8,83; 20,54]	n= 12 (44,4 %)
Відсутність ХОЗЛ n=101	64 [50; 79]	100 [68; 154]	2,5 [2,26; 2,8]	12,07 [9,95; 10,09]	n= 41 (38,3 %)
Цукровий діабет n=38	55 [42; 74]	123 [75; 192]	2,6 [2,3; 3,3]	15,8 [10,44; 20,54]	n= 22 (57,9 %)
Відсутність цукрового діабету n=96	65 [55; 81] **	93,2 [68; 150]	2,4 [2,24; 2,7] *	12,07 [9,63; 17,8]	n= 31 (32 %)
Анемія n=39	55 [42; 71]	117 [75; 159]	2,6 [2,3; 3,3]	13,29 [9,61; 17,34]	n= 22 (56,4 %)
Відсутність анемії n=95	67 [55; 80]*	104 [68; 190]	2,4 [2,2; 2,7]*	12,07 [9,96; 19,11]	n= 31 (32,6 %)

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,0005$;

Скорочення: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; МАУ – мікроальбумінурія; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Жодних залежностей величини ШКФ від стану глобальної систолічної функції ЛШ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), рівня систолічного артеріального тиску (САТ) та магнітуди ПЗВД не спостерігали. Не було виявлено достовірної різниці за індексом маси тіла пацієнтів (табл. 3.2.3).

Рівень МАУ та співвідношення альбумін / креатинін сечі не відрізнялись у чоловіків та жінок та не залежали від віку пацієнтів та наявної

супутньої патології, такої як ІХС, АГ, перенесений ІМ в анамнезі, персистуюча/постійна ФП, за винятком достовірно вищих рівнів зазначених показників у групі пацієнтів III-IV класу за NYHA.

Цікавим виявився факт відсутності різниці рівня МАУ в групах з ЦД та без ЦД у досліджуваних пацієнтів з ХСН (табл. 3.2.1).

Рівень азоту сечовини був вищим у групі пацієнтів III-IV класу за NYHA (табл. 3.1.1), при супутніх ЦД і анемії (табл. 3.2.2). Рівень цього показника відрізнявся в групах з індексу маси тіла (ІМТ) $< 27,1 \text{ кг/м}^2$ та $\geq 27,1 \text{ кг/м}^2$ (табл. 3.2.3).

Подібно до рівня ШКФ, рівень азоту сечовини достовірно не відрізнявся в групах з супутніми ХОЗЛ, перенесеним ІМ в анамнезі, персистуючою/постійною ФП. Однак його рівні не залежали від статі, наявності ІХС, АГ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на відміну від рівня ШКФ [143].

Таблиця 3.2.3

Показники стану ниркової функції у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ залежно від віку, гемодинамічних показників та індексу маси тіла

	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) Me, [LQ, UQ]	МАУ (мг/24 години) Me, [LQ, UQ]	Азот сечовини (ммоль/л) Me, [LQ, UQ]	Співвідношення альбумін / креатинін сечі (мг/ммоль/л) Me, [LQ, UQ]
ФВ ЛШ < 27,75 # n = 67	62 [49; 74]	96 [68; 144]	2,5 [2,24; 3,0]	12,03 [10,2; 18,27]
ФВ ЛШ < 27,75 n = 67	68 [51; 82]	112 [72; 192]	2,5 [2,24; 2,7]	13,58 [9,61; 19,11]
ЧСС < 74 # n = 66	67,5 [53; 81]	103 [72; 160]	2,4 [2,24; 2,8]	11,8 [51; 82]
ЧСС $\geq$ 74 n = 68	60 [48; 78]	106 [70; 170]	2,5 [2,24; 2,8]	13,85 [10,28; 19,35]
САТ < 110 # n = 38	60 [43; 70]	104 [72; 144]	2,6 [2,39; 3,0]	13,55 [9,95; 18,27]
САТ $\geq$ 110 n = 96	66,5 [53; 81,5]	104 [71; 191]	2,4 [2,22; 2,7]	12,52 [10; 18,69]
ПЗВД < 5,15 # n = 66	64 [53; 80]	113 [80; 176]	2,4 [2,24; 2,95]	12,95 [10,17; 19,34]

Продовження табл. 3.2.3

	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) Me, [LQ, UQ]	МАУ (мг/24 години) Me, [LQ, UQ]	Азот сечовини (ммоль/л) Me, [LQ, UQ]	Співвідношен ня альбумін / креатинін сечі (мг/ммоль/л) Me, [LQ, UQ]
ПЗВД $\geq 5,15$ n = 68	64 [50; 78]	86,7 [68; 157]	2,5 [2,24; 2,7]	12,19 [9,7; 18,02]
Вік < 63 р. # n = 72	71 [60; 85]	108 [72; 150]	2,4 [2,2; 2,6]	13,16 [10,17; 19,23]
Вік ≥ 63 р. n = 55	52 [42; 65]***	90 [62; 170]	2,6 [6,3; 3,4]*	12,04 [9,61; 18,12]
ІМТ < 27,1 #n = 67	64 [48; 75]	100 [68; 170]	2,6 [2,3; 3]	13,18 [10,38; 20,00]
ІМТ $\geq 27,1$ n = 67	66 [55; 82]	104 [72; 154]	2,4 [2,1; 2,6]*	12,18 [9,44; 18,31]

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,0005$; # – медіана.

Скорочення: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ПЗВД – потікзалежна вазодилатація; ІМТ – індекс маси тіла.

Для поглибленого вивчення зв'язків між параметрами ниркової функції та іншими показниками пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (їх міри та напрямку) був використаний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між двома змінними. Кореляційний аналіз параметрів ниркової функції та клініко-інструментальних і лабораторних показників дозволив констатувати наявність слабких або помірних, але високо достовірних зв'язків між ШКФ та рівнем сечової кислоти у крові (обернений: $r = -0,33$; $p < 0,001$), ШКФ та рівнем інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (прямий: $r = 0,24$; $p = 0,007$), ШКФ та вмістом цитруліну у плазмі (прямий: $r = 0,36$; $p < 0,001$) (Рис. 3.2; 3.3; 3.4). Добова МАУ прямо корелювала з рівнем сечової кислоти ($r = 0,36$; $p < 0,001$) і виявляла слабкий, але достовірний прямий зв'язок з рівнем глюкози у плазмі ($r = 0,17$; $p = 0,047$); співвідношення альбумін / креатинін у сечі продемонструвало прямий зв'язок із сечовою кислотою ($r = 0,28$ $p < 0,001$).

Азот сечовини, як і ШКФ, прямо корелював з рівнями сечової кислоти та цитруліну плазми ($r = 0,28$; $p < 0,001$ та $r = 0,19$; $p < 0,024$). Був

виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями цитруліну та інтерлейкіну-6 ($r = 0,38$; $p < 0,001$) (Рис. 3.5). Додатково був проаналізований і знайдений прямий кореляційний зв'язок рівнів сечової кислоти та інтерлейкіну-6 ($r = 0,29$; $p < 0,001$) (Рис. 3.6). Не було виявлено статистично достовірних ($p < 0,05$) кореляційних зв'язків між жодними з оцінюваних показників ниркової функції та такими гемодинамічними параметрами як рівень систолічного артеріального тиску (САТ), величина ФВ ЛШ, потік-залежна вазодилататорна відповідь плечової артерії, а також рівень NTproBNP у плазмі крові (Табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

**Кореляційний зв'язок між основними показниками гемодинаміки,
лабораторними показниками та параметрами ниркової функції**

Показники	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)		МАУ (мг/24 години)		Азот сечовини (ммоль/л)		Співвідношення альбумін / креатинін сечі (мг/ммоль)	
	R	p	R	P	R	p	R	P
САТ, мм.рт.ст.	0,151	0,082	-0,046	0,594	-0,157	0,069	0,015	0,857
ЧСС , уд/хв	-0,166	0,055	0,035	0,686	0,081	0,348	0,189	0,028
ФВ, %	0,137	0,113	-0,004	0,959	-0,116	0,181	-0,057	0,509
ПЗВД,%	0,184	0,330	-0,110	0,205	-0,069	0,428	-0,02	0,791
Сечова кислота, мкмоль/л	-0,336	<0,001	0,313	<0,001	0,284	<0,001	0,284	<0,001
Інтерлейкін 6, пг/мл	-0,236	0,007	0,042	0,634	0,137	0,126	0,102	0,255
Цитрулін, ммоль/л	-0,363	<0,001	0,016	0,848	0,194	0,024	0,115	0,859
Глюкоза, ммоль/л	-0,155	0,07	0,171	0,047	0,065	0,453	0,168	0,051
Інсулін, мкОД/мл	0,090	0,30	0,014	0,867	-0,199	0,023	-0,044	0,614
NTproBNP, пг/мл	-0,104	0,358	-0,077	0,496	0,098	0,038	0,114	0,310

Скорочення: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ПЗВД – потікзалежна вазодилатація; ІМТ – індекс маси тіла.

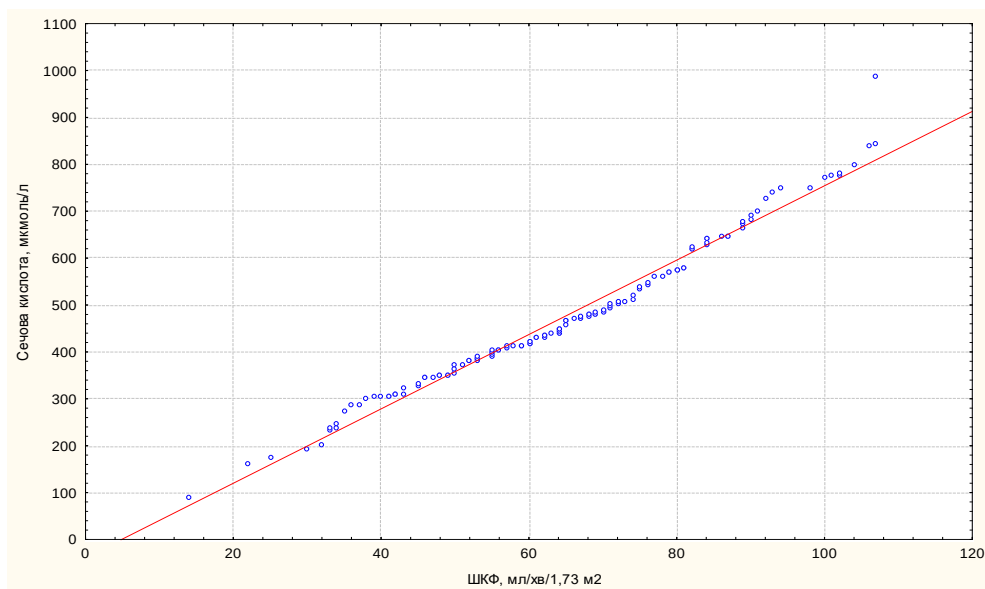


Рисунок 3.2 Кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та сечової кислоти у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

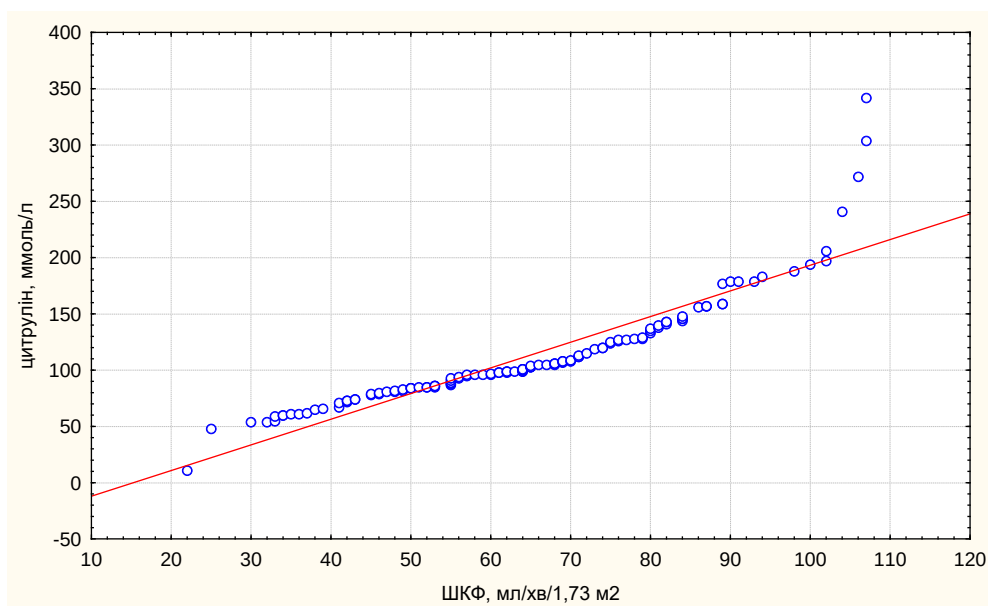


Рисунок 3.3 Кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та цитруліну у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

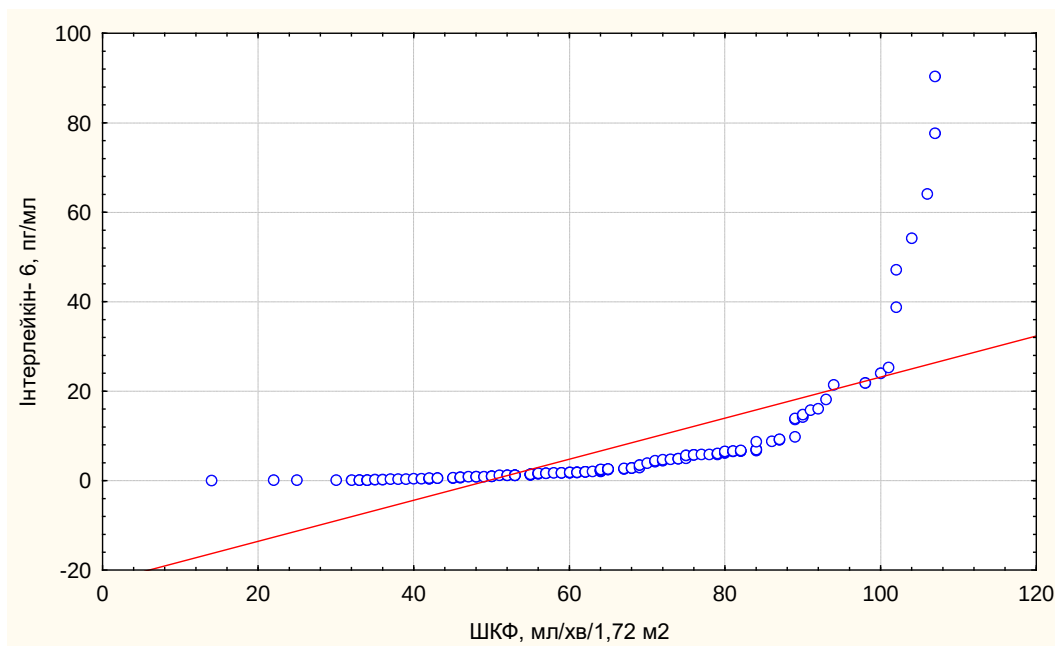


Рисунок 3.4 Кореляційний зв'язок між рівнями ШКФ та інтерлейкіну-6 у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

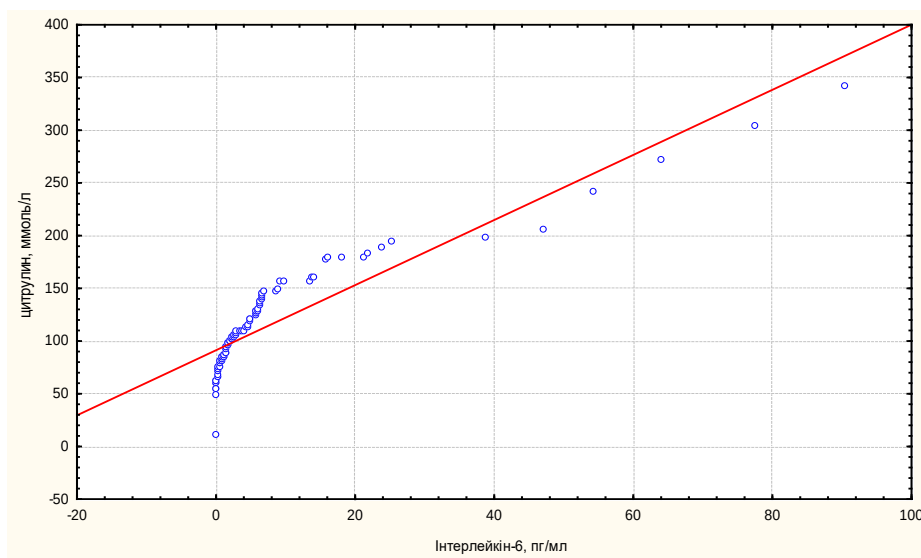


Рисунок 3.5 Кореляційний зв'язок між рівнями цитруліну та інтерлейкіну-6 у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

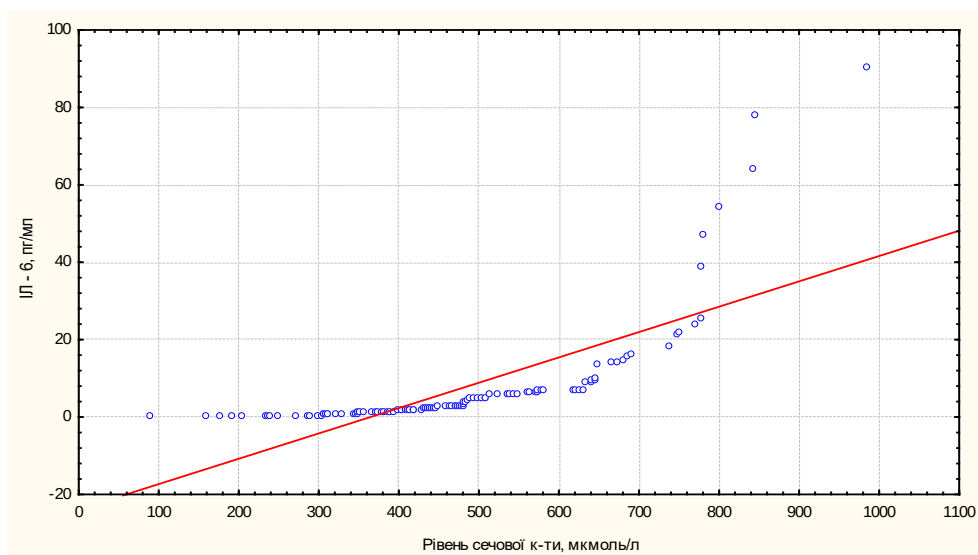


Рисунок 3.6 Кореляційний зв'язок між рівнями сечової кислоти та інтерлейкіну - 6 у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Проведений аналіз продемонстрував, що 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 (≥ 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, ІЛ-6 та цитрулін. 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 анемією.

Звертає на себе увагу факт наявності кореляційних зв'язків між параметрами ниркової функції (рівнями ШКФ, азоту сечовини, добової МАУ, співвідношення альбумін/креатинін сечі) з рівнем сечової кислоти. Рівень азоту сечовини має прямий достовірний зв'язок з рівнем цитруліну. Додатково було виявлено прямий достовірний зв'язок між рівнями цитруліну та сечової кислоти та рівнем прозапального цитокіна ІЛ-6.

Як за результатами порівняння клінічних груп, та за даними кореляційного аналізу не виявлено зв'язку між оцінювальними параметрами

ниркової функції та такими показниками гемодинаміки, як систолічний АТ, ФВ ЛШ, магнітуда потік-залежної вазодилататорної відповіді, а також з рівнем NTproBNP у плазмі.

Результати представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей та тезисів.

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.

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.

3. 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.

4. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян 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.

