

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЛАШКУЛ ДМИТРО АНДРІЙОВИЧ

УДК: 616.12-008.46-036.12-02:616-
005.4]-06:616.61-008.64

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ У ХВОРИХ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук

Науковий консультант:
Сиволап Віктор Денисович,
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	7
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ.....	21
1.1. Хронічна серцева недостатність ішемічного генезу, ускладнена на дисфункцію нирок: епідеміологія, клінічні особливості, діагностичні та прогностичні аспекти.....	21
1.2. Фактори ризику та предиктори розвитку дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.....	30
1.3. Структурно-функціональні параметри серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок.....	35
1.4. Добовий профіль артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу асоційованої з порушенням функції нирок.....	36
1.5. Біологічні маркери екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу: клінічне, діагностичне і прогностичне значення.....	37
1.6. Сучасні підходи до тактики ведення і лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю з порушенням функції нирок.	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	66
2.1. Клінічна характеристика обстежених	66
2.2. Методи дослідження.....	81
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	90
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ	

СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ.....	93
3.1. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану ниркової функції	93
3.2. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану ниркової функції	99
РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК	106
4.1. Особливості ремоделювання серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок.....	106
4.2. Особливості ремоделювання серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок.....	111
4.3. Особливості добового профілю та варіабельності артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок	118
4.4. Особливості добового профілю та варіабельності артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок	121
РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ, БІОМЕХАНІЧНОГО СТРЕСУ, ЗАПАЛЕННЯ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ	

ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК.....	126
5.1. Стан біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від ниркової функції.....	126
5.2. Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними і структурно-функціональними параметрами серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з помірною дисфункцією нирок.....	133
5.3. Стан біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від ниркової функції	138
5.4. Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними і структурно-функціональними параметрами серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з помірною дисфункцією нирок.....	142
5.5. Субаналіз стану біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з артеріальною гіпертензією в	

анамнезі.....	147
5.6. Субаналіз стану біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу в залежності від наявності фібриляції передсердь в анамнезі.....	150
РОЗДІЛ 6. ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК.....	155
6.1. Предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок.....	155
6.2. Предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок	170
6.3. Особливості клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від отриманої точки розподілу швидкості клубочкової фільтрації.....	187
6.4. Особливості клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих	

на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від отриманої точки розподілу швидкості клубочкової фільтрації....	198
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК.....	211
7.1. Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок	211
7.2. Вплив фармакотерапії на довгостроковий прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок	224
7.3. Вплив фармакотерапії на ниркову функцію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.....	234
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	243
ВИСНОВКИ.....	273
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	277
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	279

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АМР	– антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АТ	– артеріальний тиск
ВР	– відносний ризик
ВТС	– відносна товщина стінок лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДІСАТ	– добовий індекс систолічного артеріального тиску
ДІДАТ	– добовий індекс діастолічного артеріального тиску
ДМАТ	– добове моніторуванні артеріального тиску
ДН	– дисфункція нирок
ІАПФ	– інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІММ	– індекс маси міокарда
ІМТ	– індекс маси тіла
ІОЛП	– індекс об'єму лівого передсердя
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
КСТ	– кінцево-систолічний тиск
ЛШ	– лівий шлуночок
МК А	– амплітуда другого піку трансмітрального кровотоку
МК Е	– амплітуда першого піку трансмітрального кровотоку
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9
ПАТ	– пульсовий артеріального тиску
РСС	– раптова серцева смерть
САТ	– систолічний артеріальний тиск

СВСАТ	– стандартне відхилення систолічного артеріального тиску
СВДАТ	– стандартне відхилення діастолічного артеріального тиску
СІ	– серцевий індекс
ТЛА	– тиск легеневої артерії
ТІМП-1	– тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ФР	– фактори ризику
ХОК	– хвилинний об'єм крові
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХСНзбФВ	– хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
ХСНзнФВ	– хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ATLAS	– Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
CIBIS	– The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CONSENSUS	– Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
DIG	– The Digitalis Investigation Group
NYHA	– Нью-Йоркська асоціація серця
PICP	– С-термінальний проколаген пропептиду І типу
sST2	– стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2