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ

4.1. Предиктори НД у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Виявлення клінічних чинників, пов'язаних з НД у хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ є актуальним для пошуку способів профілактики ускладнень у цієї категорії хворих, також беручи до уваги негативний вплив на виживання пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Було проведено регресійний аналіз для виявлення клінічних чинників сполучених з наявністю НД при ХСН та зниженою ФВ ЛШ. На першому етапі аналізу протестовано 39 потенційних, клініко-лабораторних показників обстежуваних пацієнтів за допомогою бінарної логістичної регресії з розрахунком нескоригованих співвідношення шансів та 95% довірчих інтервалів. За результатами бінарного аналізу більші шанси НД мають пацієнти старшого віку, при цьому чоловіки у меншому ризику наявності НД у порівнянні з жінками. Високі шанси НД мають пацієнти з ІХС, АГ і при поєднанні обох коморбідних станів, а також хворі з ЦД, з анемією і III-IV класу за NYHA. Ймовірність НД зростає з кожним додатковим роком тривалості ХСН, ІХС, АГ. Наявність в анамнезі ІМ та ФП, паління не виявили достовірної значущості при розрахуванні співвідношення шансів. Позитивний зв'язок зафіксовано між значеннями анкети MLHFQ і шансами появи НД. Отримані результати аналізу викладені нижче (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

**Результати регресійного аналізу* у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ
ЛШ відносно наявності ниркової дисфункції**

Показники	ВШ	95% ДІ	P
Вік рр.	1,10	1,05-1,15%	<0,001

Продовження табл. 4.1.1

Показники	ВШ	95% ДІ	P
Стать, чоловіки	0,15	0,05-0,45 %	0,001
Тривалість ХСН, міс.	1,10	1,00-1,03 %	0,035
Наявність ІХС	4,54	1,62-12,74%	0,004
Тривалість ІХС, рр.	1,11	1,04-1,18%	0,001
Наявність АГ	2,44	1,04-5,74 %	0,040
Тривалість АГ, рр.	1,07	1,03-1,11 %	0,001
Наявність ІХС в поєднанні з ГБ	4,29	1,73- 10,68 %	0,002
Наявність ФП	1,85	0,92-3,73 %	0,085
Наявність анемії	2,67	1,24-5,74 %	0,012
Наявність ЦД	2,88	1,33-6,25 %	0,007
ІМ в анамнезі	1,73	0,85-3,49 %	0,129
Куріння в анамнезі	1,49	0,67-3,31 %	0,333
НУНА I-II ФК	0,26	0,11-0,59 %	0,001
НУНА III-IV ФК	3,91	1,69-9,06 %	0,001
Кількість балів за анкетой MLHFQ	1,04	1,02-1,06 %	<0,001

Примітка: * – бінарна логістична регресія.

Скорочення: ІМТ – індекс маси тіла; ХСН – хронічна серцева недостатність; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; ІМ – інфаркт міокарда; НУНА – Нью-Йоркська Асоціація серця; Анкета MLHFQ – анкета якості життя.

Після тестування гемодинамічних показників (ЧСС, САТ, ДАТ) і ехокардіографічних параметрів (іММ ЛШ, ФВ ЛШ, іКДО) та рівня потікзалежної вазодилатації за допомогою логістичної регресії не виявлено

статистично достовірного зв'язку з наявністю НД у пацієнтів зі стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ, вони не виявили інформативності щодо розвитку НД. Результати наведені нижче (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Результати регресійного аналізу* у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка відносно наявності ниркової дисфункції (гемодинамічні та ехокардіографічні показники)

Показники	ВШ	95% ДІ	P
ЧСС уд/хв.	1,02	0,99-1,05 %	0,222
САТ, мм. рт. ст.	0,99	0,96-1,02 %	0,386
ДАТ, мм. рт. ст.	1,00	0,97-1,03 %	0,970
ПЗВД, %	0,96	0,89-1,03 %	0,231
i ММ ЛШ, гр/м ²	1,00	0,99-1,01 %	0,960
ФВ ЛШ, %	0,98	0,94-1,02 %	0,311
i КДО, мл/м ²	1,00	0,99-1,01 %	0,820

Примітка: * – бінарна логістична регресія

Скорочення: ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ– діастолічний артеріальний тиск; ПЗВД – потік-залежна вазодилатація плечової артерії; ФВ ЛЖ – фракція викиду лівого шлуночка; iММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; iКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму.

При проведенні аналізу предикторів НД серед лабораторних показників, було встановлено позитивний зв'язок з рівнем азоту сечовин (ВШ – 9,43; ДІ – 3,69-24,08; $p < 0,001$), сечової кислоти (ВШ – 1,004; ДІ – 1,002-1,007; $p = 0,001$), та рівнем цитруліну (ВШ – 1,02; ДІ – 1,01-1,04; $p < 0,001$) і негативний зв'язок з рівнем гемоглобіну (ВШ – 0,97 ДІ – 0,95-0,99; $p = 0,010$). Водночас, рівні NTproBNP, інтерлейкіну-6, добової МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі, рівні глюкози та інсуліну і

відсоток приросту діаметру плечової артерії не виявили достатньої статистичного зв'язку за розрахованими співвідношеннями шансів з НД (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Результати регресійного аналізу* у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка відносно наявності ниркової дисфункції (лабораторні показники)

Показники	ВШ	95% ДІ	Р
Гемоглобін , г/л	0,97	0,95-0,99 %	0,010
Еритроцити, $10^{12}/л$	0,59	0,31-1,15 %	0,123
Глюкоза, ммоль/л	1,11	0,95-1,30 %	0,204
Сечова кислота, мкмоль/л	1,004	1,002-1,007 %	0,001
Азот сечовини, ммоль/л	9,43	3,69-24,08 %	<0,001
МАУ мг/добу	1,00	1,00-1,01 %	0,514
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/ммоль	1,00	0,96-1,04 %	0,895
NTproBNP, пг/мл(Me)	1,00	1,01-1,01 %	0,506
Інсулін, мкОД/мл	1,00	0,95-1,05 %	0,928
Інтерлейкін 6 пг/мл	0,77	0,39-1,52 %	0,445
Цитрулін, ммоль/л	1,02	1,01-1,04 %	<0,001

Примітка: * – бінарна логістична регресія

Скорочення: МАУ – мікроальбумінурія.

На наступному етапі статистично значущі параметри ($p < 0,05$) досліджуваних хворих послідовно були включені до моделі багатовимірної логістичної регресії для визначення скоригованих співвідношень шансів. Вищі рівні азоту сечовини, сечової кислоти, цитруліну сполучені із більшою ймовірністю розвитку НД у даної групи пацієнтів (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Незалежні предиктори НД у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за даними багатовимірної логістичної регресії

Показники	ВШ	95% ДІ	Р
Сечова кислота, мкмоль/л	1,01	1,001-1,01 %	0,023
Азот сечовини, ммоль/л	9,89	2,44-40,18 %	0,001
Цитрулін, ммоль/л	1,02	1,01-1,04 %	<0,001

Після проведення аналізу даних, було встановлено що, ризик НД зростає з віком, зі зростанням класу за NYHA, тривалістю ХСН, а також за наявності таких супутніх станів – АГ, ІХС, ЦД, анемія.

Наявність НД не сполучена з перенесеними ІМ або наявністю постійної/персистуючої ФП, показниками центральної (ЧСС, САТ, ДАТ) гемодинаміки та параметрами структурно-функціонального стану ЛШ (ІКДО, ФВ, індекс маси міокарда) а також з рівнем потікзалежної вазодилатації.

Лабораторними предикторами НД є 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, сечової кислоти та цитруліну [144, 145].

4.2 Прогностичне значення показників функції нирок у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Наявність НД у пацієнтів з ХСН асоційована з гіршим прогнозом. Існують дані літератури, які вказують, що зниження клубочкової фільтрації у хворих із тяжкою ХСН є більш вагомим предиктором загальної та серцево-судинної смерті, ніж фракція викиду лівого шлуночка і клас за NYHA [9].

На даному етапі роботи нами було проаналізовано в порівняльному аспекті виживання хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від параметрів ниркової функції (рівня ШКФ, азоту сечовини, співвідношення азот сечовини / креатинін плазми крові, МАУ та співвідношення альбумін / креатинін сечі) за допомогою побудови кривих виживаності Каплана-Мейера з використанням логарифмічного рангового критерію.

Для порівняння виживання пацієнтів з НД (ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м²) та без такої, вони були співставлені за віком, ФК за NYHA і показниками гемодинаміки, а також за структурою фармакотерапії.

Після проведення статистичного аналізу обстежувані пацієнти в обох групах не відрізнялись за такими гемодинамічними показниками як ЧСС, САТ, ФВ ЛШ і були співставні за структурою призначеного лікування. Одночасно, пацієнти з НД були старші за віком і характеризувалися вищим класом за NYHA. Дані представлені в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Співставність груп пацієнтів із НД та без такої за віком, показниками гемодинаміки, ФК за NYHA та структурі фармакотерапії

Показники	ШКФ < 60 мл /хв/1,73 м ² (n=53)	ШКФ ≥ 60 мл /хв/1,73 м ² (n=81)	P
Вік, (Me (LQ;UQ))	67 (63;70)	58 (45; 76,4)	<0,001

Продовження табл. 4.2.1

Показники	ШКФ < 60 мл /хв/1,73 м ² (n=53)	ШКФ ≥ 60 мл /хв/1,73 м ² (n=81)	P
САТ, мм/рт/ст (Ме (LQ;UQ))	110 (100; 120)	110 (110; 120)	0,286
ФВ ЛШ, % (Ме (LQ;UQ))	26 (21; 33)	29 (22; 35)	0,443
НУНА II ФК (n, %)	9 (20%)	36 (80%)	<0,010
НУНА III-IV ФК (n, %)	44 (83%)	45 (56%)	0,009
Диуретик(и) (n, %)	51 (96%)	76 (93%)	0,541
іАПФ або БРА II (n, %)	26 (49%)	51 (63%)	0,111
БАБ (n, %)	45 (85%)	72 (90%)	0,376
АМР (n, %)	42 (79%)	70 (87%)	0,272

Скорочення: ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; НУНА – Нью-Йоркська Асоціація серця; іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензина; БАБ – бета-адреноблокатор; АМР – антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів.

В подальшому було проведено порівняння і аналіз кривих виживання пацієнтів в залежності від вищезазначених показників функції нирок. Середній термін спостереження 13,4 місяця, максимальний – 27,5 місяця.

Було з'ясовано, що група з наявністю НД мала достовірно вищий ризик смерті у порівнянні з групою без НД (рис. 4.1). Беручи до уваги і для нівелювання впливу різниці за віком і класом за НУНА групи були скореговані за вищезазначеними показниками. Після порівняння груп за віком та класом за НУНА, вказана різниця зберігалася (рис.4.2).

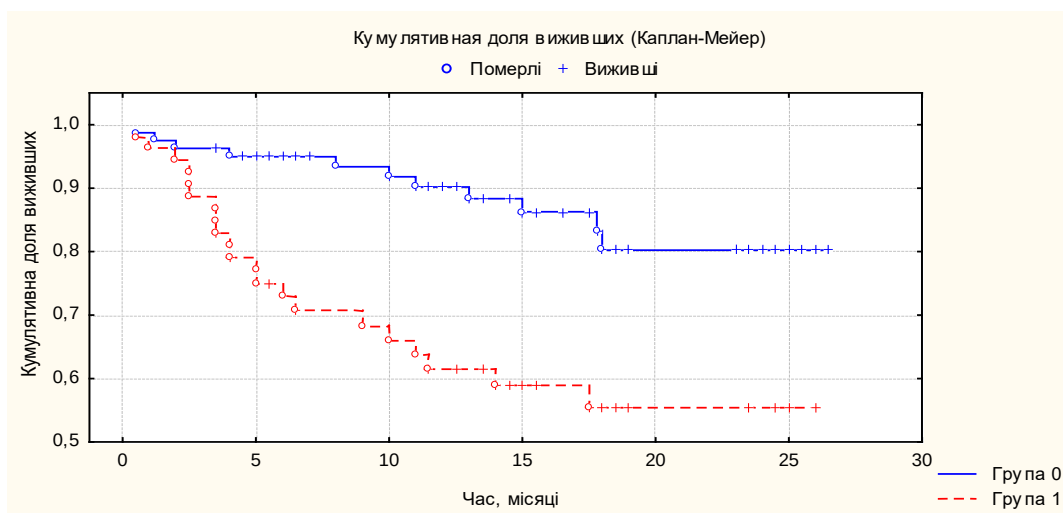


Рисунок 4.1 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів зХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня ШКФ

Примітка: $n = 134$; $p = 0,0065$. Група 1 – ШКФ < 60 мл /хв/1,73 м²; Група 0- ШКФ ≥ 60 мл /хв/1,73 м².

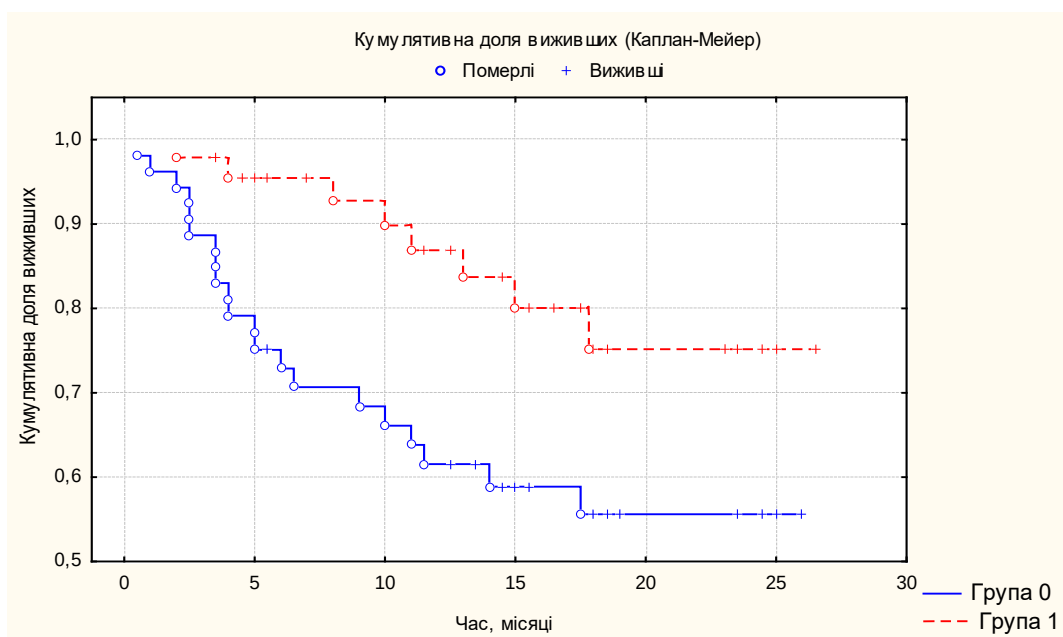


Рисунок 4.2 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня ШКФ, що були скореговані за віком і ФК за NYHA

Примітка: $n = 99$, $p = 0,014$. Група 0 – ШКФ < 60 мл /хв/1,73 м²; Група 1 – ШКФ ≥ 60 мл /хв/1,73 м².

Щоб оцінити прогностичну цінність рівня азоту сечовини плазми крові, співвідношення азот сечовини/креатиніни плазми, МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі групи пацієнтів були сформовані в залежності від значень медіан вказаних показників [146].

Виявилось, що рівень азоту сечовини достовірно не впливав на прогноз пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (рис. 4.3).

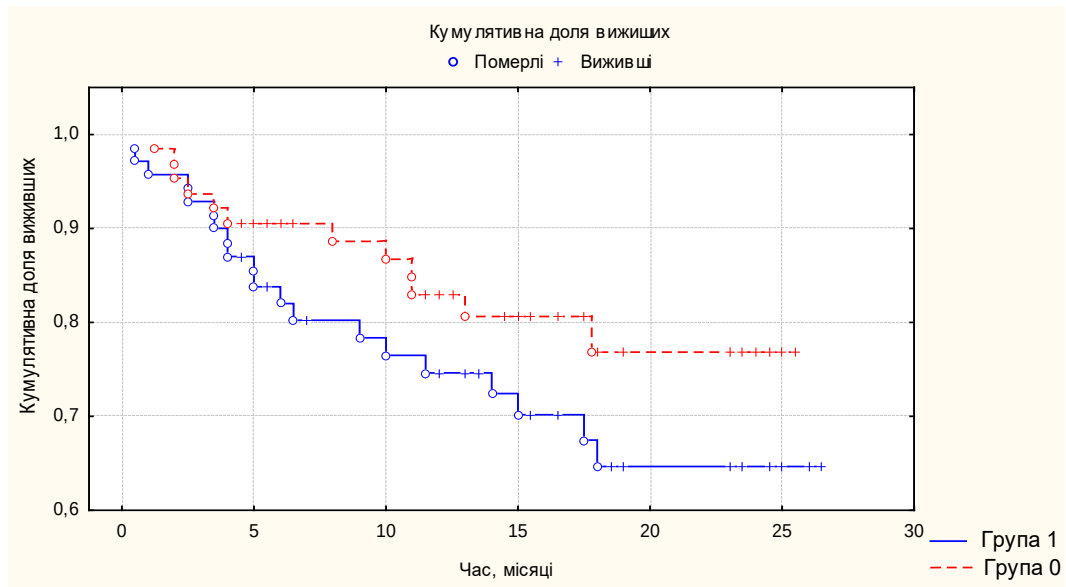


Рисунок 4.3 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня азоту сечовини.

Примітка: $n = 134$, $p = 0,176$. Група 0 – Рівень азоту сечовини $< 2,5$ ммоль/л; Група 1 – Рівень азоту сечовини $> 2,5$ ммоль/л.

Одночасно, при розподілі пацієнтів в залежності від значення медіани співвідношення азот сечовини / креатинін плазми крові було виявлено достовірне збільшення смертності з більш низькими показниками. Медіана співвідношення азот сечовини / креатинін плазми крові дорівнювала 24,5 (рис.4.4).

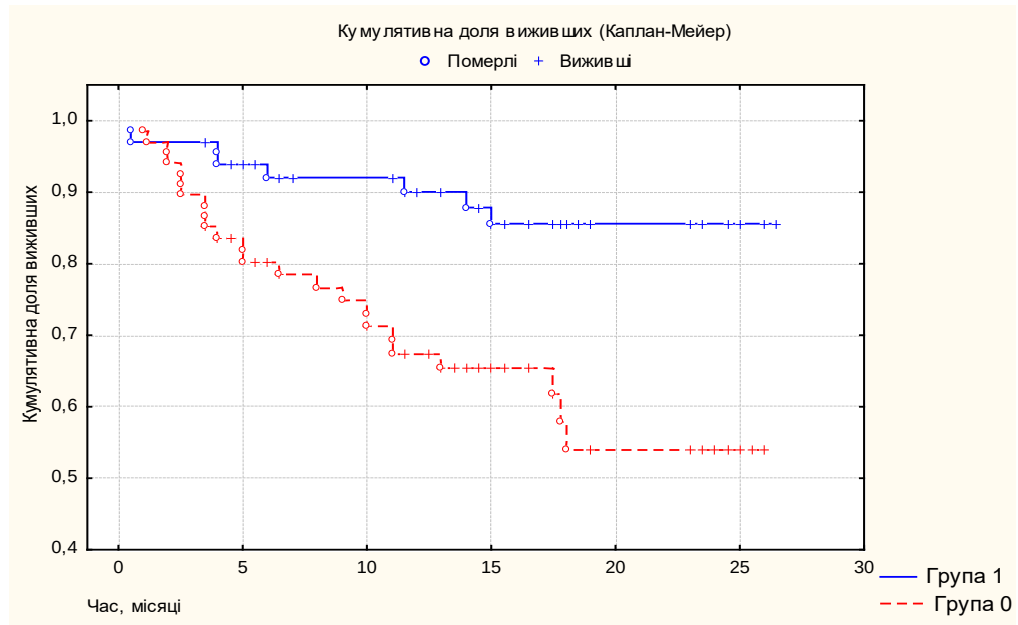


Рисунок 4.4 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня співвідношення азот сечовини / креатинін плазми крові.

Примітка: $n = 134$, $p = 0,009$. Група 0 – співвідношення азот сечовини / креатинін $< 24,5$; Група 1 – співвідношення азот сечовини / креатинін $> 24,5$.

Рівень добової МАУ при аналогічному аналізі не виявив прогностичної цінності. Медіана добової МАУ дорівнювала 104 мг/добу (рис. 4.5).