ВСТУП

Актуальність теми

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш значущих медичних, економічних і соціальних проблем ХХІ століття [1, 2]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН у Сполучених Штатах Америки і країнах Західної Європи становить 1-3 % [3, 4]. В Україні поширеність клінічно вираженої ХСН II-IV функціонального класу, за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA), становить близько 2 млн. осіб [5, 6]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізацій та смертність при ХСН залишається високою [7, 8]. За даними багатоцентрових досліджень (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS, ELITE, Val-HeFT, DIG), ішемічна хвороба серця вважається провідною причиною серцевої недостатності і виявляється практично у 64 % хворих на ХСН [6]. Не менш важливими є економічні аспекти проблеми, пов'язані зі збільшенням частоти і тривалості госпіталізацій хворих на ХСН, що складає у розвинених країнах близько 5 % від усіх госпіталізацій [9].

На сьогодні найбільш досліджена ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзнФВ), а ХСН зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) менш вивчена [10]. До теперішнього часу провідною моделлю розвитку ХСН є нейрогуморальна, що пов'язана з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем [11]. В основі розвитку ХСН у більшості випадків лежить зниження податливості міокарда внаслідок збільшення колагену [12].

Актуальним напрямком проблеми ХСН є коморбідність внаслідок ураження органів-мішеней при серцево-судинних захворюваннях [13]. Відомо про існування U-подібної залежності між рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) і смертністю хворих на ХСН [14]. Зв'язок низького АТ і прогнозу хворих на ХСН підтверджено у великих епідеміологічних дослідженнях, але не деталізовано [15]. Тому ретельний

аналіз впливу не тільки рівня офісного АТ, а й змін його добового профілю на прогноз хворих на ХСН має велике значення. Недостатньо досліджена роль нових серцево-судинних біомаркерів запалення, міокардіального стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок у розвитку дисфункції нирок і прогресуванні ХСН та їх взаємозв'язок з особливостями клінічного перебігу, добового профілю та варіабельності АТ, структурно-функціональними змінами серця у даної категорії хворих [16].

На сьогодні найбільш інтенсивно вивчається взаємозв'язок між патологією серцево-судинної системи і нирками [17, 18, 19], що привело до створення концепції кардіоренального синдрому [20]. Сформовано уявлення про існування потенційної асоціації між міокардіальною і нирковою функцією, порушення яких опосередковується численними патофізіологічними механізмами, що сприяє взаємному прогресуванню ХСН і хронічної хвороби нирок (ХНН), має несприятливий синергічний вплив на найближчий і віддалений прогноз [21, 22]. Встановлено, що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [23], і навпаки, серцево-судинні захворювання є незалежним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок [24].

Відповідно до сучасних національних та міжнародних рекомендацій з серцевої недостатності, обов'язковим є дослідження біомаркера – мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) або N-кінцевого попередника BNP. Проте відомо, що ці показники мають суттєву варіативність значень і залежать від наявності коморбідних станів та ускладнень: фібриляції передсердь, ниркової дисфункції та інших. Загальновизнаною в патогенезі ХСН є участь міокардіального стресу, дисбалансу в системі екстрацелюлярного матриксу, проте взаємозв'язок дисфункції нирок зі змінами маркерів біомеханічного стресу практично не вивчався. З метою підвищення передбачуваної точності, діагностичної цінності, оцінки

лікування, актуальним залишається пошук оптимальної комбінації маркерів серцевої недостатності й ниркової дисфункції [25].

Відсутні клінічні дослідження щодо віддаленого прогнозу у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок. Клінічні дослідження довели органопротективну дію при ХСН інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II, бета-блокаторів, але існують певні обмеження застосування цих препаратів у пацієнтів з нирковою дисфункцією [26], а функціональний стан нирок необхідно враховувати при виборі тактики медикаментозної терапії [27, 28]. Раннє виявлення та лікування патології нирок сповільнює або запобігає розвитку термінальної ниркової недостатності, а також знижує серцево-судинну захворюваність і смертність [23]. Слід зазначити, що основні напрями нефро- і кардіопротекції збігаються [29, 30].