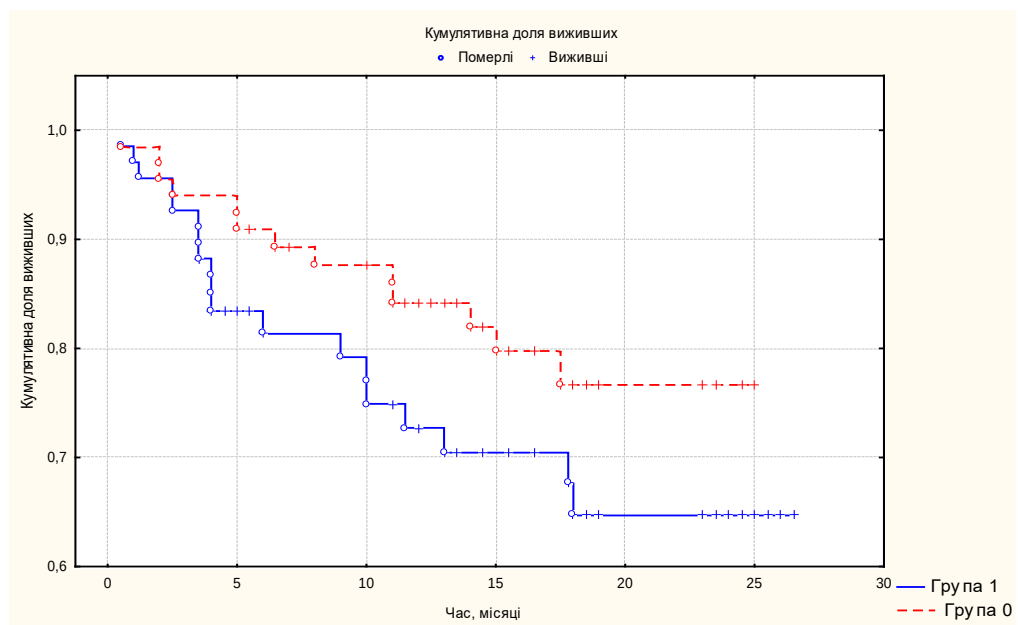


Рисунок 4.5 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня МАУ.

Примітки: $n = 127$, $p = 0,147$. Група 0 – рівень МАУ < 104 мг/добу; Група 1 – рівень МАУ > 104 мг/добу.

Одночасно, були побудовані криві Каплана – Мейера залежно від медіани співвідношення альбумін / креатинін сечі. Після співставлення кривих виживання з більш високими і низькими значеннями співвідношення альбумін / креатинін сечі виявлено достовірно більш високий ризик смерті у хворих з більш високими значеннями.

Медіана співвідношення альбумін / креатинін сечі дорівнювала 12,72 мг/ммоль (рис. 4.6).

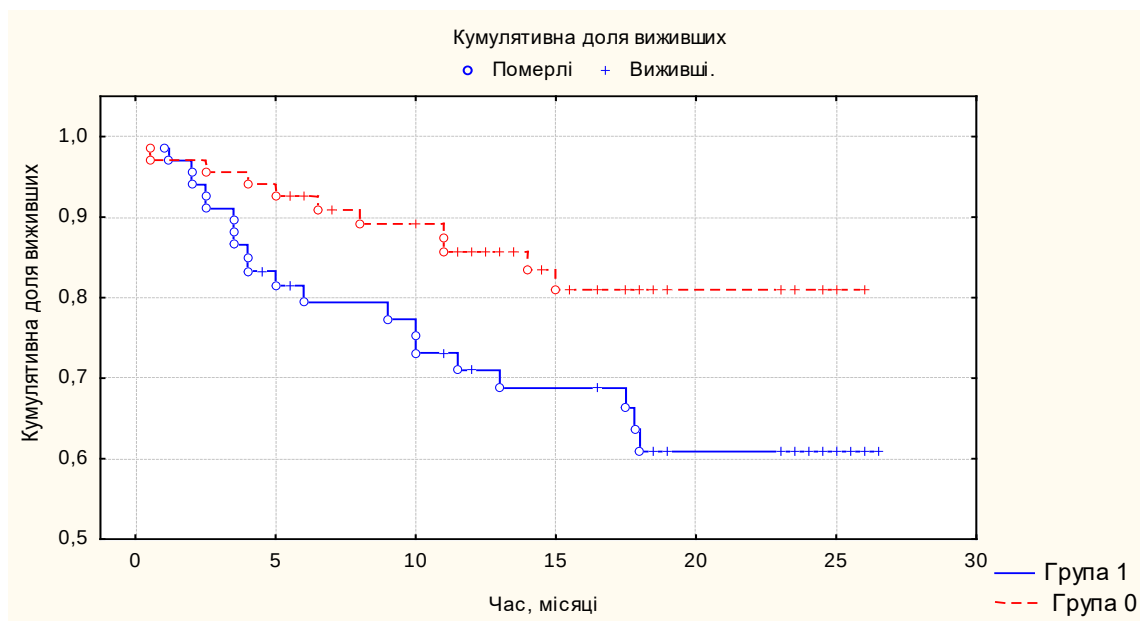


Рис. 4.6 Криві виживання (Каплана-Мейера) пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня медіани альбуміну/креатинін у сечі.

Примітки: $n = 128$, $p = 0,028$. Група 0 – Співвідношення альбумін / креатинін сечі $< 12,72$ мг/ммоль; Група 1 – Співвідношення альбумін / креатинін сечі $> 12,72$ мг/ммоль.

Аналіз виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ продемонстрував що, рівень ШКФ є показником прогнозу, що не залежить

від віку пацієнтів та класу за NYHA і має високу інформативність відносно виживання у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Рівень азоту сечовини плазми крові продемонстрував невисоку значущість відносно виживання, на відміну від показника співвідношення азот сечовини / креатинін плазми крові, а його зменшення достовірно пов'язано з підвищенням ризику смерті у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Незважаючи на значний відсоток наявності МАУ у обстежених пацієнтів, цей маркер не виявив прогностичної цінності по відношенню до прогнозу виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, але збільшення альтернативного йому показника – співвідношення альбумін / креатинін сечі вказує на пацієнтів з гіршим довготривалим прогнозом [147].

Результати представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей та тезисів.

1. 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.

2. 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.

3. Дудник ГЄ, Мхітарян 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.

4. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Мхітарян 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.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИЖИВАННЯ ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДИНАМІКИ АЗОТОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА ПЕРІОД УСУНЕННЯ ГІПЕРВОЛЕМІЧНОГО СТАНУ

Пацієнти з ХСН, що госпіталізуються у зв'язку з клінічною декомпенсацією належать до категорії найбільш «проблемних», як з точки зору подолання гіперволемії, так і враховуючи притаманний їм високий ризик смерті та повторних госпіталізацій [1, 118]. Відомо, що у хворих із ХСН ризик смерті від прогресуючої насосної недостатності серця при ХСН прямо пов'язаний із кількістю госпіталізацій з приводу клінічної декомпенсації. Нині визнана концепція про те, що кожна наступна декомпенсація, попри її подолання, поглиблює ушкодження міокарда та нирок, щоразу зменшуючи шанси пацієнта на виживання в подальшому.

Останній час, за даними літератури, навіть незначне збільшення креатиніну, і на цьому фоні зменшення ШКФ у пацієнтів із ХСН, може призвести до погіршення прогнозу і обмежити лікування зазначеної категорії хворих [104]. Клінічна практика демонструє наявність у пацієнтів з ХСН такого феномену, як погіршення ниркової функції (ПНФ), критерії якого залишаються предметом дискусії. Практично не вивчене клініко-прогностичне значення ПНФ у госпіталізованих хворих з ХСН, що досягли еуволемічного стану.

Пацієнти, що увійшли в дослідження на етапі клінічної декомпенсації ХСН, були розподілені на дві групи за рівнем приросту креатиніну перед випискою: перша – з ПНФ за чинними критеріями KDIGO (зі збільшенням рівня креатиніну $\geq 17,7$ мкмоль/л та, зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 5 мл/хв/1,73 м²); друга – без ПНФ.

У 110 (82%) пацієнтів не було виявлено ПНФ після подолання клінічної декомпенсації, у 24 (18%) пацієнтів рівень креатиніну збільшився

на 17,7 мкмоль/л або більше, що відповідало зниженню ШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м² (Рис. 5.1).

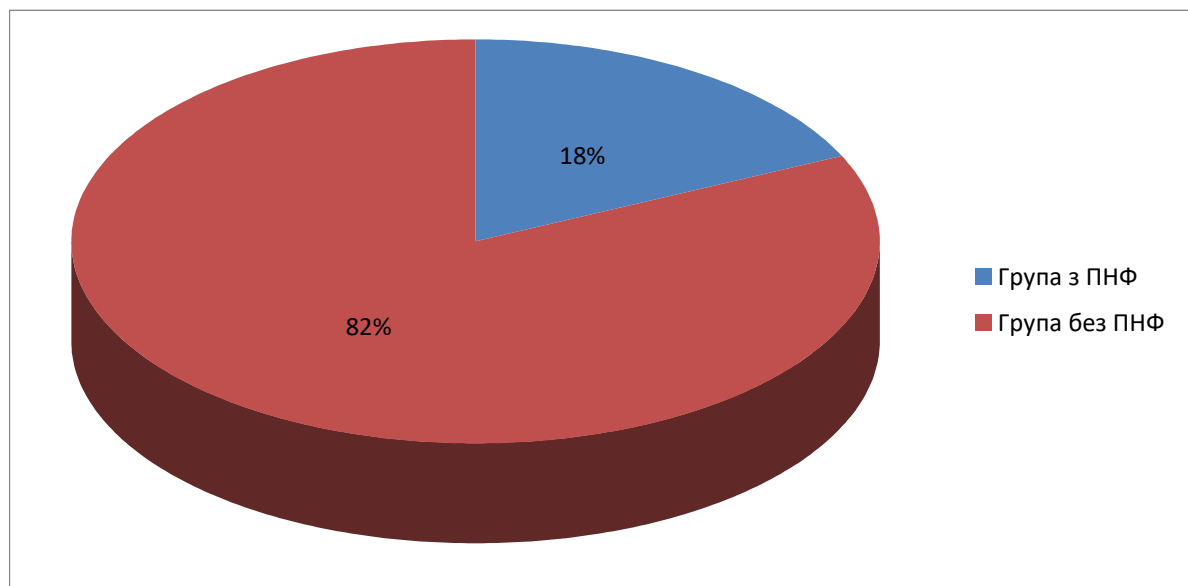


Рисунок 5.1 Розподілення ПНФ серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ за період усунення стану гіперволемії.

Спочатку, ми порівнювали вищезазначені групи пацієнтів за вихідними параметрами, щоб знайти можливість ідентифікувати тих, що будуть мати погіршення ниркової функції на фоні подолання клінічної декомпенсації. Після проведення порівняльного аналізу пацієнти не відрізнялися за віком, частотою такої коморбідної патології, як ІХС, АГ, наявність ФП, ЦД та анемії. Нами не було виявлено достовірної різниці між групами за основними гемодинамічними показниками (САТ та ФВ ЛШ). Також, вищезазначені групи були співставні за рівнями калію плазми крові, ШКФ, азоту сечовини, сечової кислоти, NTproBNP (Табл. 5.1).

Таблиця 5. 1.

Порівняльна вихідна клінічна характеристика госпіталізованих пацієнтів без погіршення та з погіршенням азотовидільної функції нирок під час лікування декомпенсації кровообігу

Показники	Пацієнти без погіршення ниркової функції (n=110)		Пацієнти з погіршенням ниркової функції (n=24)		P
Вік, роки; Me, [LQ, UQ]	62	[53;58]	63	[59;68]	0,421
Ішемічна хвороба серця; n, %	84	76,4	19	79,2	0,767
Артеріальна гіпертензія; n, %	81	73,6	17	70,8	0,771
Фібриляція передсердь; n, %	52	47,3	14	58,3	0,324
Цукровий діабет; n, %	32	29,0	6	25,0	0,687
Анемія; n, %	29	26,4	10	41,7	0,134
САТ, мм.рт.ст.; Me, [LQ, UQ]	120	[110;140]	112	[110; 130]	0,072
ФВ ЛШ, %; Me, [LQ, UQ]	27	[24;30]	27,6	[24;31]	0,581
К, ммоль/л; Me, [LQ, UQ]	4,46	[4,3; 4,6]	4,4	[4,3; 4,5]	0,589
ШКФ мл/хв/м ² ; Me, [LQ, UQ]	64	[50;83]	71	[53; 87]	0,227
Азот сечовини (ммоль/л); Me, [LQ, UQ]	2,3	[2,2; 2,8]	2,5	[2,1; 2,9]	0,699
Сечова кислота, мкмоль/л; Me, [LQ, UQ]	457	[362; 547]	533	[406;626]	0,153
NTproBNP, пг/мл; Me, [LQ, UQ]	370	[243; 877]	467	[295;901]	0,425

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Оскільки групи пацієнтів з ПНФ та без такої під час лікування набрякового синдрому при госпіталізації не відрізнялися за досліджуваними показниками, ми порівняли відповідні показники після їх лікування, тобто перед випискою пацієнтів (Табл. 5.2). Пацієнти не мали достовірної різниці в рівнях NTproBNP та калію крові. Виявилось, що після досягнення еуволемічного стану у пацієнтів з ПНФ спостерігалися менші рівні САТ, вищі рівні азоту сечовини та сечової кислоти. У зазначених пацієнтів для подолання декомпенсації знадобилась більша кількість часу, майже вдвічі більші курсові та вищі середньодобові дози петльового та калійсберігаючого діуретиків (Табл. 5.3).

При цьому, у групі з ПНФ достовірно рідше застосовувалися інгібітори РАС (37,5 % проти 61% у групі без погіршення; $p = 0,029$) [148].

Таблиця 5.2

Гемодинамічні та біохімічні показники пацієнтів без ПНФ та з ПНФ після подолання декомпенсації кровообігу

Показники	Пацієнти без погіршення ниркової функції (n=110)	Пацієнти з погіршенням ниркової функції (n=24)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
САТ, мм.рт.ст.	110 [110;120]	102 [99; 110]	0,002
К, ммоль/л	4,45 [4,3; 4,6]	4,47 [4,3;4,74]	0,589
ШКФ мл/хв/м ²	66 [53;82]	51 [37; 62]	<0,001
Азот сечовини (ммоль/л)	2,4 [2,2; 2,7]	2,7 [2,5; 3,5]	0,001
Сечова кислота, мкмоль/л	440 [351; 549]	495 [416; 645]	0,037

NTproBNP, пг/мл	292 [223; 803]	395 [152; 721]	0,633
-----------------	----------------	----------------	-------

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 5.3

Кількість днів знаходження в стаціонарі та дози діуретиків у госпіталізованих пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ без ПНФ та з ПНФ за час подолання декомпенсації

Показники	Пацієнти без погіршення ниркової функції (n=110)	Пацієнти з погіршенням ниркової функції (n=24)	Р
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Кількість днів в стаціонарі	10,5 [10;14]	14,5 [11; 16]	0,004
Курсова доза петльового діуретика*, мг	940 [600; 1420]	1890 [1420; 2400]	<0,001
Добова доза петльового діуретика*, мг	88 [58; 111]	126 [112; 155]	<0,001
Добова доза АМР, мг	25 [25; 50]	50 [25; 50]	0,031

Скорочення: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Примітка: * – в перерахунку на фуросемід.

Всі пацієнти отримували петльовий діуретик (фуросемід, торасемід). Беручи до уваги дослідження TORIC, доза торасеміду 10 мг вважалась еквівалентом 40 мг фуросеміду.

В той же час, нами виявлені вищі рівні інтерлейкіну-6 (рис. 5.1) та цитруліну (рис. 5.2) у пацієнтів з ПНФ.

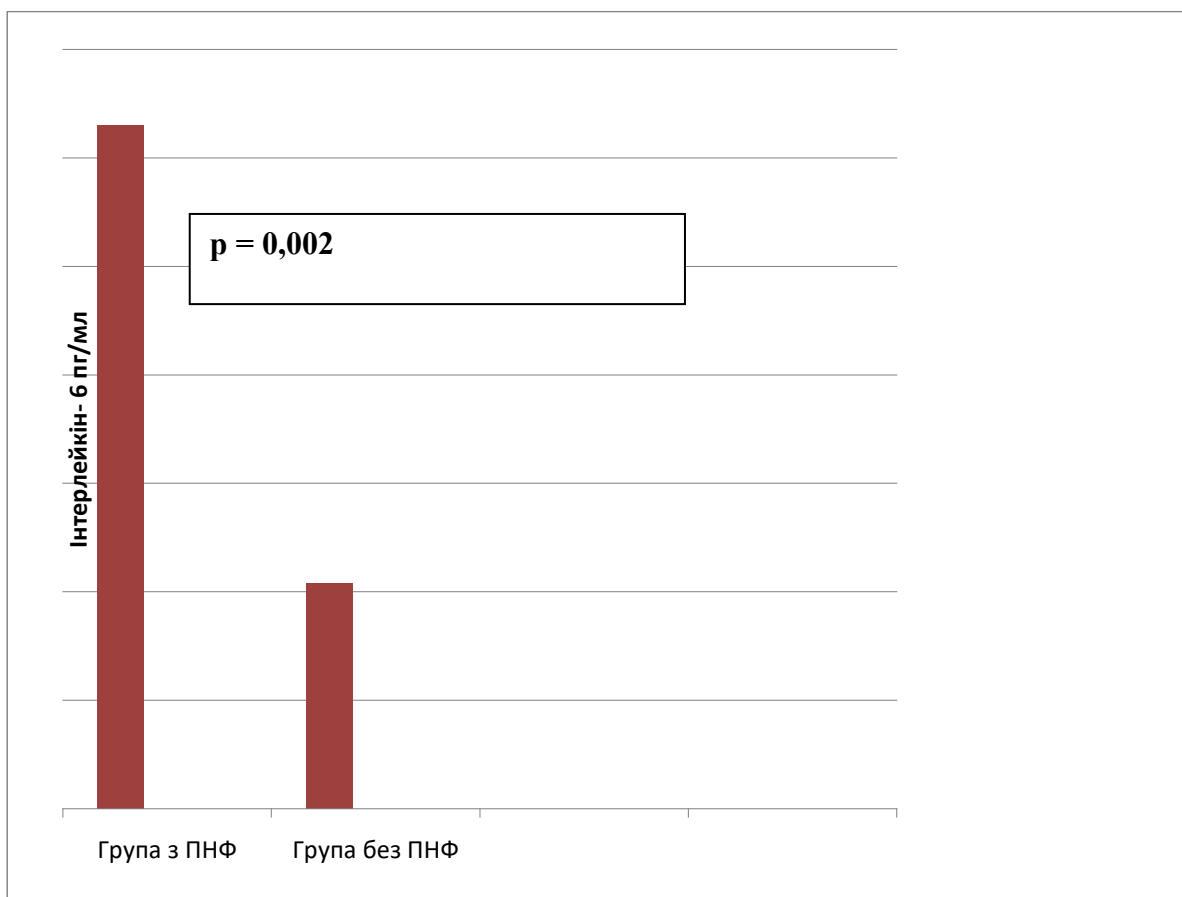


Рисунок 5.2 Рівні інтерлейкіну-6 у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

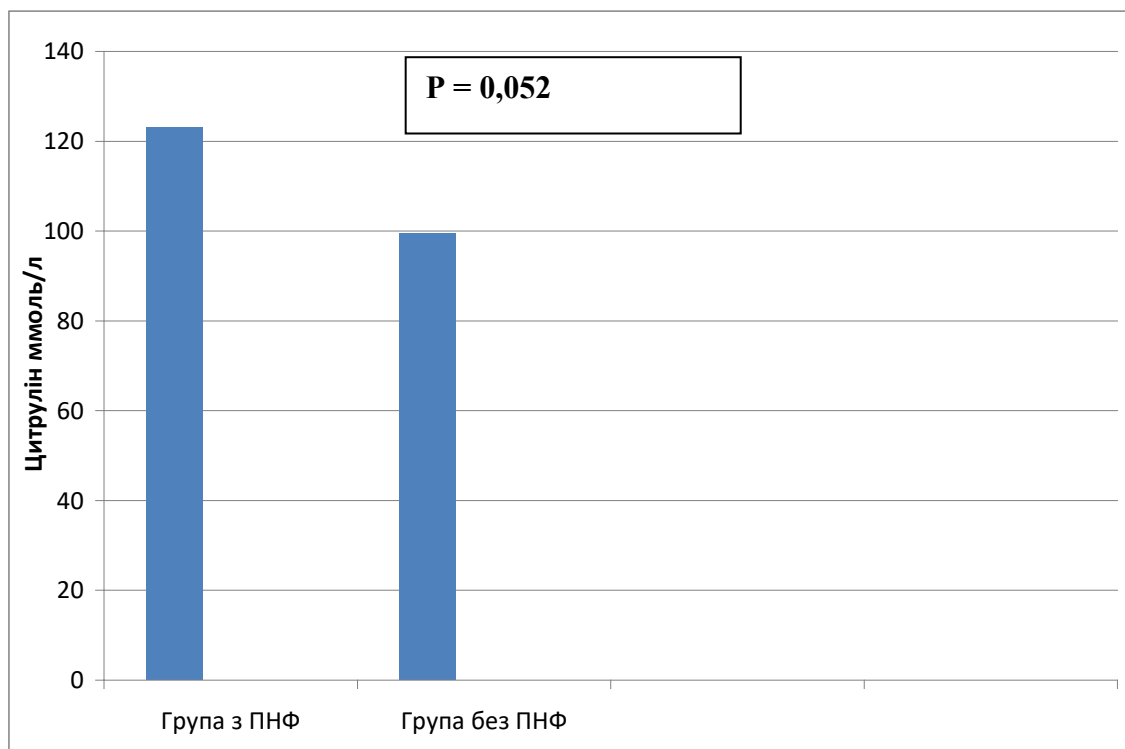


Рисунок 5.3 Рівні цитруліну у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з наявністю ПНФ та без такої.

Наступним етапом нашої роботи став аналіз виживання пацієнтів з ПНФ та без такої. Виявлена тенденція до гіршого виживання пацієнтів з ПНФ ($p = 0,071$) впродовж 12 міс. спостереження (рис. 5.3), яка набула статистичної значущості на етапі 24 міс. ($p = 0,013$) (рис. 5.4).

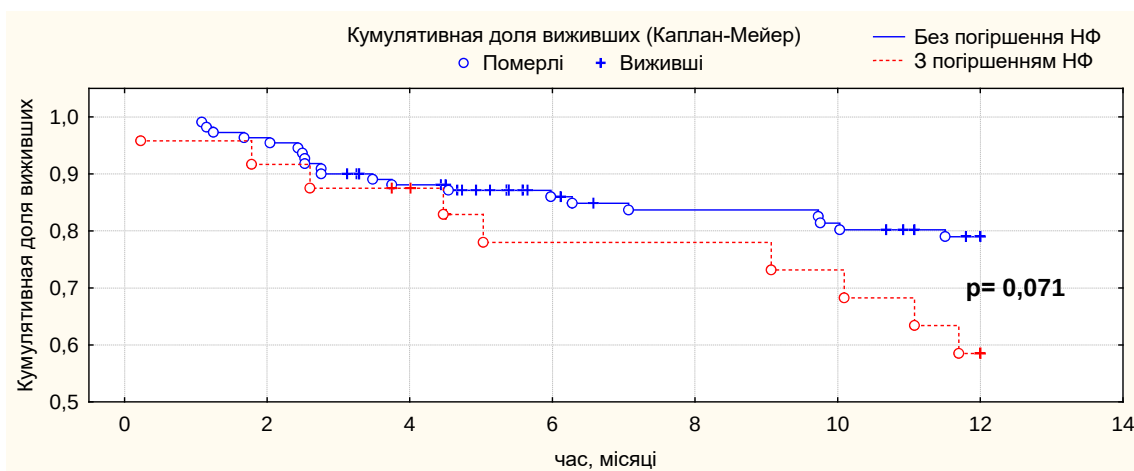


Рисунок 5.4 12- місячне виживання госпіталізованих пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з погіршенням та без погіршення азотовидільної функції нирок за час подолання клінічної декомпенсації.

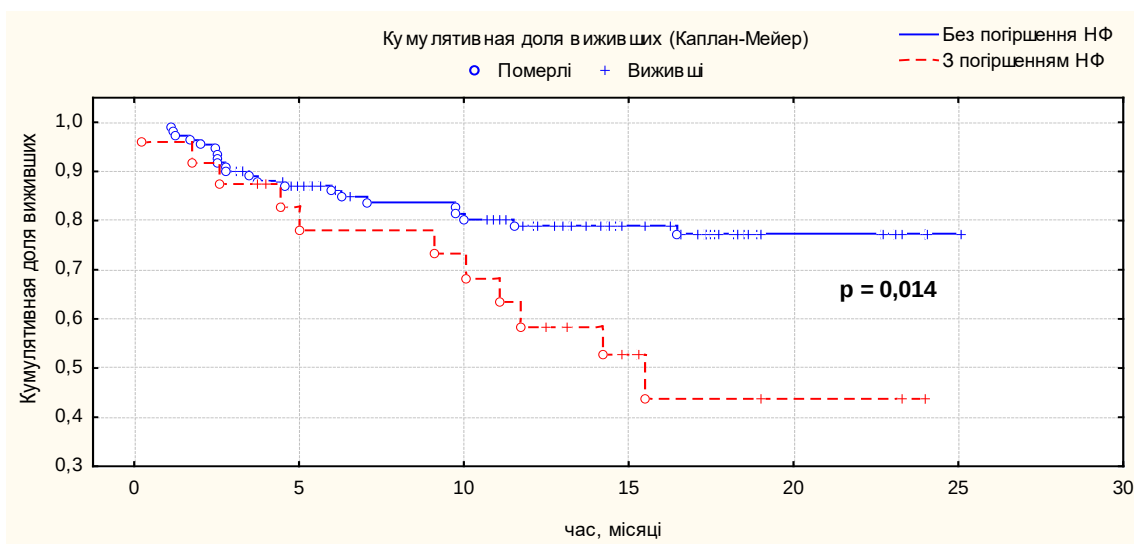


Рисунок 5.5 24- місячне виживання госпіталізованих пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з погіршенням та без погіршення азотовидільної функції за час подолання клінічної декомпенсації.

Отже, серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що госпіталізовані з декомпенсацією кровообігу, ПНФ під час терапії виникає у 18% випадків. На момент потрапляння в стаціонар зазначені хворі не відрізнялися від пацієнтів без погіршення функції нирок в подальшому 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, достовірно більшими середньодобовими дозами петльового діуретика та спіронолактону, а також більшими рівнями азоту сечовини та сечової кислоти у крові. У порівнянні з пацієнтами без ПНФ у пацієнтів з ПНФ спостерігали вищі рівні інтерлейкіну-6 та цитруліну у плазмі. Госпіталізовані хворі з декомпенсованою ХСН та ПНФ характеризуються нижчим виживанням порівняно із пацієнтами без ПНФ на протязі 24 місяців.

Матеріали, що увійшли в розділ, були висвітлені в такій публікації:

1. 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.

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЕНДОТЕЛІЙ-ЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТОРНОЇ ВІДПОВІДІ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ МЕЛЬДОНІО З ГАММА-БУТЕРОБЕТАЇНОМ

На сьогодні накопичилось багато даних, що вказують на роль порушеної функції ендотелію при ХСН [31, 32, 149, 150]. Як відомо, наразі, ендотелій розглядається як орган внутрішньої секреції, що виконує важливі функції, серед яких: регулювання тонуусу судин, захист судинної стінки від дії клітин, негативних субстанцій, контроль транспорту розчинних речовин у клітинах судинної стінки, здійснює контроль імунних, запальних і репаративних процесів [149]. Встановлено, що ЕД відіграє істотну роль у формуванні ураження нирок та погіршення їх функції і може виконувати роль патогенетичного «ланцюга» в НД та ХСН. Механізмами, що ведуть до поглиблення ЕД при НД є дефіцит L-аргініну (основного субстрату для утворення оксиду азоту), порушення виведення із організму інгібіторів NO-синтаз і зниження синтезу оксиду азоту [151, 152].

В стандартній схемі лікування хворих з ХСН використовуються сучасні кардіоваскулярні засоби, з доведеною здатністю покращувати ЕД. До них належать блокатори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, бета-блокатори III покоління, з вазоактивними властивостями [153, 154, 155,]. Втім, навіть на фоні прийому максимально переносних доз вищезазначених класів препаратів ендотеліальна функція залишається зниженою й, зазвичай, не сягає нормальних значень [156].

Враховуючи зазначене, вбачається, що пошук нових фармакологічних препаратів, що здійснює терапевтичний вплив на стан ендотеліальної функції є актуальним і перспективним напрямом у лікуванні таких пацієнтів. Нові можливості у коригуванні порушеної ЕД з'явилися після оприлюднення досліджень, в яких була продемонстрована здатність раніше відомого

серцево-судинного засобу мелдонію покращувати ендотелій – опосередковану вазодилататорну відповідь у пацієнтів з ІХС та ХСН [157, 158, 159]. В основі реалізації механізму дії мельдонію лежить ефект блокування утворення карнітину з підвищенням стимуляцією мускаринових рецепторів ендотеліоцитів складними ефірами гамма-бутеробетаїну (ГББ), концентрація якого зростає. Ця стимуляція викликає збільшену продукцію NO. Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення інноваційної лікарської форми, спрямованої на посилення даного механізму, у вигляді комбінації мельдонію з екзогенним ГББ. Ефект стимулювання ендотеліальної NO-синтази настає практично одразу [160, 161, 162].

Нами було вибрано 24 пацієнта із стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ (ФВ < 40%) II-IV класів за NYHA. Середній вік хворих $60 \pm 1,7$ років. Серед них 17 осіб мали ІХС, 5 осіб – ДКМП. Супутня артеріальна гіпертензія мала місце в 19 осіб, персистуюча або постійна ФП – у 14 осіб, цукровий діабет – 5 пацієнтів (див. Табл. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

**Клінічна характеристика пацієнтів
та структура базової фармакотерапії**

Показники	N	%
Кількість хворих	24	100 %
Чоловіки	22	91,7 %
ІХС, у т. ч. у поєднанні з АГ	17	70,8 %
Цукровий діабет	5	20,8 %
NYHA II	11	45,8 %
NYHA III-IV	13	54,2 %
Фібриляція передсердь	14	58,3 %
іАПФ або БРА	18	75 %
Бета-блокатор	22	91,7 %
Антагоніст мінералкортикоїдних рецепторів	19	79,2 %
Діуретик	21	87,5 %

Скорочення: ІХС – ішемічна хвороба серця, АГ – артеріальна гіпертензія, NYHA – функційний клас за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

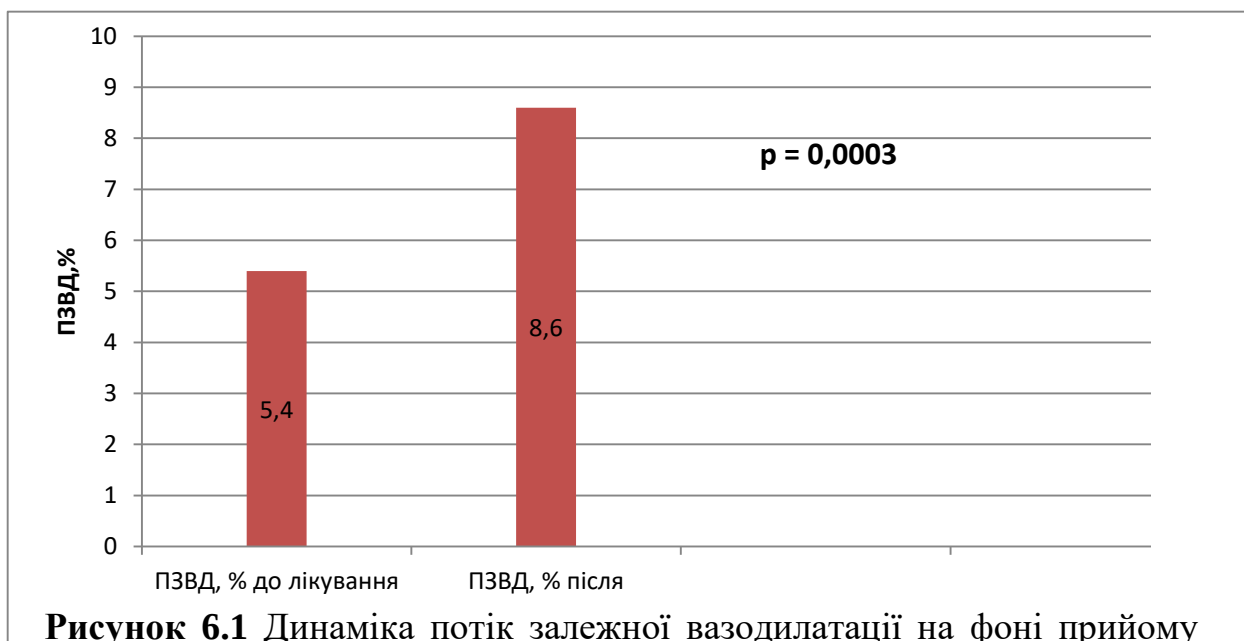
Фіксована комбінація мельдонію (360 мг) з екзогенним ГББ (120 мг) призначалась у дозі 2 таблетки 3 рази на день (кожні 8 годин) протягом 4 тижнів. Кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін. Базові дослідження та УЗ-діагностика проводилась перед приєднанням фіксованої комбінації мельдонію з екзогенним ГББ та на 28-й день прийому даного препарату. 4-х тижневий прийом вищезазначеного препарату не виявив достовірного впливу на рівні ЧСС та САТ у хворих. Натомість, наприкінці лікування спостерігалось істотне статистично достовірне покращення вазодилататорної функції ендотелію (табл. 6.1.2, рис. 6.1). Одночасно, пацієнти мали статистично достовірні відмінності за рівнем креатиніну та рівнем ШКФ і вони були кращі в групі з додаванням фіксованої комбінації мельдонію з екзогенним ГББ. В той же час, рівні сечової кислоти плазми крові хворих достовірно не змінились. Також виявлено достовірне зменшення рівня добової МАУ, що підтверджувалось статистично значущою відмінністю співвідношення альбумін/креатиніна сечі (табл. 6.1.2, рис. 6. 2) За результатами аналізу рівня азоту сечовини плазми крові пацієнтів також виявлено достовірне зменшення. Індивідуальна динаміка ПЗВД та рівнів МАУ представлена на рис. (6.3; 6.4) [163, 164].

Таблиця 6.1.2

Показники гемодинаміки та функції нирок і ПЗВД до та після лікування комбінацією мельдонія з гамма-бутиробетайном

Показники	Вихідні n=24, Me, [LQ, UQ]	Через 4 тижня n=24, Me, [LQ, UQ]	P
САТ (мм.рт.ст.)	115 [110; 120]	112,5 [110; 120]	0,873
ЧСС (уд\хв)	73,5 [68,5; 82]	75,5 [70; 83,5]	0,739
Креатинін (мкмоль/л)	102,5 [90,5; 127,5]	93,5 [80,5; 112]	<0,001
ШКФ (мл/хв/1,73 м²)	67,5 [52,5; 82,5]	75,5 [59,5; 89,9]	0,001
Сечова кислота (мкмоль/л)	415,5 [330; 480]	399 [335,5; 467]	0,345
Мікроальбумінурія (мг/24 години)	115 [63,7; 207,5]	72 [49,7; 120]	<0,001
Співвідношення альбуміну/креатиніну (мг/ммоль/л)	13,6 [10,5; 18,6]	11,7 [10,8; 16,6]	0,007
Азот сечовини (ммоль/л)	2,75 [2,31; 3,31]	2,29 [2,05; 2,95]	0,001
ПЗВД (%)	5,4 [3,22; 7,85]	8,6 [5,62; 11,01]	<0,001

Скорочення: САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ПЗВД – потік залежна вазодилатація.



комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

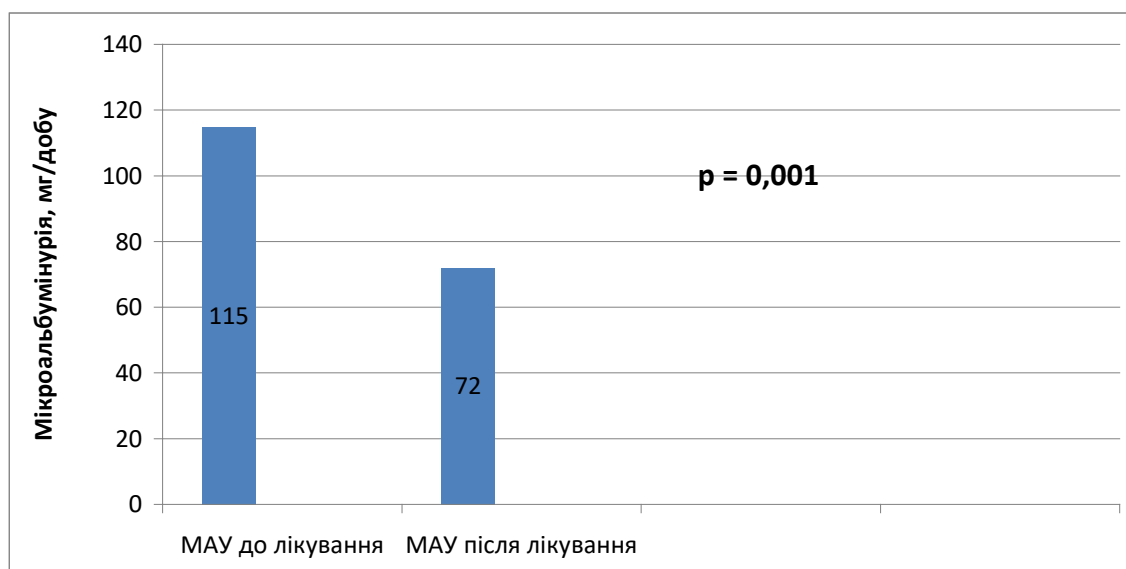


Рисунок 6.2 Динаміка мікроальбумінурії на фоні прийому комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

Індивідуальна динаміка МАУ

мікроальбумінурія мг/24год 1

мікроальбумінурія мг/24год 2

Рисунок 6.4 Індивідуальна динаміка МАУ на фоні прийому фіксованої комбінації мельдонію з гамма-бутиробетаїном.

Приєднання до стандартної схеми фармакотерапії комбінації мельдонію з ГББ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ та наступний її прийом впродовж 4-х тижнів покращує вазодилаторну функцію ендотелію за відсутності статистично значущого впливу на рівень систолічного артеріального впливу та ЧСС. У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ зазначене лікування супроводжувалось покращенням показників ниркової функції у вигляді статистично достовірного зниження рівня креатинину крові, зростання ШКФ, зменшення рівнів азоту сечовини та добової мікроальбумінурії.

Результати, представлені у даному розділі, опубліковані у вигляді статей.

1. 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.

2. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Солонович АС, Ляшенко АВ. Динаміка ендотелій-залежної вазодилаторної 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.

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна серцева недостатність залишається актуальною проблемою кардіології у всьому світі, в тому числі в Україні. Показник поширеності ХСН коливається від 1,5 до 5,5% та зростає – як внаслідок збільшення частки людей похилого віку у загальній популяції, так і за рахунок зростання середньої тривалості життя хворих з ХСН [1, 165, 166, 167].

ХСН – складний клінічний синдром, який є наслідком багатьох серцево-судинних захворювань і характеризується прогресуючим перебігом з повторними вимушеними госпіталізаціями у зв'язку з декомпенсацією хвороби, незадовільною якістю життя та несприятливим прогнозом виживання. Ризик смерті впродовж одного року у пацієнтів з ХСН, незважаючи на сучасні методи терапії, становить від 6,9 до 15,6% за різними даними літератури [1, 3, 4,]. Цьому прогностично тяжкому і доволі поширеному клінічному синдрому притаманна висока частота коморбідності, серед якої НД займає одну з лідуючих позицій [5, 6, 7]. Розповсюдженість НД серед даної категорії пацієнтів коливається, є високою і за різними даними від 32 до 62% [6, 10, 61]. Зв'язок між функціональним станом серця та нирок, за сучасними уявленнями, має взаємопотенціюючий характер, але механізми розвитку дисфункції нирок у хворих з ХСН до кінця не вивчений.

Одним з важливих клінічних аспектів ренальної дисфункції є її поліетіологічний характер, оскільки, остання може бути як наслідком передіснуючої супутньої патології – артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, так і самої серцевої недостатності. Такі притаманні ХСН чинники, як дисбаланс нейрогуморальної системи, оксидантний стрес, системна прозапальна активація, ендотеліальна дисфункція призводять до ушкодження каналців, клубочків та мезангію нирок, а в подальшому їх незворотних структурно-функціональних змін. При тяжкій ХСН ще одним з чинників НД стає гіпоперфузія нирок, на тлі зниження серцевого викиду [69, 71].

Провідним показником стану ниркової функції вважають ШКФ. ШКФ у достатньо простий спосіб характеризує функціональний стан нирок. Критичним, з точки зору порушення функції нирок, є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче $60 \text{ мл/хв./1,73м}^2$ [10, 55, 56, 168]. Існують дані, що зниження ШКФ нижче зазначеної межі у хворих з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) є більш вагомим предиктором загальної і серцево-судинної смертності, ніж ФВ ЛШ і клас за NYHA [56].