Узагальнення наведених фактів свідчить, що дослідження ранніх інформативних діагностичних та прогностичних критеріїв дисфункції нирок у хворих на ХСН, розвиток якої впливає на клінічний перебіг, складає основу нової діагностичної та терапевтичної стратегії, є актуальною проблемою кардіології, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішніх хвороб І Запорізького державного медичного університету на базі КЗ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради за темами: «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей ішемічної хвороби серця у пацієнтів з різними варіантами перебігу, ускладненнями та супутніми патологічними станами, удосконалення методів діагностики та оптимізація лікування» (номер державної реєстрації 0109U003983), «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та

оптимізація лікування» (номер державної реєстрації 0114U001392).
Здобувач є відповідальним виконавцем даних робіт.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, біологічних маркерів кардіоваскулярного ремоделювання, екстрацелюлярного матриксу, запалення, ураження нирок та їх фармакологічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-анамнестичні чинники, особливості перебігу ХСН ішемічного генезу, що впливають на формування дисфункції нирок.

2. Дослідити структурно-функціональний стан серця, добовий профіль та варіабельність артеріального тиску у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від наявності та ступеня дисфункції нирок.

3. З'ясувати значення біомаркерів синтезу та деградації екстрацелюлярного матриксу, кардіоваскулярного ремоделювання, біомеханічного стресу, запалення, ураження нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від наявності дисфункції нирок.

4. Визначити наявність і характер взаємозв'язків маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок з особливостями клінічного перебігу, показниками структурно-функціонального стану серця та судин, добового профілю та варіабельності артеріального тиску у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

5. Виявити залежні та незалежні предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

6. Оцінити вплив комплексного лікування зі включенням засобів фармакологічної корекції на виживаність, настання несприятливих серцево-судинних подій та ймовірність погіршення ниркової функції, і на основі

отриманих результатів розробити методичні підходи до оптимізації лікування хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

Об'єкт дослідження: хронічна серцева недостатність ішемічного генезу зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, добовий профіль та варіабельність артеріального тиску, структурно-функціональний стан серця, маркери стану екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, запалення та ураження нирок, прогнозування перебігу, оцінка ефективності фармакологічної терапії, залежні та незалежні предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, оцінка клінічного стану за шкалою оцінки клінічного стану (ШОКС), проба з 6-хвилинною ходою); інструментальні (електрокардіографія, еходоплеркардіографія, добове моніторування артеріального тиску, навантажувальні тести); імуноферментні (дослідження рівня N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP), альдостерону, цистатину С, нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну NGAL, стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), галектину-3, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1), С-термінального проколагену пропептиду I типу (PICP) у сироватці крові); статистичні (t-критерій Стьюдента, критерії Манна-Уїтні і Вілкоксона, критерій χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса), коефіцієнти кореляції r Пірсона і Спірмена, ROC-аналіз, однофакторний і багатофакторний регресійний аналіз пропорціональних ризиків Кокса, метод множинних оцінок Каплана-Мейєра з розрахунком Log-rank тесту, критерію Гехана-Вілкоксона).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше отримано нові наукові дані щодо патогенетичної ролі змін екстрацелюлярного матриксу у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок. Вперше виявлено особливості структурно-функціональної перебудови серця у хворих на ХСНзнФВ з помірною, в порівнянні з легкою, дисфункцією нирок (ДН), що характеризуються збільшенням кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного об'ємів, індексу маси міокарда ЛШ, діаметра правого шлуночка, нижчими рівнями діастолічного артеріального тиску (ДАТ) за добу та день, систолічного (САТ) та пульсового артеріального тиску за день, а у хворих на ХСНзбФВ – збільшенням індексу об'єму лівого передсердя, ступеня мітральної регургітації, систолічного тиску в легеневій артерії.