МАУ є додатковим, але, як доведено у низці досліджень, інформативним маркером ушкодження нирок. МАУ відображає підвищення гемодинамічного навантаження на клубочки і, відповідно, порушення їх проникності. Наявність та рівень МАУ є незалежними предикторами серцево-судинних ускладнень, в тому числі смертності, у хворих з артеріальною гіпертензією та взагалі у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком [95, 96]. За даними літератури високий відсоток (30-60%) пацієнтів з ХСН мають МАУ [97]. Існує думка, що МАУ є фактором ризику розвитку ХСН, і її наявність характеризується зростанням ризику госпіталізацій пацієнтів з ХСН [95]. Обмежена кількість досліджень вказують на зв'язок МАУ з прогнозом при ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Співвідношення альбумін/креатинін у сечі є альтернативним методом визначення МАУ і дозволяє нівелювати варіабельність коливань екскреції альбуміну внаслідок гідратації.

Рівень азоту сечовини відображає не тільки клубочкову фільтрацію, але функцію каналців, та розглядається як дотичний маркер нейро-гуморальної активації. За даними літератури рівень азоту сечовини може бути ще одним маркером, зростання якого може вказувати на гірший прогноз пацієнтів з ХСН [78, 87]. Існують дані про прогностичну інформативність співвідношення азот сечовини/креатинін плазми у пацієнтів з ХСН, однак вони суперечливі для групи пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

Наразі у літературі бракує робіт щодо співставлення наведених вище маркерів ниркової функції та їх динаміки з клінічно-інструментальними та лабораторними показниками пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Оцінка стану ниркової функції даної категорії хворих та порівняльний аналіз груп гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН із НД та без такої, визначення предикторів останньої може мати суттєве клінічне значення, оскільки може надати додаткову інформацію щодо перебігу захворювання та уточнення дозувань та режимів фармакотерапії при ХСН.

Виходячи з вищенаведеного, метою роботи було удосконалити підхід до ведення пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою НД на основі вивчення клініко-прогностичної ролі останньої та можливостей її фармакотерапевтичної корекції у зазначеній категорії пацієнтів.

При виконанні роботи вирішувались такі завдання:

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 серцевої недостатності, системного запалення та оксидантного стресу.

3. Визначити предиктори НД у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

4. З'ясувати прогностичне значення 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 показників функції нирок та ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді та у пацієнтів з ХСН на фоні 4-х тижневого прийому фіксованою комбінації мельдонію з гамма-бутеробетайном.

Всього досліджено 134 пацієнта з ХСН та зниженою ФВ ЛШ (<40%) II-IV класів за NYHA, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ ННЦ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2016 р. по 2018 р., віком від 18 до 75 років, медіана віку яких склала 59,5 (54; 68) роки. Проводилось ретельне загальне клінічне дослідження, стандартні лабораторні дослідження, рутинна ЕКГ та ультразвукове дослідження серця, визначення ШКФ за формулою CKD-EPI та визначалась МАУ в добовій сечі. Визначення ІЛ-6, інсуліну та NTproBNP проводили на базі клінічної імунології за допомогою імуноферментного методу, цитруліну – на базі лабораторії клінічної біохімії, за допомогою спектрофотометричного методу. 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. УЗ-діагностику вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії (потік-залежна вазодилатація – ПЗВД) здійснювали за допомогою проби з реактивною гіперемією, яку виконували за стандартною методикою. Обстежені пацієнти отримували стандартне лікування інгібіторами ренін-альдостеронової системи, діуретиками, бета-блокаторами і антагоністами мінеркортикоїдних рецепторів у відповідності до чинних стандартів Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Статистична обробка інформації була здійснена за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0. Для опису якісних ознак використовувались абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіана, верхній та нижній кuartиль. Достовірність різниці показників перевірялась за допомогою критерію Манна-Уйтні, для якісних показників – за допомогою критерію χ^2 - Пірсона з побудовою таблиць спряженості. Різниця вважалась достовірною при значенні $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між явищами використовували

коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для оцінки та порівняння двох кривих виживання використовували логарифмічний ранговий критерій з побудовою кривих Каплана-Мейера.

На першому етапі (розділ 3) 134 пацієнта, що увійшли в дослідження на стадії компенсації ХСН зі знижено ФВ ЛШ. Серед обстежених домінували чоловіки. В дослідженні переважали хворі з ІХС та хворі з поєднанням ІХС і ГБ. Відсоток пацієнтів, що перенесли ІМ в анамнезі дорівнював 41,0%, із супутньою ФП – 49,2%, 28,3% хворих мали таку коморбідну патологію як цукровий діабет, у 29% обстежуваних була виявлена анемія.

За рівнем ШКФ були розподілені на 2 групи: перша група ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м² (з НД), друга – ШКФ ≥ 60 мл/хв./1,73 м² (без НД). У 53 пацієнтів була виявлена НД, що склало 39,5%. Медіана ШКФ в групі з НД дорівнювала 47 мл/хв./1,73 м², в групі без НД – 75 мл/хв./1,73 м². У групі з ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м² домінували жінки; також остання характеризувалася більшою частотою наявності ІХС, АГ, ЦД та більшим класом за NYHA. Обидві групи були співставні і не мали статистично значущих відмінностей за частотою перенесеного ІМ, ФП, ХОЗЛ та анемії. Пацієнти не відрізнялися за структурою призначеного лікування, а саме за діуретичною терапією, частотою прийому бета-блокаторів, іАПФ або БРА, а також АМР. Пацієнти обох груп не мали статистично достовірних відмінностей за такими основними гемодинамічними показниками, як ЧСС, САТ, ФВ ЛШ, іКДО ЛШ. При цьому, за наявності істотного порушення вазодилатуючої функції ендотелію, в обох групах (медіана 5,25 і 5,0 відсотків), пацієнти з НД та без неї достовірно не відрізнялися за відсотком приросту діаметру плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією. Разом з тим, пацієнти без НД мали кращу якість життя (менша сума балів за анкетною MLHFQ), демонстрували кращу побутову фізичну активність та долали більшу дистанцію впродовж 6 хвилин. Ця різниця зберігалась в якості життя та за тестом з 6-хвилинною ходьбою після корегування груп з НД та без такої за віком. Обидві зазначені групи було

порівняно за іншими показниками функції нирок (рівень креатиніну, азоту сечовини, добової МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі). Цікавим виявився факт відсутності значущої різниці в рівнях добової МАУ при її наявності в 94% хворих, що були досліджені, а також у величинах співвідношення альбумін/креатинін у сечі. В той же час, у пацієнтів з ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м² спостерігали очікувано достовірно вищі показники креатиніну плазми крові, а також азоту сечовини. Не виявлено розбіжностей в обох групах за рівнем калію плазми крові, глюкози крові, інсуліну та рівнем NTproBNP. Водночас, хворі без НД мали достовірно вищі рівні гемоглобіну (за медіанних значень у референтних межах в обох групах). Звертає на себе увагу виявлені у пацієнтів з НД більш високі рівні таких циркулюючих біомаркерів, як сечова кислота, ІЛ-6 та цитрулін.

Таким чином, після виконаного етапу НД (ШКФ < 60 мл /хв./1,73 м²) у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ спостерігалася у 39,5% випадків. У групі пацієнтів з НД достовірно частіше зустрічалися жінки, хворі III-IV класу за NYHA та частіше спостерігалися такі супутні стани, як АГ, ІХС та ЦД. Пацієнти з НД демонстрували гірші показники тесту з 6-хвилинною ходьбою, гіршу якість життя, та водночас, характеризувалися вищими рівнями циркулюючих сечової кислоти, ІЛ-6 та цитруліну. Між групами пацієнтів з НД та без неї не виявлено достовірних відмінностей за показниками гемодинамики (ЧСС, САТ, ФВ ЛШ, індекс КДО), ступенем ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді, рівнями калію, NTproBNP у плазмі, а також структурою підтримуючої фармакотерапії нейрогуморальними антагоністами та діуретиками.

Отримані дані підтвердили факт високої розповсюдженості НД серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. За результатами першого українського зрізу даних по ХСН-UNIVERS (2011 р.) НД займає 3-тє місце між патологіями, які супроводжують хронічну серцеву недостатність [7]. Про поліетіологічний характер НД у пацієнтів з ХСН може свідчити більша повторюваність у відповідній групі таких станів, як АГ та ЦД, та

домінування осіб III-IV класу за NYHA. Останнє, очевидно, відображає залежність ШКФ від ступеню обмеження ниркового кровотоку, яке зростає зі збільшенням тяжкості пацієнтів [10]. Ознаками, тісно сполученими з НД, є менша функціональна спроможність наших пацієнтів, чому відповідає гірший стан якості їх життя. Водночас, звертає на себе увагу виявлені у пацієнтів з НД більш високі рівні таких циркулюючих біомаркерів, як сечова кислота, ІЛ-6 та цитрулін. Як відомо, сечова кислота, як біопродукт ксантиноксидазної реакції, розглядається, як один з біомаркерів оксидантного стресу, а рівень прозапального цитокіну-інтерлейкіну 6, виявляється як один з маркерів системної імунзапальної відповіді, притаманної ХСН [169, 170]. Вищі рівні циркулюючого цитруліну, за існуючою думкою, відображає інтенсивність утворення оксиду азоту через активацію індукцибельної NO-синтази [171], а отже, можуть виявлятися додатковим свідченням ролі оксидантного стресу та низькоінтенсивного запалення у прогресуванні НД [103, 169]. Попри очікування, нами не було виявлено залежності між станом ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді та наявністю НД, що може визначатися доволі низькими величинами даного показника, а з іншого боку – ймовірною проблематичністю екстраполяції даних, отриманих у тесті з реактивною гіперемією плечової артерії, на стан мікроvasкулярного ендотелію нирок.

Механізм розвитку дисфункції нирок у хворих на ХСН до кінця не вивчений [57, 58, 59]. До недавнього часу вважалося, що порушення функції нирок обумовлено, головним чином, зниженням серцевого викиду та довготривалою гіперперфузією нирок. Але не має доказів прямого взаємозв'язку між зниженням ШКФ і ФВ ЛШ [9]. В дослідженні ESCAPE не було виявлено взаємозв'язку між більшістю гемодинамічних показників, що були виміряні при катетеризації легеневої артерії, і креатиніном крові. Нирки мають здатність підтримувати ШКФ: поки серцевий індекс ($CI = CB / \text{Площа поверхні тіла}$) залишається вище $1,5 \text{ л/хв/м}^2$, нирковий кровотік у хворих з ХСН зберігається [172]. Таким чином, ізольоване зниження серцевого викиду

не може пояснити дисфункцію нирок у хворих з ХСН. За сучасними уявленнями НД при ХСН має поліетіологічний характер, оскільки може бути наслідком передіснуючої супутньої патології – АГ, ЦД, нефрологічних захворювань, нейро-гуморальних та гемодинамічних порушень або може бути результатом поєднання зазначених вище причин [165].

Відсутність залежності НД від показників системної гемодинаміки (ЧСС, САТ) та маркерів міокардіальної дисфункції (ФВ ЛШ, іКДО) можуть свідчити на користь провідної ролі системних патофізіологічних механізмів у прогресуванні порушення азотовидільної функції нирок при синдромі ХСН.

На окрему увагу заслуговує той факт, що за наявності МАУ в 94% обстежених, її рівень не залежав від наявності НД. Це спостереження отримує своє підтвердження у відсутності в наших пацієнтів достовірного кореляційного зв'язку між ШКФ та вмістом альбуміну в добовій сечі ($r = 0,028$; $p = 0,751$). Варто зазначити, що у момент включення пацієнтів у дослідження рівень САТ на тлі прийому нейро-гуморальних антагоністів був нормальним ($Me = 110$ мм. рт. ст.), в той час як саме гіпертензивний стан є потужним чинником МАУ [173].

На наступному етапі роботи ми вивчили взаємовідносини між параметрами ниркової функції та основними характеристиками пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Серед обстежених пацієнтів ШКФ була нижчою у жінок, пацієнтів з ІХС та супутню АГ, цукровим діабетом, анемією та таких, що належали до III-IV класу за NYHA. Наявність в анамнезі ІМ, ФП, ХОЗЛ не впливало на величину даного показника. Жодних залежностей величини ШКФ від стану глобальної систолічної функції ЛШ, ЧСС, рівня САТ та магнітуди ПЗВД не спостерігали. Відмінності рівнів МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі наведених вище клінічних групах не сягали статистично вірогідної різниці, за винятком достовірно вищих рівнів зазначених показників у пацієнтів III-IV класу за NYHA. В той же час, рівень азоту сечовини був вищим у пацієнтів III-IV класу за NYHA, при

супутніх ЦД і анемії та нижчим за медіану значення індексу маси тіла (ІМТ).

Кореляційний аналіз параметрів ниркової функції та клініко-інструментальних і лабораторних показників дозволив констатувати наявність слабких або помірних, але високо достовірних зв'язків між ШКФ та рівнем сечової кислоти у крові (обернений: $r = -0,33$; $p < 0,001$), ШКФ та рівнем інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (прямий: $r = 0,24$; $p = 0,007$), ШКФ та вмістом цитруліну у плазмі (прямий: $r = 0,36$; $p < 0,001$), який є одним із регуляторів проміжного обміну. Значна кількість цієї амінокислоти утворюється в кишечнику з амінокислоти глютаміну, що надходить із їжею, після виділення в циркулюючу кров, захоплюється нирками, де відбувається його перетворення на амінокислоту аргінін. В нормі рівень цитруліну 45-65 мкмоль/л. Мхітарян і співав. виявлена можливість шляхом вимірювання рівня цитруліну діагностувати наявність запальної реакції, враховуючи те що, під дією індукцибельної NO – синтази в макрофагах відбувається зворотний синтез цитруліну з утворенням NO у співвідношенні 1:1. Також доведено, що у людини рівень цитруліну зростає із прогресуванням ниркової недостатності, а його зміни прямо корелюють із вмістом креатиніну крові [171].

Добова МАУ прямо корелювала з рівнем сечової кислоти ($r = 0,36$; $p < 0,001$) і виявляла слабкий, але достовірний прямий зв'язок з рівнем глюкози у плазмі ($r = 0,17$; $p = 0,047$); співвідношення альбумін/креатинін у сечі продемонструвало прямий зв'язок із сечовою кислотою ($r = 0,28$; $p < 0,001$). Азот сечовини, як і ШКФ, прямо корелював з рівнями сечової кислоти та цитруліну плазми ($r = 0,28$; $p < 0,001$ та $r = 0,19$; $p < 0,024$). Не було виявлено статистично достовірних ($p < 0,05$) кореляційних зв'язків між жодними з оцінюваних показників ниркової функції та такими гемодинамічними параметрами як рівень САТ, величина ФВ ЛШ, потік-залежна вазодилататорна відповідь плечової артерії, а також рівень NTproBNP у плазмі крові.

Виконаний етап роботи дозволив встановити що, 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 (≥ 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, ІЛ-6 та цитрулін. Рівень МАУ, величина співвідношення альбумін/креатинін у сечі та азот сечовини є достовірно вищими у пацієнтів III-IV класу за NYHA, а азот сечовини, окрім цього, в пацієнтів із супутньою АГ та з супутнім ЦД. Всі зазначені показники прямо корелювали з рівнем сечової кислоти, а азот сечовини плазми крові – з рівнем цитруліну. Був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями цитруліну та інтерлейкіну в плазмі крові.

Результати, отримані на даному етапі продемонстрували провідну, серед інших оцінюваних нами маркерів ниркової функції, клінічну роль ШКФ як показника, найбільш тісно пов'язаного із клінічними характеристиками обстежених пацієнтів (NYHA- клас, вік, наявність АГ, ЦД, анемії). Водночас, МАУ та тісно пов'язаний з ним показник співвідношення альбумін/креатинін у сечі, попри очікування, не показали подібної залежності. Зазначений факт узгоджується з даними попередніх досліджень, результати якого дозволяють розглядати ШКФ як інтегральний маркер ниркової функції, що відображає ступінь збереженості ренального кровотоку та функції ендотелію, вираженість застійних явищ в нирках, а також вираженість оксидантного стресу, запалення та відповідних фібротичних змін у нирках, опосередкованих нейро-гуморальними чинниками [174]. Рівень МАУ та величина тісно сполученого з ним показника співвідношення альбумін/креатинін у сечі не продемонстрували подібної залежності від клінічних характеристик пацієнтів, за винятком класу за NYHA. Можливо, це пов'язане з тим, що у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ САТ, як правило, був не підвищеним (Медіана – 110 мм. рт. ст.), в той час як саме високий артеріальний тиск є потужним чинником МАУ [173]. Оскільки,

серед обстежених хворих, МАУ спостерігалась у 94% випадків, логічно розраховувати, що у формуванні даного феномену в пацієнтів з СН провідну роль відіграє комплекс інших чинників, до яких належать ендотеліальна дисфункція, ушкодження подоцитів та базальної мембрани клубочків нирки, венозний застій [174, 175].

Серед параметрів ниркової функції становить інтерес азоту сечовини як маркер не тільки функціонального стану клубочків, а й каналців. Враховуючи той факт, що реабсорбція сечовини є чутливою до впливу ангіотензину II, вазопресину та катехоламінів [85, 87] запропоновано розглядати цей показник як дотичний маркер нейро-гуморальної активації. Отримані нами результати, що свідчать про вищі рівні азоту сечовини у пацієнтів III-IV класу за NYHA, можуть бути дотичним підтвердженням такої точки зору, оскільки відомо, що рівні зазначених циркулюючих гормонів зростають з прогресуванням тяжкості ХСН [176, 177, 178].

Виявлені кореляційні зв'язки між оцінюваними нами параметрами ниркової функції та такими біомаркерами як сечова кислота, ІЛ-6, та цитрулін заслуговують на окрему увагу, оскільки можуть ілюструвати патогенетичну роль оксидантного стресу та системної імунзапальної активації у порушенні функціонального стану нирок при ХСН. Найбільш універсальні зв'язки з параметрами функції нирок продемонстрував рівень сечової кислоти.

Загальновідомо, що гіперурекемія є незалежним фактором ризику серцево-судинної смерті. За даними популяційних досліджень, цей показник становить 4,5 випадку на 1000 пацієнто-років у популяції з нормальним рівнем сечової кислоти і 5,6 на 1000 пацієнто-років при гіперурекемії [42]. Продемонстровано, що рівень сечової кислоти в сироватці крові відображає вираженість систолічної дисфункції та активацію системи запалення у хворих з ХСН [41, 42, 43]. З одного боку рівень сечової кислоти при НД може підвищуватись за рахунок порушення виведення її нирками з організму (80% виводиться саме нирками), а також робити свій самостійний внесок в

ниркове ураження через зміни ниркової гемодинаміки і відкладання кристалів сечової кислоти в тканинах нирки. З іншого боку рівень сечової кислоти як біопродукт ксантиноксидазної реакції, розглядається як циркулюючий маркер оксидантного стресу [179]. Підтвердженням цього факту у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ є отриманий нами прямий кореляційний зв'язок рівнів сечової кислоти і прозапального цитокіна ІЛ- 6. В такому ж контексті, можливо, варто розглядати прямі кореляційні зв'язки ШКФ з рівнем прозапального цитокіну ІЛ-6, а також ШКФ та азоту сечовини – з циркулюючим цитруліном, рівень якого розглядається як маркер активації утворення індукцибельної NO-синтази, яка відіграє важливу роль сполучного «ланцюга» між оксидантним стресом та системною імунізапальною активацією, а також є потужним чинником клітинного ушкодження при ХСН. Підтвердженням такої думки є отриманий факт прямого кореляційного зв'язку рівнів цитруліну та ІЛ-6 плазми крові досліджуваних пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ [180, 181].

На наступному етапі дослідження (розділ 4) були з'ясовані предиктори ниркової дисфункції зазначеної групи пацієнтів, що може бути корисним з позиції потенціальної корекції чинників, здатних впливати на прогресування НД, та відповідно, ХСН у цілому. За результатами бінарного аналізу більші шанси НД мають пацієнти старшого віку, при цьому чоловіки у меншому ризику наявності НД у порівнянні з жінками. Високі шанси НД мають пацієнти з ІХС, АГ і при поєднанні обох коморбідних станів, а також хворі з ЦД, з анемією і III-IV класу за NYHA. Ймовірність ниркової дисфункції зростає з кожним додатковим роком тривалості ХСН, ІХС, АГ. Наявність в анамнезі ІМ та ФП, паління не виявили достовірної значущості при розрахуванні співвідношення шансів. Позитивний зв'язок зафіксовано між значеннями анкети MLHFQ і шансами появи НД. Після тестування гемодинамічних (ЧСС, САТ, ДАТ) і ехокардіографічних показників (ФВ ЛШ, іКДО, ІММ) не виявлено статистично достовірного зв'язку з наявністю НД у пацієнтів зі стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ між наявними

параметрами. При проведенні аналізу предикторів НД серед лабораторних показників, було встановлено позитивний зв'язок з рівнем азоту сечовини, сечової кислоти, та рівнем цитруліну і негативний зв'язок з рівнем гемоглобіну. Водночас, рівні NTproBNP, інтерлейкіну-6, МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі, рівні глюкози та інсуліну і відсоток приросту діаметру плечової артерії не виявили достатнього статистичного зв'язку за розрахованими співвідношеннями шансів з НД. На другому етапі статистично значущі параметри досліджуваних хворих послідовно були включені до багатовимірної логістичної регресії для визначення скоригованих співвідношень шансів. За результатами побудови багатовимірної логістичної моделі незалежними предикторами НД виявилися вищі рівні азоту сечовини, сечової кислоти, цитруліну.

Отримані результати дозволили зробити висновок, що ризик НД зростає з віком, зі зростанням класу за NYHA, тривалістю ХСН, а також за наявності таких супутніх станів як АГ, ІХС, ЦД, анемія. Наявність НД не пов'язана з перенесеними ІМ або наявністю ФП, показниками центральної (ЧСС, САТ, ДАТ) гемодинаміки та параметрами структурно-функціональними стану ЛШ (іКДО, ФВ, індекс маси міокарда). Лабораторними предикторами НД є вміст азоту сечовини, рівні сечової кислоти та цитруліну у плазмі за відсутності впливу на ризик НД таких параметрів як рівень МАУ, співвідношення альбумін/креатинін, рівні глюкози, інсуліну, інтерлейкіну-6 та NTproBNP у плазмі. За результатами багатовимірного аналізу незалежними предикторами НД виявили себе рівні азоту сечовини, сечової кислоти та цитруліну.

Очікуваним результатом виявилось сполученість рівня ШКФ з віком пацієнтів [56]. Виконаний аналіз продемонстрував високі шанси наявності НД у наших хворих з такою передіснуючою супутньою патологією як АГ та ЦД, що відповідає встановленим уявленням про роль гіпертензивної та діабетичної нефропатії у формуванні НД [89, 90]. Очікуваним предиктором НД виявився клас за NYHA, що може підтверджувати залежність ШКФ від

прогресування клінічної тяжкості ХСН [10]. Сполученість наявності НД з анемією у певний спосіб відображає причинно-наслідковий зв'язок між ступенем зниження ШКФ та прогресуванням анемії [182].

Виконаний етап роботи не продемонстрував залежності НД від показників центральної гемодинаміки (ЧСС, АТ), параметрів структурно-функціонального стану серця (індекс КДО, ФВ ЛШ, індекс маси міокарда) та рівнів NTproBNP. Це може свідчити про пріоритетну роль таких патофізіологічних механізмів як нейрогуморальна та прозапальна активація, оксидантний стрес у формуванні НД при ХСН [183, 184, 185, 186, 187].

Підтвердженням такого погляду є виявлена предиктивна значущість рівнів азоту сечовини, сечової кислоти та цитруліну плазми щодо НД. Відомо, що азот сечовини розглядається як маркер нейро-гуморальної активації, оскільки реабсорбція сечовини є чутливою до впливу вазопресину та катехоламінів. Вищі рівні цитруліну можуть бути свідченням впливу оксидантного стресу та запалення на формування НД, оскільки за деякими даними, він відображає інтенсивність утворення «патогенних» концентрацій оксиду азоту через активацію індукцибельної NO-синтази. Трактуючи предиктивної інформативності сечової кислоти щодо наявності НД вбачається більш складним. З одного боку, сечова кислота, як продукт ксантиноксидазної реакції, розглядається як дотичний маркер оксидантного стресу, з іншого боку, відомо, що утворення кристалів моноурату натрію у нирковій тканині сприяє латентному імунному запаленню і самостійно може викликати ниркову дисфункцію [184].

Попри очікування, ми не отримали підтвердження зв'язку рівнів МАУ та співвідношення альбумін/ креатинін у сечі з фактом наявності НД у пацієнтів з ХСН. Відомо, що на рівень МАУ, насамперед, впливає підвищений артеріальний тиск, в той час, як у досліджуваних пацієнтів, що перебували у фазі маніфестованої ХСН, цей параметр був переважно нормальним або зниженим (медіана 110 мм.рт.ст); з чим можливо, пов'язаний зазначений результат.

Одним з патофізіологічних механізмів НД вважається ендотеліальна дисфункція, але нами не виявлено сполучення ПЗВД з наявністю НД в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Не виключено, що це пов'язано з проблематичністю екстраполяції даних, отриманих у тесті з реактивною гіперемією плечової артерії, на стан мікроvasкулярного ендотелію нирок пацієнтів, що були досліджені.

В ході реалізації наступного завдання було проаналізовано в порівняльному аспекті виживання хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від рівня параметрів ниркової функції (ШКФ, азот сечовини, співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові, МАУ та співвідношення альбумін/креатинін сечі) за допомогою побудови кривих виживаності Каплана-Мейера та логарифмічного рангового критерію. Середній термін спостереження пацієнтів дорівнював 13,4 місяців, максимальний – 27,5 місяців.

За даними Hilledge і співавторів, за допомогою багатофакторного аналізу, довели що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що була розрахована за допомогою формули Кокрофта-Голта у хворих з тяжкою ХСН III-IV класу за NYHA і ФВ ЛШ $< 35\%$ є більш вагомим предиктором загальної і серцево-судинної смертності, ніж фракція викиду лівого шлуночка і ФК за NYHA [9]. Ризик смерті у пацієнтів з ХСН і ШКФ < 44 мл/хв/1,73 м² був у 3 рази вище за аналогічну групу із ШКФ > 76 мл/хв/1,73 м². Дослідження SOLVD підтвердило, що наявність ниркової дисфункції – це найсильніший предиктор виживання хворих із безсимптомною і клінічною дисфункцією ЛШ. Виявлено збільшення смертності на 7% при зниженні ШКФ на кожні 10 мл/хв [20].

Для порівняння виживання пацієнтів з НД (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) та без такої, вони були співставлені за віком, ФК за NYHA і показниками гемодинаміки, а також за структурою фармакотерапії. Обстежувані в обох групах не відрізнялись за такими гемодинамічними показниками як ЧСС,

САТ, ФВ ЛШ і не відрізнялися за структурою призначеного лікування. Одночасно, пацієнти з НД були старші за віком і характеризувалися вищим класом за NYHA. Було з'ясовано, що група з наявністю НД мала достовірно вищий ризик смерті у порівнянні з групою без НД ($p = 0,0065$). Для нівелювання різниці за віком і класом за NYHA групи були скореговані за вищезазначеними показниками. Після порівняння груп за віком та класом за NYHA, вказана різниця зберігалася ($p = 0,014$). Цей факт збігається з даними світової літератури про значущу прогностичну роль НД у хворих з ХСН [51, 76]. Для оцінки прогностичної цінності рівня азоту сечовини, співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові, МАУ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі групи пацієнтів були сформовані в залежності від значень медіан вказаних показників.

Попри очікування, виявилось, що рівень азоту сечовини достовірно не впливав на прогноз пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ ($p = 0,176$). Враховуючи наявність даних про прогностичну цінність співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові, було виявлено достовірне збільшення смертності з більш низькими показниками (медіана 24,5). Рівень МАУ при аналогічному аналізі не виявив прогностичної цінності. Одночасно, були співставлені криві виживання з більш високими і низькими значеннями співвідношення альбумін/креатинін у сечі і виявлено достовірно більш високий ризик смерті у хворих з більш високими значеннями.

На даному етапі вдалося встановити що, пацієнти без НД з ХСН та зниженою ФВ ЛШ мають достовірно кращий прогноз виживання впродовж 27,5 місяців. Рівні азоту сечовини плазми крові і добової МАУ не виявили достовірної прогностичної цінності по відношенню до виживання у обстежених пацієнтів. Виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з співвідношенням азот сечовини/креатинін плазми $< 24,5$ і з співвідношенням альбумін/креатинін сечі $\geq 12,7$ достовірно гірше ніж у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, які мають протилежні результати співвідношень.

Таким чином, проведений аналіз підтверджує високу прогностичну цінність такого показника ниркової функції як ШКФ. Зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² достовірно зменшує виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, незалежно від віку, тяжкості стану пацієнтів і таких гемодинамічних показників як ЧСС, САТ, ФВ ЛШ.

Одночасно, не було отримано результатів про прогностичну цінність азоту сечовини плазми крові по відношенню до виживання хворих з ХСН. Однак, при дослідженні співвідношення азот сечовини/креатинін плазми крові виявлено його достовірно високу інформативність в прогнозуванні виживання. Відомо, що азот сечовини і креатинін вільно фільтруються в клубочках нирок, при цьому частина азоту сечовини підлягає реабсорбції під впливом вазопресину через V2 рецептори в проксимальних канальцях нефронів нирок [78]. Таким чином, його рівень пов'язаний з нейрогуморальною активацією, яка у хворих з ХСН найбільше підвищена в стані декомпенсації [186]. Обстежені пацієнти приймали стандартну терапію нейрогуморальними антагоністами і знаходились в стані еуволемії, що може пояснити отримані результати. Збільшення прогностичної інформативності останнього показника такою складовою як креатинін плазми крові, дозволила розподілити пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ на групи з кращим та гіршим прогнозом.

Відомо, що наявність МАУ характерна для пацієнтів з ХСН, і відображає збільшення рівня проникності клубочкової мембрани, що ушкоджується за рахунок гемодинамічного навантаження і ендотеліальної дисфункції. Цей феномен добре досліджений при таких захворюваннях як АГ та ЦД, а наявність таких коморбідних станів достовірно вище в групі з НД. Добре відома прогностична роль МАУ при АГ, ЦД і серцево-судинній патології [80, 90]. Одночасно, в нашому дослідженні не виявлено впливу МАУ на довготермінове виживання у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Цікавим фактом при аналізі кривих виживання для показника

співвідношення альбумін/креатинін у сечі виявилось їх розходження ($p = 0,028$) і вказало на інформативність даного індексу, який вказує на краще виживання при його зменшенні.

У розділі 6 була надана клінічна характеристика та проаналізовано виживання пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від динаміки азотовидільної функції нирок за період подолання клінічної декомпенсації кровообігу.

Відомо, що навіть незначне збільшення креатиніну, і на цьому фоні зменшення ШКФ у пацієнтів із ХСН, може призвести до погіршення прогнозу і обмежити лікування зазначеної категорії хворих [104]. Клінічна практика демонструє наявність у пацієнтів з ХСН такого феномену, як погіршення ниркової функції (ПНФ), критерії якого залишаються предметом дискусії. Практично не вивчене клініко-прогностичне значення ПНФ у госпіталізованих хворих з ХСН, що досягли еуволемічного стану. Останнім часом все більш пильну увагу дослідників пригортає цей феномен - погіршення ниркової функції (ПНФ) впродовж стаціонарного лікування, а також амбулаторного спостереження пацієнтів з ХСН. Критерії вищезгаданого стану в різних рекомендаціях варіюють: зі зростанням рівня креатиніну – від 17,7 мкмоль/л до 44,2 мкмоль/л [101, 104]. Останній час, ПНФ було розподілено на 3 класи за збільшенням креатиніну та ШКФ. Виходячи з цієї класифікації – I клас ПНФ діагностується у пацієнтів при збільшенні креатиніну від 17,7 до 26,5 ммоль/л або зниженні ШКФ на 5-11 мл/хв/1,73 м²; II клас – збільшення креатиніну з 26,5 до 44,2 ммоль/л, або зниження ШКФ на 11-15 мл/хв/1,73 м²; III клас – збільшення креатиніну більше ніж 44,2 ммоль/л, зменшення ШКФ більше ніж 15 мл/хв/1,73 м² [104].

Відповідно до динаміки набрякового синдрому на фоні активної діуретичної терапії запропоновано розрізняти два типи ПНФ – так звану істинну та хибну. Для першої характерним є поєднання ПНФ з

резистентністю до діуретиків з подальшим незадовільним прогнозом, для другої – поєднання формальних лабораторних ознак ПНФ з адекватною діуретичною відповіддю та зниженням маси тіла з кращим віддаленим прогнозом. «Псевдо-ПНФ» може спостерігатися при зростанні рівня креатиніну на фоні титрування доз інгібіторів РАС або мінералокортикоїдних рецепторів може мати місце у амбулаторних пацієнтів з хронічною СН.

Натомість, у літературі практично відсутні роботи у яких би вивчалася клініко-прогностичне значення ПНФ у стаціонарному періоді серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що досягли на момент виписки стану еуволемії.

На даному етапі роботи 134 пацієнта, що були госпіталізовані в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, відділ серцевої недостатності через декомпенсацію кровообігу, були розподілені на дві групи за рівнем приросту креатиніну перед випискою: перша – з ПНФ за чинними критеріями KDIGO (зі збільшенням рівня креатиніну $\geq 17,7$ мкмоль/л та, зниженням ШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м²); друга – без ПНФ. Обов'язковим критерієм включення в дослідження було досягнення пацієнтами еуволемічного стану на момент виписки зі стаціонару.

У 110 (82%) пацієнтів не було виявлено ПНФ після подолання клінічної декомпенсації, у 24 (18%) пацієнтів рівень креатиніну збільшився на 17,7 мкмоль/л або більше, що відповідало зниженню ШКФ ≥ 5 мл/хв/1,73 м².

На першому етапі ми порівняли вищезазначені групи пацієнтів за вихідними параметрами, для з'ясування відмінностей у даних параметрах обстежуваних пацієнтів.

Пацієнти не відрізнялися за віком, частотою такої коморбідної патології, як ІХС, АГ, наявність ФП, ЦД та анемія. Нами не було виявлено достовірної різниці між групами за основними гемодинамічними показниками (САТ та ФВ ЛШ). Також, вищезазначені групи були співставні за рівнями калію плазми крові, ШКФ, азоту сечовини, сечової кислоти,

NTproBNP плазми крові. Оскільки групи пацієнтів з ПНФ та без такої під час лікування набрякового синдрому при госпіталізації не відрізнялися за досліджуваними показниками, ми порівняли відповідні показники після їх лікування, тобто перед випискою пацієнтів. Виявилось, що після досягнення еуволемічного стану у пацієнтів з ПНФ спостерігалися менші рівні САТ, вищі рівні азоту сечовини та сечової кислоти. У зазначених пацієнтів для подолання декомпенсації знадобилась більша кількість часу, майже вдвічі більші курсові та вищі середньодобові дози петльового та калійсберігаючого діуретиків. При цьому, у групі з ПНФ достовірно рідше застосовувалися інгібітори РАС (37,5% проти 61% у групі без погіршення; $p=0,029$), що виключає можливість впливу фармакотерапії на рівень ШКФ. В той же час, нами виявлені достовірно вищі рівні інтерлейкіну-6 та цитруліну у пацієнтів з ПНФ.

Наступним етапом нашої роботи став аналіз виживання пацієнтів з ПНФ та без такої. Виявлена тенденція до гіршого виживання пацієнтів з ПНФ ($p=0,071$) впродовж 12 міс. спостереження, яка набула статистичної значущості на етапі 24 міс. ($p=0,013$).

Даний етап роботи дозволив встановити, що серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що госпіталізовані з декомпенсацією кровообігу, ПНФ під час терапії виникає у 18% випадків. 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, достовірно більшими середньодобовими дозами петльового діуретика та спіронолактону, а також більшими рівнями азоту сечовини та сечової

кислоти у крові. У порівнянні з пацієнтами без ПНФ, у пацієнтів з ПНФ спостерігали вищі рівні інтерлейкіну-6 та цитруліну у плазмі. Госпіталізовані хворі з декомпенсованою ХСН та ПНФ характеризуються нижчим виживанням порівняно із пацієнтами без ПНФ.

Отже, ідея виконаного аналізу полягала у з'ясуванні відмінностей груп пацієнтів, в яких досягнення еуволемічного стану супроводжувалося або не супроводжувалося ПНФ. Частка пацієнтів, в яких спостерігали зазначений феномен, склала у нашому дослідженні 18%, що близько до опублікованих даних щодо частоти ПНФ у пацієнтів з гостродекомпенсованою СН [108, 109]. Попри очікування, ми не виявили жодних відмінностей основних клінічних та інструментально-лабораторних показників на етапі потрапляння в стаціонар між пацієнтами зазначених груп, а отже не отримали змоги ідентифікувати жодного з потенціальних факторів ризику розвитку ПНФ під час їх подальшого лікування. Натомість, такі відмінності з'явилися на момент їх виписки. Зокрема, у пацієнтів з ПНФ, окрім природньо нижчих величин ШКФ та вищих – азоту сечовини, спостерігали достовірно нижчі рівні САТ, вищі рівні сечової кислоти у крові, поряд із більшою тривалістю періоду досягнення еуволемії та більшими середньодобовими дозами петльового діуретика та спіронолактону. Ми виключили можливість негативного впливу інгібіторів РАС на погіршення азотовидільної функції нирок у групі з ПНФ, оскільки відсоток пацієнтів, що приймали їх у активній фазі діуретичної терапії був навіть менший порівняно з групою без ПНФ.

Зазначені вищі дані можуть свідчити про те що, група пацієнтів з ПНФ, на відміну від пацієнтів з 2-ї групи, характеризувалася певною резистентністю до діуретичної терапії, про що говорить більша тривалість останньої та більші середньодобові й курсові дози застосовуваних діуретиків, наслідком чого стали нижчі дози САТ та вищі рівні сечової кислоти. Той факт, що за віком, вихідним станом гемодинаміки та ниркової функції, а також за клінічним станом на момент госпіталізації пацієнти 1-ї та 2-ї групи

не відрізнялися, виникає запитання щодо природи зазначеної вище гіршої піддатливості діуретичній терапії та розвитку ПНФ у пацієнтів 1-ї групи.

У даному контексті привертає увагу той факт, що у хворих з ПНФ ми виявили більші рівні циркулюючого прозапального інтерлейкіну-6, а також цитруліну, який, за існуючими даними, є дотичним маркером експресії індукцибельної NO-синтази, яка різко зростає в умовах запалення та оксидантного стресу [171]. Хоча безпосередній вплив системного запалення на діуретичну відповідь є мало дослідженим, не можна відкидати його вплив на такі механізми дисфункції нирок як стан їх тубуло-інтерстиціального апарату та мікрovasкулярної ендотеліальної дисфункції [51, 181].

Можна висловити припущення, що вищий рівень низькоінтенсивного системного запалення, притаманний пацієнтам другої групи, в певній мірі визначив і їх гірший довготривалий прогноз, що збігається з даними щодо ролі прозапальних цитокінів та оксидантного стресу у прогресування ХСН [199]. Отримані дані можуть надати додаткові можливості у стратифікації довготривалого клінічного ризику в госпіталізованих пацієнтів з ХСН на етапі їх виписки після подолання гіперволемії.

Останнім етапом дослідження стало вивчення й оцінка динаміки показників функції нирок та ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді у пацієнтів з ХСН на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з ГББ.

Порушена ниркова функція може обмежувати лікування хворих з ХСН і, навпаки, лікування ХСН згідно зі стандартами лікування (особливо в період декомпенсації) може погіршувати функцію нирок. Лікування пацієнтів з ХСН із супутньою НД потребує комплексного підходу, але єдиних визнаних протоколів (алгоритмів) лікування із переконливою доказовою базою дотепер не існує. Спільні причини (АГ, атеросклероз, ЦД, порушення пуринового обміну) і механізми прогресування (нейрогуморальна гіперактивація, експресія факторів запалення, ендотеліальна дисфункція і оксидативний стрес) дає можливість виділяти медикаментозне лікування з

подвійним позитивним ефектом, що має велике значення для пацієнтів з ХСН. Можливості поліпшення порушеної функції нирок у пацієнтів з ХСН, наразі, є доведені але обмежені.

На сьогодні накопичилось багато даних, що вказують на роль порушеної функції ендотелію при ХСН [30, 31, 32]. Як відомо, наразі, ендотелій розглядається як орган внутрішньої секреції, що виконує важливі функції, серед яких: регулювання тону судин, захист судинної стінки від дії клітин, негативних субстанцій, контроль транспорту розчинних речовин у клітинах судинної стінки, здійснює контроль імунних, запальних і репаративних процесів. ЕД, як системний феномен, визнано одним із основних чинників патогенезу атеросклерозу, серцевої недостатності, стенокардії [188, 189, 190]. Ступінь ЕД, що оцінюється за допомогою проби із реактивною гіперемією, так званою потік-залежною вазодилатацією, добре корелює з прогнозом серцево-судинних подій при АГ, ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда, ХСН [30].