Вперше визначено, що у хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН, у порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією нирок, має місце активізація процесів деградації екстрацелюлярного матриксу, що супроводжується вірогідно меншим рівнем тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 (на 16,9 %) на тлі суттєвого підвищення рівня матриксної металопротеїнази-9 (на 2,9 %), цистатину С (на 35,6 %), а у хворих на ХСНзбФВ переважають процеси синтезу колагену, що підтверджується вірогідно більш високим рівнем ТІМП-1 (на 20,8 %), галектину-3 (на 34,3 %), стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (на 28,1 %), цистатину С (на 47,7 %).

Вперше доведено, що незалежними предикторами ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій (ССП) у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з дисфункцією нирок є: вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), САТ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), фракція викиду ЛШ і рівень ліпопротеїдів високої щільності; незалежними предикторами ризику розвитку трирічної смертності є цистатин С і фібриляція передсердь (ФП); незалежним предиктором ризику повторних госпіталізацій з приводу

декомпенсації є ФВ ЛШ. У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу та ДН незалежними предикторами виникнення несприятливих ССП впродовж трьох років є: індекс об'єму лівого передсердя (ЮЛП), ШКФ; незалежними предикторами трирічної смертності – ММП-9, індекс маси міокарда ЛШ, вік та систолічний тиск у легеневій артерії; незалежними предикторами ризику госпіталізації з приводу декомпенсації впродовж трьох років є: КСО, ЮЛП, рівень задишки за шкалою Борга.

Уточнено наукові дані про те, що у хворих на ХСНзбФВ з помірною і легкою ДН відбувається формування діастолічної дисфункції серця псевдонормального (32,5 % і 30,8 %) та рестриктивного (29,7 % і 13,2 %) типів на тлі переважно ексцентричної (78,4 % і 71,4 %) гіпертрофії, а у хворих на ХСНзбФВ – діастолічної дисфункції псевдонормального типу (51,2 % і 34,2 %) і типу порушення релаксації (48,8 % і 40,3 %, відповідно) внаслідок переважно концентричної (60,9 % і 64,4 %) гіпертрофії ЛШ.

Доповнено наукові дані про те, що включення статинів (з переважанням аторвастатину) у стандартну терапію ХСНзбФВ асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки, госпіталізації з приводу декомпенсації СН, незалежно від інтенсивності дозування статинотерапії. Ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки зменшується при включенні до базисної терапії триметазидину, нітратів. Застосування дигоксину, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) у дозі вище 50 мг на добу збільшує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки за умов наявності помірної ДН. Призначення антитромботичних засобів (аспірину або клопідогрелю), в порівнянні з відсутністю антитромботичної терапії, знижує ризик кумулятивної кінцевої точки. Включення аспірину та аміодарону зменшує ризик раптової серцевої смерті (РСС), тоді як використання АМР призводило до збільшення частоти її виникнення.

Поглиблено наукові дані про те, що у хворих на ХСНзбФВ торасемід має перевагу серед петльових діуретиків за впливом на кумулятивну

кінцеву точку, за рахунок зниження ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності й розвитку атеротромботичних подій; бета-блокатори знижують ризик виникнення РСС, проте додавання аміодарону призводить до зростання ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки, АМР – до збільшення ризику госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

Розширено наукові дані про те, що у хворих на ХСН ішемічного генезу погіршення ниркової функції асоціюється з використанням петльових діуретиків (за винятком торасеміду), АМР, антагоністів вітаміну К, дигоксину, а застосування аспірину, торасеміду та статинів уповільнює розвиток ниркової дисфункції.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу шляхом визначення рівня цистатину С та нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) у крові (патент України на корисну модель № 105621). На підставі результатів дослідження визначено залежні та незалежні предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок, корекція яких дозволить зменшити ризик ускладнень. Визначена нова точка розподілу для ШКФ ($\leq 70,27$ мл/хв/1,73м² при зниженій ФВ ЛШ та $< 71,25$ мл/хв/1,73м² при збереженій ФВ ЛШ), при досягненні якої у хворих на ХСН ішемічного генезу вірогідно збільшується ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки. На підставі оцінки ефективності комплексного лікування хворих з дисфункцією нирок обґрунтовані шляхи оптимізації фармакотерапії хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу з метою попередження формування дисфункції нирок, зменшення ризику госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, раптової серцевої смерті та атеротромботичних подій шляхом включення до медикаментозної терапії аторвастатину у дозі