Встановлено, що ЕД відіграє важливу роль у формуванні ураження нирок та погіршення їх функції. ЕД є компонентом ушкодження судинної стінки, призводячи до зменшення кровотоку в клубочках нефронів разом зі збільшенням резистентності приносячої та виносячої артеріоли, врешті, до зниження ультрафільтрації, і відповідно, до зменшення ШКФ. Оксидантний стрес, що спостерігається на всіх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) і відіграє додаткову роль у прогресуванні ЕД при ХХН. [31, 32]. Механізмами, що ведуть до поглиблення ЕД при ХХН є дефіцит L-аргініну (основного субстрату для утворення оксиду азоту), порушення виведення з організму інгібіторів NO-синтаз і зниження синтезу оксиду азоту [33, 34]. Під впливом гемодинамічного перенавантаження, медіаторів запалення та вільнорадикального ушкодження функція ендотелію нирок порушується і виникає вазоконстрикція, мікротромбоутворення, посилення проліферативних процесів з порушенням ниркової мікрореології. Зміна реологічних характеристик крові здійснює компенсаторне посилення напруги

зсуву в мікросудинному руслі нефронів, що функціонують та порушує їх трофіку, що, у свою чергу, може призводити до їх хронічної ішемії і розвитку гломерулярного та тубулоінтерстиціального фіброзу [35, 36, 37].

Вищезазначене свідчить, що у пацієнтів з ХСН ЕД є спільною важливою патофізіологічною ланкою прогресування як ХСН, так і ниркової дисфункції, що пов'язана з клінічним прогнозом.

В стандартній схемі лікування хворих з ХСН використовуються сучасні кардіоваскулярні засоби, з доведеною здатністю покращувати ЕД. До них належать блокатори ренін-ангіотензинової системи (інгібітори АПФ, сартани), антагоністи мінералкортикоїдних рецепторів, бета-блокатори III покоління, з вазоактивними властивостями.

Втім, навіть на фоні прийому максимально переносних доз вищезазначених класів препаратів ендотеліальна функція залишається зниженою й, зазвичай, не досягає нормальних значень. Враховуючи зазначене, вбачається, що пошук нових фармакологічних препаратів, що здійснюють терапевтичний вплив на стан ендотеліальної функції є актуальним і перспективним напрямом у лікуванні таких пацієнтів.

Нові можливості у коригуванні порушеної ЕД з'явилися після оприлюднення досліджень, в яких була продемонстрована здатність раніше відомого серцево-судинного засобу мелдонію покращувати ендотелій – опосередковану вазодилататорну відповідь у пацієнтів з ІХС та ХСН [159, 160]. Було з'ясовано, що цей ефект пов'язаний зі стимуляцією мускаринових рецепторів ендотеліоцитів складними ефірами гамма-бутербетаїну (ГББ), при підвищенні концентрації останнього, при блокуванні мельдонієм карнитину. В основі реалізації класичного механізму дії мельдонію лежить блокування утворення карнитину, що призводить до оптимізації шляхів утворення та транспортування енергії в ішемізованому міокарді. Потенційна клінічна цінність наведеного ГББ-залежного шляху стимулювання ендотеліальної NO-синтази зумовила створення інноваційної лікарської форми, спрямованої на посилення даного механізму, у вигляді комбінації

мельдонію з екзогенним ГББ. Цей процес відбувається з підвищенням концентрації ГББ, який, в свою чергу, через мускаринові (ацетилхолінові) рецептори ендотеліоцитів і стимулювання NO – синтази, сприяє утворенню NO, що покращує ендотеліальну функцію. Однак ефективна кількість ГББ утворюється протягом тривалого часу (близько 10 днів). При підвищенні не тільки ендогенного, але і екзогенного ГББ, ефект стимулювання продукції ендотелієм NO виникає швидко, тобто починається практично одразу після введення препарату. Одним з нещодавно запропонованих подібних засобів є комбінація мельдонію з гамма-бутеробетаїном (ГББ) [161]. Низка досліджень продемонстрували здатність комбінації мельдонію з ГББ при додаванні до стандартної схеми лікування покращувати функцію ендотелію у хворих високого кардіоваскулярного ризику, а також підтвердили його антиішемічні ефекти при ІХС, прогресуючій стенокардії та дисциркуляторній енцефалопатії [160, 161, 162].

На сьогодні фіксована лікарська комбінація мельдонію з ГББ продемонструвала свої переваги у пацієнтів з клінічно значущою, в тому числі поєднаною патологією (коронарною та цереброваскулярною). Той факт, що при призначенні вищезазначеного лікарського препарату спостерігається покращення гемодинамічних і лабораторних показників, що відображають стан ендотеліальної функції (потік залежну вазоділататорну відповідь, динаміку рівня циркулюючого ендотелііна-1, eNOS) [158], дає можливість припустити наявність у даної лікарської форми прогноз-модуючого потенціалу і здатності мати позитивний вплив на патологію з єдиними патогенетичними ланками, зокрема на НД.

На даному етапі було обстежено 24 пацієнта із стабільною ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ($\text{ФВ} < 40\%$) II-IV класів за NYHA. Середній вік хворих $60 \pm 1,7$ років. Серед них 17 осіб мали ІХС, 5 осіб – ДКМП. Супутня артеріальна гіпертензія мала місце в 19 осіб, персистуюча або постійна ФП у 14 осіб, цукровий діабет – 5 пацієнтів.

Фіксована лікарська комбінація (мельдоній з ГББ) призначалася у дозі 2 таблетки 3 рази на день (кожні 8 годин) протягом 4 тижнів. Кожен з пацієнтів продовжував отримувати зазначене базове лікування без змін згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [7]. Базові дослідження та УЗ-діагностика проводилась перед приєднанням препарату та на 28-й день прийому даного препарату.

4-х тижневий прийом препарату не виявив достовірного впливу на рівні ЧСС та САТ у хворих, що є важливим для пацієнтів з ХСН із зниженою ФВ ЛШ, враховуючи, що САТ у них, зазвичай, невисокий а навпаки існує схильність до гіпотензії. Натомість, наприкінці лікування спостерігалось істотне статистично достовірне покращення вазодилаторної функції ендотелію ($p < 0,001$). Одночасно, пацієнти мали статистично достовірні відмінності за рівнем креатиніну та рівнем ШКФ. В той же час, рівні сечової кислоти плазми крові хворих достовірно не змінились. Також виявлено достовірне зменшення рівня добової МАУ, що підтверджувалось статистично значущою відмінністю співвідношення альбумін/креатинін у сечі. За результатами аналізу рівня азоту сечовини плазми крові пацієнтів також виявлено достовірне зменшення.

Після закінчення останнього етапу роботи було встановлено, що приєднання до стандартної схеми фармакотерапії комбінації мельдонію 360 мг з ГББ 120 мг 3 рази на добу стабільних пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ та подальший її прийом у зазначеному режимі впродовж 4-х тижнів покращує вазодилаторну функцію ендотелію за відсутності статистично значущого впливу на рівень систолічного артеріального впливу та ЧСС. У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ зазначене лікування супроводжується покращенням показників ниркової функції у вигляді статистично достовірного зниження рівня креатиніну крові, зростання ШКФ, зменшення рівнів азоту сечовини та добової мікроальбумінурії.

Прийом комбінації мельдонію з ГББ супроводжувався покращенням ендотелій-залежної вазодилататорної відповіді (ЕЗВД) плечової артерії у хворих з ХСН. Зазначений результат співпадає з даними попередніх пілотних досліджень й підтверджує здатність фіксованої комбінації мелдонію з ГББ покращувати порушену функцію ендотелію [191, 192, 193]. Одночасно, на фоні поліпшення ЕЗВД було відмічено зменшення рівнів креатиніну плазми крові і, відповідно, збільшення ШКФ, що є свідченням про поліпшену фільтраційну здатність нирок. Збільшення ШКФ може свідчити про поліпшення кровообігу та, можливо, оптимізацію саморегуляції клубочкової ультрафільтрації нирок в умовах покращення ендотеліальної функції, зокрема, її вазодилататорного компоненту. Також, спостерігалось зменшення рівнів азоту сечовини плазми крові, що, як раніше встановлено, відображає покращення не тільки клубочкової фільтрації, але й функції канальців нефронів [59].

Важливим з клінічної точки зору вбачається отримане нами суттєве зменшення добової МАУ у хворих з ХСН. Даний результат може відображати зменшення проникливості гломерулярного фільтру, який, як відомо, складається з одного боку із одного шару ендотелію капілярів, базальної мембрани та подоцитів капсули – з іншого. Така думка підтверджується зменшенням співвідношення альбумін/креатинін сечі пацієнтів, що лікувалися фіксованою лікарською комбінацією мельдонію з ГББ. Покращення функції ниркового ендотелію сприяє підтриманню судинного гомостазу, зменшенню агрегаційної здатності тромбоцитів, покращенню мікроциркуляції, зменшенню локального гемодинамічного навантаження та відновленню функції базальної мембрани, яка в нормі є непроникною для білків [72].

Одержані дані сформульовані у висновках та практичних рекомендаціях.

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 ($BШ = 9,89$; $p = 0,001$), сечової кислоти та цитруліну у плазмі ($BШ = 1,01$; $p = 0,023$; $BШ = 1,02$; $p < 0,001$ 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 помірне 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 Δ 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 СКD-EPI, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gianluigi S, Lars HL. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card. Fail. Rev.* 2017; 3(1): 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CC, Chamberlaine AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137: 2735-2752
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 26: 133(4): 38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
4. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:613-625. doi: 10.1002/ejhf.566.
5. Wall HH, Deursen VM, Meer P. Comorbidities in Heart Failure. *Hand Exp Pharmacol.* 2017; 243: 35-66. doi: 10.1007/164_2017_27.
6. Deursen VM, Urso R, Laroche C. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(1):103-11. doi: 10.1002/ejhf.30.
7. Воронков Л.Г. Пацієнт з ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність.* 2012; № 2: 6-13.
8. Green D, Kalra P, Mg Donagh TA, Gardner RS, Clark A, Dargie H.J., editors. Renal dysfunction. In: *Oxford textbook of Heart Failure*. Ed.: Mg Donagh T.A., Gardner R.S., Clark A., Dargie H.J. Oxford Univ. Press; 2011. 312 p.

9. Hilledge HL, Girbers AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworyh A, Hampton JR, van Veldhuisein DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 203-210.
10. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Europ. Heart J*. 2015; 36: 1437-1444.
11. Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(3): 294-302. doi.org/10.1016/S1885-5857(10)70062-1.
12. Testani JM, Kimmel S., Dries DL. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ. Heart Failure*. 2011; №4:685-691.
13. Амосова КМ. Клінічна кардіологія. Київ: Книга-плюс; 1998. 483 с.
14. Panikovski P, Anker SD, Alhabib KF. Heart Failure: preventing disease. *ESC Heart Failure*. 2014; 1:4-25. doi: 10/1002/ehf2.12005.
15. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності. *Серцева недостатність*. 2012; № 3: 6-96.
16. Kilgore M, Patel HK, Kielhorn A, Maya AF. Economic burden of hospitalizations of Medicare beneficiaries with heart failure. *Risk Manag Healthc Policy*. 2017; 10: 63–70. doi: 10.2147/RMHP.S130341
17. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. 2017. За ред. Л. Г. Воронкова та ін. Київ, 35с. http://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi_dlya-sayta.pdf
18. Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р. *Серцева недостатність*. 2016; Додаток №2.

19. Ho K, Pinsky J, Kannel N, Levi D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. JACC. 1993; 22: 6-13.
20. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. New Engl. J. Med. 1992; 327: 685-691. DOI: 10.1056/NEJM199209033271003
21. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(5): 1025-29. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.077
22. Воронков ЛГ. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности. Doctor. 2001; 4(8): 12-17.
23. Figueredo M, Camacho SA. Basic mechanisms of myocardial dysfunction: cellular pathophysiology of heart failure. Current Opinion in Cardiology . 1994; Vol. 9: 272-79.
24. Лопатін ЮМ. Симпато-адреналова система при серцевій недостатності: роль в патогенезі і можливість корекції. Серцева недостатність. 2003; 2: 105-106.
25. Dell'Italia LJ, Oparil S. Cardiac renin-angiotensin system in hypertrophy and the progression to heart failure. Heart Failure Reviews. 1996; 1: 63-72.
26. Gilbert C, David ZI, Cherney, Parker A, Mak S, John S. Hemodynamic and neurochemical determinates of renal function in chronic heart failure. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2015; 2: 157-165.
27. Обрезан АГ, Куликов НВю. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017; 9(149): 83-92.
28. Shrier RV, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999; 341 (8): 577-85.

29. Luther JM, Luo P, Wang Z, Cohen SE, Kim HS, Fogo AB, Brown NJ. Aldosterone deficiency and mineralcorticoide receptor antagonism prevent angiotenzine II – induced cardiac, renal, and vascular injury. *Kidney Int.* 2012; 23: 34-39.
30. Fisher D, Rossa S, Landmesser U. Endothelian dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization or death. *Europ. Heart J.* 2005; Vol: 65-69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi001
31. Katz SD, Hrynsewich K, Yriljak S. Vascular endothelian dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005; 111 (3): 310-14.
32. Воронков ЛГ, Шкурат ІА, Бесага ЄМ. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал.* 2005; 6: 23-30.
33. Zelis R, Mason D, Braunvald E. A comprasion of the effect of vasodilatator stimuli on peripheral resistense vessels in normal subject and in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Invest.* 1998; 47: 613-625. doi: 10.1172/JCI105788
34. Harrisson D, Widder J. Endotelian mechanotransdaction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern. Med.* 2006; 259: 351-363.
35. Pi X, Liang X, Patterson C. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circulation Research.* 2018;123:477–494. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>
36. Busse R, Mulsch A, Fleming S. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium *Circulation.* 1993; 87:18-25.
37. Bauersachs J. Endotelian dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular Endotelian nitric oxide synthase and soluble

guanylatecyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation*. 1999; 100: 292-298.

38. Vincent ZL, Gamble G, House M, Knight J, Horne F, Taylor WJ. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *The Journal of Rheumatology* March 2017, 44 (3) 368-373;

39. Giordano C, Karasik O, King-Moris K, Asmar A. Uric acid as a marker of kidney disease: review of the current literature. Hindawi Publishing corporation *Disease Markers*. 2015; Article ID 382918.

40. Nacak H, Diepen M, Quereshi AR, Carerro AR, Stidjen T, Dekker FW, Evans M. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015; 30: 2039-2045.

41. Пузанова ОГ, Таран АИ. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум. *Внутренняя медицина*. 2009; 3: 15. <http://www.mif-ua.com/archive/article/10263>

42. Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, Nakamura S, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309:1123-29.

43. Iliesiu A, Campeanu A, Marta D, Parvu I, Gheorghe G. Uric Acid, Oxidative Stress and Inflammation in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Revista Română de Medicină de Laborator*. 2015; 23: 397-405. DOI: 10.1515/rrlm-2015-0039

44. Witco-Sarsat V, Fridlander M, Nguyen Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*. 1998; 161 (5): 2524-2532.

45. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996; 93 (4): 704-11.
46. Визир ВА, Березин АЕ. Імунозапальна активація як концептуальна модель формування та прогресування серцевої недостатності. *Терапевтичний архів*. 2000; 4: 77-80.
47. Федоров СВ. Спонтанна продукція цитокінів моноцитами у хворих на хронічну серцеву недостатність. Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України (Київ). *Укр. Кардіологічний журнал*. 2007; 5: 150.
48. Linthout SV, Carsten T. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017; 14(4): 251–265.doi: 10.1007/s11897-017-0337-9
49. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol. Psychiatry*. 1999; 4: 317- 27.
50. Токмачев РЕ. Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности. *Молодой ученый*. 2015; 3: 296-298.
51. Damman K, Valente MA, Voors AA, Christopher M, O'Connor Dirk J, van Veldhuisen, Hans L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur.Heart J*. 2014; 35: 455- 69.
52. Shlipak MG, Cushman M, Fried L, Manolio T. Cardiovascular Mortality Risk in Chronic Kidney Disease: Comparison of Traditional and Novel Risk Factors. *The Journal of the American Medical Association*. 2015; 293(14):1737-45. DOI: 10.1001/jama.293.14.1737

53. Silverberg DS. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need of cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38: 295-310.

54. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome . *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527-39.

55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO (2012) Clinical Practice Disease. *Kidney inter., Suppl.* 1-150.

56. Іванов ДД, Корж ОМ. Хронічна хвороба нирок: діагностика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю; 2014. 56 с.

57. Камилова УК, Аликулов ИТ. Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(2):51-54.

58. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *Biomed Res Int.* 2014; 14: 937-39. doi: 10.1155/2014/937398

59. Медведева Е.А., Шиляева Н.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 141(1): 136-141.

60. Шутов АМ. Поражение почек при сердечной недостаточности: от патофизиологии к лечению. *Консилиум.* 2015; 1: 20 -24.

61. Schefold GS, Filippatos G, Hasenfuss G, Stefan D. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Nephrology.* 2016; 12: 610–623

62. Mullens W, Hendrik F, Petra V, Hong WY, Tang W. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *European Heart Journal.* 2017; 38: 1872–1882, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx035>

63. Martens CR, Kirkman DL, David G. Edwards²The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target For Aerobic Exercise. *Exerc Sport Sci Rev.* 2016; 44(1):12–19.doi: 10.1249/JES.0000000000000065

64. Суховершин РА. Метаболизм аргинина и его метилированных аналогов в физиологических условиях и при остром повреждении почек у крыс. [автореферат]. Новосибирск: Научно-исследовательский институт физиологии. 2012. 21 с.

65. Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus.* 2010; 3: 14-19. doi: 10.1341/2072-0351-5481.

66. Babickova J, Klinkhammer KM, Buhl EM, Djudjaj S, Hoss M, Heymann F, Tacke G, et al. Regardless of etiology, progressive renal disease causes ultrastructural and functional alterations of peritubular capillaries. *Kidney International.* 2017; 91: 70–85.

67. Мнускина ММ, Панина ИЮ, Румянцев АШ, Смирнов АВ, Петрищев НН. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции при первой стадии хронической болезни почек. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова.* 2014; 21(3): 40-43.

68. Кудрякова АС. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с хронической болезнью почек. [автореферат] Москва: Институт повышения квалификации. Федерального медико-биологического агентства России. 2013. 37 с.

69. Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. *Clinical Kidney Journal.* 2016; 9: 39–47.

70. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intraabdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory

decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14:508 -514. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.02.010

71. Damman K, Navis G, Smilde T.D. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 872-878.

72. Тареева ІЕ. Нефрологія, редактор. Москва: Медицина, 2000. 480 с.

73. Іванов ДД. Хронічна хвороба нирок. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2005; 2: 67-72.

74. Andrew S, Levey MD, William B. GFR as the “Gold Standard”: Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):9-12

75. Santoro A, Mandreoli M. Chronic Renal Disease and Risk of Cardiovascular Morbidity-Mortality. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:142-146

<https://doi.org/10.1159/000355789>

76. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *BioMed Research International.* 2014; 9:37-39 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/937398>

77. Kazori A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2010; 106:694-700

78. Testani JM, Damman K, Brisko MA, Chen S, Laur AJ, Wilson Nang WY, Parikh C. A combined-biomarker approach to clinical phenotyping renal dysfunction in heart failure. *J Card Fail.* 2014; 20: 912-919.

79. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Relation between elevated blood urea nitrogen, clinical features or comorbidities, and clinical outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol.* 2015;20(1): 311–314.

80. Cleland JG, Chiswell K, Teerlink JR, Stevens S, Fiusant M, Giverts, MM, Davison BA, et al. Predictors of postdischarge outcomes from information acquired shortly after admission for acute heart failure: a report from the Placebo-

Controlled Randomized Study of the selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function (PROTECT) Study. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 76-87.

81. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, O'Connor CM, Pina AL, Adams KF, Califf RM et al. OPTIME-CHF Investigators. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a prospective Trial of intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart fail.* 2008;1:25-33.

82. Uchino S, Bellomo R, Golsmith D. The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2012; 5(2); 187-191

83. Goyal H, Hu ZD. Blood urea nitrogen to creatinine ratio and prognosis of acute heart failure: more confounding factors should be considered. *Heart* 2017; 103: 407-13. Doi: 10.21037/jlp.2017.03.05.

84. Matsue Y. Blood urea nitrogen to creatinine ratio in general population and in patients with acute heart failure. *Heart.* 2017; 103(6):407-13. doi:10.1136/heartjnl-2016-310112.

85. Kentaro J, Minami Y, Shintaro H, Matsue Y, Shimazaki K, Kadowaki H, Ishida I et al. Persistent high blood urea nitrogen level is associated with increased risk of cardiovascular events in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2017; 4(4): 545–553.

86. Parinello G, Torres d, Testani JM, Almasio PL, Bellancam M, Pizzo G. Blood urea nitrogen to creatinine ratio is associated with congestion and mortality in heart failure patients with renal dysfunction. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(8): 965-72. DOI 10.1007/s11739-015-1261-1.

87. Kajimoto K, Sato N, Takanoe T. GFR and Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with or without Elevated BUN. *CJASN* March 2016;11 (3): 405-412; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.08210815>

88. Lardinois C. Hyperfiltration and albuminuria – a deadly combination. *US Endocrinology*. 2017;13(1):12

89. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Граніч ВМ. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегічні підходи до лікування. *Український кардіологічний журнал*. 2005; 4: 9-17.

90. Buelli S, Perico L, Benigni A. Untangling the Knot in Diabetic Nephropathy: The Unanticipated Role of Glycocalyx in the Antiproteinuric Effect of Endothelin Receptor Antagonists. *Diabetes*. 2016;65:2115–2117, DOI: 10.2337/dbi16-0020

91. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *Lancet*. 2000; 355: 253-259.

92. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S. et al for the LIFE study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359: 995-1003

93. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al. Prevention of Renal and Vascular Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002; 106:1777-2

94. Van de Wal R, Asselbergs FW, Plokker HWT, Smild TDJ, Lok D, van Veldhuisen DJ, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2005;11: 602-606.

95. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofeson B, Michelson EL et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009; 374: 543-550.
96. Orea-Tejeda A, Colin-Ramirez E, Hernandez T, Castillo L, Abasta M, Asensio E et al. Microalbuminuria in systolic and diastolic chronic heart failure patients. *Cardiol J*. 2008; 15(2):143-9.
97. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E et al. Prevalence and prognostic value of urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure : data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail*. 2010; 3: 65-72.
98. Smith GL, Vacarino V, Koziborod M, Lichman JH, Cheng S, Watnick SG. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003; 9(1):13-25. Doi:10.1054/caf.2003.3.
99. Testani JM, Brisco-Bacik MA. Worsening Renal Function and Mortality in Heart Failure: Causality or Confounding? *Circ Heart Fail*. 2017; 10(2): 35-38. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003835
100. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, Nishigoori S et al. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018 Jun;5(3):322-331. doi: 10.1002/ehf2.12264
101. Damman K, Tang W, Testani J, McMurray. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J*. 2014; 35(48): 3413-3416. doi: 10. 1093/eurheart/ehu320.
102. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, Damman K, Jones PW, Teece L, Kadam. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *International Journal of Cardiology*. 2018; 267: 120–127.

103. Pimentel R, Couto M, Laszczyńska O, Friões F, Bettencourt P, Azevedo A. Prognostic value of worsening renal function in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(7): 662-8. doi: 10.1016/j.ejim.2014.06.002
104. Naher A, Wright D, Devonald MD, Renal function monitoring in heart failure – what is the optimal frequency? A narrative review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84(1): 5–17. doi: 10.1111/bcp.13434
105. Valente MA, Voors AA, Damman K. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1284-1293.
106. Palazzuoli A, Lombardi C, Ruocco G. Chronic kidney disease and worsening renal function in acute heart failure: different phenotypes with similar prognostic impact? *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2017; 23: 203-208
107. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coga SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ. Heart Failure.* 2011;4:685-691. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256
108. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur.J. Heart Failure.* 2014; 16: 41-48.
109. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, Tognoni G, Krum H, Massie B, Zalewski A. et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin – aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur.J. Heart Failure.* 2013;15: 1236-1244. DOI: 10.1093/eurjhf/hft089
110. Krum H, Abraham W. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril

Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N. Engl. J. Med. 2009; 30:2773-2778. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)602361](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)602361)

111. Greenberg B, Miguel A, Quinones, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD investigators. N. Engl. J. MED. 1991; 325: 293-302.

112. Kane JA, Kim JK, Haidry SA, Saliccioli L, Lazar J. Discontinuation/Dose Reduction of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers during Acute Decompensated Heart Failure in Patients with Reduced Left-Ventricular Ejection Fraction. Cardiology 2017;137:121-125.

113. Kim A. Connelly MB, Richard E, Gilbert BS, Peter L. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. Can J Diabetes. 2018;42:196–200.

114. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I, Oren S, Viscoper R, Watts RW. Randomised controlled trial of dual blockade of rennin-angiotensine system in patients with hypertension, microalbuminuria, and insulin-dependent diabetes: the candesartan and lisisnopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000; 321(7274):1440-4.

115. Porter AM. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. Lancet. 1997; 350:736.

116. Beldhuis EB, Streng KW, Maaten JM. Renin–Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction. Circulation: Heart Failure. 2017;10

117. Brenner B, Mark BB, Zeeuw D, William F, Keane B et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2001; 345:861-869 DOI: 10.1056/NEJMoa011161

118. Segall L, Nistor A, Covic C. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 937-398.

119. Amiri FS. Nebivolol: A unique drug in acute and chronic renal disorders. *Indian J Pharmacol.* 2015; 47(4): 462–463.doi: 10.4103/0253-7613.161281

120. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (SIBIS-II): a randomized trial. [No authors listed] *Lancet.* 1999; 353: 9-13.

121. Hjalmason A, Goldstein S, Fagerbert B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (Merit-HF). Merit-HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295-1302.

122. Aronow WS. Update of treatment of heart failure with reduction of left ventricular ejection fraction. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016; 1(1): 106–e116. doi: 10.5114/amsad.2016.63002

123. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106: 2194-2199.

124. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Veldhuisen V, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A et al. Randomized trial to determine the effects of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215-225.

125. Komadjo M, Lutiger B, Madeira H. et al. Tolerability of carvedilol and ACE – Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (carvedilol ACE-Inhibitor Remodeling Mild CHF Evaluation). *Eur. J. Heart Fail.* 2004;4: 467-475.

126. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertension Research*. 2017;40: 21–28.

127. Lang R, Bierig M, Devereux R. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of cardiology. *J .Am. Soc. Echocardiogr*. 2005; 18:1440-1463.

128. Коваленка ВМ, Лутай МІ, редактори. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики, та лікування: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. Київ: МОРІОН: 2016. 407 с.

129. Коваленко ВМ. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ.: Асоціація кардіологів України, 2008р. 121 с.

130. Zima T. *Laboratorna diagnostika*. Будапешт: Galen; 2001. 1140 p.

131. Myers GL, Miller G, Coresh W, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement. *Clin Chem*. 2006;. 52: 5-18. DOI: 10.1373/clinchem.2005.0525144

132. Medcalf E, Newman D, Gorman E, Price C. Rapid, Robust method for measuring low concentration of albumin in urine. *Clin Chem*. 1999; 3: 446-449.

133. Huang Y, Tseng T, Chu C, Chen J, Lai MJ, Tang WR. N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) –based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure. *Scientific Reports*. 2015; 6:29590. DOI: 10.1038/srep29590

134. Moore RB, Kauffman NJ. Simultaneous determination of citrulline and urea using diacetylmonoxime. *Analytical Biochemistry*. 1970; 33(2): 263-72. Doi:10.1016/0003-2697(70)90296-4.

135. Коваленко ВМ, Іванів ЮІ, Довженко ММ, Деяк СІ, Поташев СВ, Носенко Н.М. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії. Новости медицины и фармации. 2011; 359: 29 -34.

136. Бобров ВО, Стаднюк ЛА, Крижанівський ВО. Ехокардіографія: Навч.посібник. Київ: Здоров'я, 1997. 152 с.

137. Celermajer D, Sorensen E, Bull C, Robinson J, Deanfield J. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994; 24 (6): 1468-1474.

138. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Серд. недост. 2010; 2: 12-16.

139. Пономарев ДС. Перспективы улучшения качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Медицина и здравоохранение. 2016; 4: 196-199.

140. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Мхітарян ЛС, Гавриленко ТІ, Пономарьова ГВ. Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності ниркової дисфункції. Укр. медичний часопис. 2018; 4 (126): 34-37.

141. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС, Пономарьова ГВ. Порівняльна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від стану ниркової функції. Український кардіологічний журнал. 2017; 1(додаток): 75-76.

142. 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.

143. Liashenko AV, Dudnik AE, Gavrilenco TI, Ponomareva GV, Voroncov LG. Renal dysfunction versus preserved renal function in chronic systolic heart failure: which patients? *European Journal of Heart Failure*. 2018; 20: 281-282.

144. 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.

145. Дудник ГЄ, Мхітарян ЛС, Гавриленко ТІ. Предиктори ниркової дисфункції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Укр. Кард. Журнал*. 2018; Додаток 1: 162-163. (тези)

146. 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.

147. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Мхітарян 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. *Укр. Кард. Журнал*. 2018; Додаток 1: 160-161. (тези)

148. 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.

149. Yang XZ, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2016; 2: 9-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6813016>

150. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология*. 2001; 5:101-104.

151. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4 Suppl 2): 61-3. 152. Ali A, Araujo-Gutierrez R, Cruz-Solbes RS, Uribe C, Youker KA, Bhimaraj A. Endothelial Dysfunction in Heart Failure. 2017; 36: 222

152. Miceli A. Endothelial dysfunction or anything else? *J. Thoracic and cardiovascular surgery*. 2017; 153: 325–326.

153. Preston RP, Afshartous D, Materson BJ, Rodco R, Alonso AB. Effects of Nebivolol Versus Metoprolol on Sodium Sensitivity and Renal Sodium Handling in Hypertensive Hispanic Postmenopausal Women. *Hypertension*. 2014;64:287-295.

154. Воронков ЛГ, Шкурят ІА, Бесага ЄМ. Зміни магістрального периферичного кровотоку та потік-залежної вазодилататорної відповіді під впливом карведілолу у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Укр.кард.журнал*. 2006; 1: 48-51.

155. Feuerstein GZ, Poste G, Ruffolo RR. Carvedilol update III: rationale for use in congestive heart failure. *Drugs Today*. 1995; 31 (Suppl. F):1-23.

156. Воронков ЛГ, Мазур ІД, Ільницька МР, Вайда ЛС. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини. *Кровообіг та гемостаз*. 2015; 2: 5-6.

157. Воронков ЛГ, Шкурят ИА, Луцак ЕА. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 2: 38-40.

158. Корж АН, Краснокутский ВС, Васьків НН. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных с хронической ишемической болезнью сердца. Серце і судини. 2015; 2:50-55.

159. Михин ВП. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Архивъ внутренней медицины. 2014;(2):33-40.

160. Кузнецова СМ. Стратегия коррекции эндотелиальной дисфункции у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал Неврологии им. Б.Н. Маньковского. 2016; 4:33-41.

161. Родіонова ВВ. Ефективність застосування препарату Капікор в лікуванні хронічної ішемічної хвороби серця. Тези доповідей науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування». Київ. 2015; 1:25-26.

162. Соломенчук ТМ. Оптимізація лікування хворих на прогресуючу стенокардію: можливості метаболічної терапії. Кардиология: от науки к практике. 2016; 3(22): 89-104.

163. 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.

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

165. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ. Дисфункція нирок при хронічній серцевій недостатності. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017; 2: 25-29.
166. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Fail Clin.* 2015; 11 (4): 625-635. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.07.015
167. Dinatolo E, Sciatti E, Anker S, Lombardi C, Dasseni N, Metra M. Updates in heart failure: what last year brought to us. *ESC Heart Fail.* 2018; 5(6): 989–1007. doi: 10.1002/ehf2.12385
168. Gaillard F, Courbebaisse M, Kamar N. The age-calibrated measured glomerular filtration rate improves living kidney donation selection process. *International Society of Nephrology.* 2018; 94: 616-624
169. Mann D. Activation of inflammatory Mediators in Heart Failure. *Heart failure: a companion to Braunvalds Heart Disease Ed. Dougle.* 2014; 3: 159-192.
170. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(1): 30–38.
171. Мхітарян ЛС., Кучменко ОБ, Євстратова ІН. та ін. Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів. *Укр. кардіол. журн.* 2016; 3: 109-115.
172. Nochria A, Hasselbland V, Stebbins A. Cardiorenal interactions: insights from the ESCARE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (13): 1268-74.
173. Сіренко ЮМ. Нові можливості визначення мікроальбумінурії в клінічній практиці. *Артеріальна гіпертензія.* 2010; 1: 55-57.
174. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009; 374: 543-550.
175. Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, Anand I. Prognostic Value of Albuminuria and Influence of Spironolactone in Heart Failure With Preserved

Ejection Fraction. Circulation: Heart Failure. 2018;11: 34-39. doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005288

176. Fraaccis CS, Benedict C, Johenstone D, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH et al., Comprasion of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Circulation. 1990; 82:1724-1729.

177. Drau VJ, Colucci W S, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of renin-angiotensine-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation. 1981; 63: 645-651.

178. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine and mortality. Clin. Cardiol. 1995; 1. 18: 9-12. DOI: 10.1056/NEJM198409273111303

179. Oxidant-antioxidant paradox of serum uric acid and its respons to dexametazone. a hospital based study. Current Medical Research and Opinion 2016; 3(6):330-333.

180. Hickey MJ, Granger DN, Kubes P. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and regulation of leucocyte/endothelial cell interactions: studies in iNOS-deficient mice. Acta Physiol Scand. 2001;173(1):119-26.

181. Peter AM, Soman S. Cardiorenal Syndrome: A Call to Action for a Pressing Medical Issue. ACKD. 2018; 25: 379-381. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.011

182. Воронков ЛГ. Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить? Серцева недостатність. 2015; 2: 5-13.

183. Амосова КМ. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: зміна парадигм. Серце і судини. 2017; 3: 7-13.

184. Ледахова МВ, Насонова СН, Терещенко СН. Гиперурекемия как предиктор Хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11: 355-358.

185. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Martini S, Del Castillo G, Beltrami M, Franci B. Patients with Cardiorenal Syndrome Revealed Increased Neurohormonal Activity, Tubular and Myocardial Damage Compared to Heart Failure Patients with Preserved Renal Function. *Cardiorenal Med.* 2014; 4(3-4): 257-268 DOI: 10.1159/000368375

186. Mann D. Oxidative and nitrosative stress in heart failure. *Heart failure: a companion to Braunvalds heart disease: second edition.* London UK: Imprint Elsevier; 2011.480 p. doi.org/10.1016/C2009-0-48074-7

187. Liu M, Chen J, Huang D, Ke J, Wu W. A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Heart Asia.* 2014; 6(1): 130–136. doi: 10.1136/heartasia-2013-010484

188. Петрищева ИН. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург; 2003. 84 с.

189. Favero G., Paganelli C., Buffoli B., Rodella LF., Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 801896. doi: 10.1155/2014/801896

190. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GY. A contemporary view on endothelial function in heart failure. *Eur. J. Heart Failure.* 2012; 14: 873-881. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs066

191. Приходько ВЮ, Кашковський ДО, Кононенко ЕА, Приходько ВМ. Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемической болезнью головного мозга и сердца. *Семейная медицина.* 2015; 6(62): 47-50.

192. Кузнецова ВМ, Кузнецов ВВ, Шульженко ДВ, Чижова ВП, Егорова МС, Скрипченко АП. Эндотелиальная дисфункция –

фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал Неврологии ім. Б.М. Маньковського. 2015;3: № 4: 55-65.

193. Мищенко ТС, Здесенко ИВ, Мищенко ВН. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Міжнародний неврологічний журнал. 2015; 5(75): 37-46.

Додаток А

Список опублікованих праць, опублікованих 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.
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.
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.
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.
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.
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-бутеробетайном. *Ліки України*. 2018; 5-6: 24-28.
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.

8. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян 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.

9. Воронков ЛГ, Дудник ГЄ, Мхітарян 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.

10. Дудник ГЄ, Мхітарян 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.

11. Liashenko AV, Dudnik AE, Gavrilenko 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.

Додаток Б

Апробація результатів дослідження.

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 4 січня 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).

Додаток В

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ»
генерал-майор м/с А.П.КАЗМІРЧУК

« 9 » жовтня 2018 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** призначення фіксованої лікарської комбінації мельдонію (180 мг) з гамма-бутиробетайном (60 мг) гемодинамічно стабільним пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що мають ХХН II – III ст. та мікроальбумінурію з метою покращення показників ниркової функції у зазначених пацієнтів.
2. **Ким запропоновано, адреса, автори:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5); Воронков Л. Г., Дудник Г.Є.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Воронков Л.Г., Дудник Г.Є., Ляшенко А.В. Динаміка ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді та показників функції нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні лікування фіксованою комбінацією мельдонію з гамма-бутиробетайном. Ліки України. 2018. № 6 С. 24-28.
4. **Установа, відділення, де впроваджена наукова розробка:** клініка нефрології з палатами для ендокринологічних хворих Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
5. **Термін впровадження:** жовтень 2018 р. – грудень 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 48 випадків.
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** покращення стану ниркової функції у вигляді збільшення швидкості клубочкової фільтрації та зменшення добової мікроальбумінурії у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка дозволило на 12 % зменшити частоту випадків потреби у стаціонарному лікуванні з приводу декомпенсації кровообігу.

Відповідальний за впровадження
начальник клініки нефрології п-к м/с

« 9 » жовтня 2018 р.

О.С.КОЛІСНИК

„З А Т В Е Р Д Ж У Ю”



Перший проректор
Національної медичної академії
постдипломної освіти ім. П.Л.Шупика
член-кор НАМН України
д.мед.н. Вдовиченко Ю.П.

2018 р.

**Акт впровадження
в навчальний процес кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика**

результатів, що отримані при виконанні дисертаційної роботи в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Предиктори та клініко-прогностичне значення стану ниркової функції при хронічній серцевій недостатності» (науковий керівник: д.мед.н., проф. Воронков Л.Г., керівник відділу серцевої недостатності), впроваджені в лекції та семінарські заняття кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика на циклі «Спеціалізація з кардіології».

№ п/п	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та вид видання	Форма впровад- ження	Дата впровад- ження
1.	Рекомендації з оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 24 місяців. Джерело інформації. Prognostic value of kidney function parameters in patients with chronic heart failure and left ventricular reduced ejection fraction. A. Dudnik, A. Liashenko, L. Voronkov. Eureka. 2018;4:22-29.	Лек. Сем.	

Завідувач кафедри кардіології
НМАПО ім. П.Л.Шупика
професор, д.мед.н.

 М.М. Долженко

Куратор циклу,
асистент.

 Л.Є. Лобач

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»
НАМН України
д.м.н., проф. Корнацький В.М.



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 24 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Воронков Л.Г., Дудник Г.Є.

3. Джерело інформації.

Стаття – 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. 2018. №4. P.22-29.

Де впроваджено: консультативна поліклініка ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

5. Термін впровадження:

серпень 2018 р. – листопад 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 100 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: у пацієнтів з ХСН та ДН ймовірність настання смертельного випадку впродовж наступних 24 місяців зменшена завдяки оптимізації диспансерізації на 10%.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

« 9 » 12 18 р.

к.м.н. Циж О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар ДУ «Національний інститут
серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова» НАМН України»
к. мед.н. Сіромаха С. О.

« 9 » _____ р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 24 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Дудик Г. Є.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Dudnik. A., Liashenko A., Voronkov. L. Prognostic value of kidney function parameters in parameters in patients with chronic heart failure and left ventricular reduced ejection fraction. Eureka. 2018. 4 . P.22 -29.
5. **Термін впровадження:**
вересень 2018 р. – січень 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 134 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та НД ймовірність настання смертельного випадку впродовж наступних 24 місяців зменшується пацієнтів з ХСН та НД на 8 %.

Відповідальний за впровадження
Заступник директора ДУ «Національний
інститут серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова» НАМН України,
д.мед.н., ст.н.с.

« 9 » _____ р.

 Руденко К. В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря КМКЛ №4

Аксютін Г.В.

«*06*» «*12*» 2018р



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації з оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 24 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Воронков Л.Г., Дудник Г.Є.

3. Джерело інформації.

Стаття – Prognostic value of kidney function parameters in patients with chronic heart failure and left ventricular reduced ejection fraction. A. Dudnik, A. Liashenko, L. Voronkov. Eureka. 2018;4:22-29.

5. Термін впровадження:

вересень 2018 р. – січень 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 100 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: у пацієнтів з ХСН та ДН ймовірність настання смертельного випадку впродовж наступних 12 місяців зменшена на 10%.

Відповідальний за впровадження,
завідуюча кардіологічним відділенням

Лашевська О.І.

06.12.2018 р.