10-20 мг/добу, триметазидину у дозі 35 мг двічі на добу; хворим на ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ з дисфункцією нирок з метою зменшення ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки і дисфункції нирок включення до медикаментозної терапії торасеміду у дозі 5-10 мг/добу та для попередження виникнення раптової серцевої смерті бісопрололу у дозі 5-10 мг/добу; з метою уповільнення прогресування дисфункції нирок призначати антиагрегантну терапію аспірином у дозі 75 мг/добу.

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних та терапевтичних відділень КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя», КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня №9», КУ «Запорізька міська клінічна лікарня №10», КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної Ради, КЗ «Центр ПМСД №2» м. Запоріжжя, КЗ «Центр ПМСД №10» м. Запоріжжя, КЗ «Воскресенівський центр ПМСД» Пологівського району Запорізької області, КЗ «Міська клінічна лікарня №11» Дніпропетровської обласної ради, КЗ «Томаківський центр ПМСД» Томаківської районної ради Дніпропетровської області, КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги Дніпропетровської обласної ради», КЗ «Сумський обласний кардіологічний диспансер» Сумської обласної ради, КУ «Міська лікарня №2» м. Краматорська Донецької області, КЗ «Центр ПМСД №1 м. Краматорська» Донецької області, Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні, КЗ «Генічеський центр ПМСД» Херсонської області, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського, Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», Черкаського обласного кардіологічного центру, КЗ «Ужгородська районна лікарня».

Теоретичні положення і практичні рекомендації включені у навчальний процес на кафедрах внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2,

внутрішніх хвороб 3, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету МОЗ України; терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького МОЗ України; внутрішньої медицини післядипломної освіти Медичного інституту Сумського державного університету МОН України; терапії і сімейної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України; внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України; громадського здоров'я ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України.

Особистий внесок здобувача

Автором власноруч проведено патентний пошук та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення дослідження. Дисертант самостійно виконав набір пацієнтів, клінічне та інструментальне обстеження, забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н, професор Абрамов А. В.) при безпосередній участі автора. Здобувач власноруч статистично опрацював та проаналізував результати досліджень, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні положення та висновки, оформив дисертацію. Автор самостійно підготував наукові матеріали до публікації, забезпечив впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались. Матеріали кандидатської дисертації здобувача не використовувалися в даній роботі.

Апробація результатів дисертації

Основні результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на XV, XVI, XVII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2014, 2015, 2016), всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011» (м. Запоріжжя, 2011), I міжнародній конференції молодих вчених та студентів «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (м. Запоріжжя, 2012), «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013» (м. Запоріжжя, 2013), Міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених (м. Харків, 2013), «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014» (м. Запоріжжя, 2014), 83-науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю "Інновації в медицині" (м. Івано-Франківськ, 2014), 7th Asian Pacific Congress of Heart Failure (м. Балі, Індонезія, 2014), Heart Failure (м. Афіни, Греція, 2014), Heart Failure 2015 and the 2nd World Congress on Acute Heart Failure (м. Севілья, Іспанія, 2015), EHRA EUROPACE CARDIOSTIM 2015 Congress (м. Мілан, Італія, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Роль лікаря первинної ланки у профілактиці неінфекційних захворювань» (м. Запоріжжя, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Профілактика як стратегічний напрям підвищення рівня громадського здоров'я» (м. Запоріжжя, 2016), Heart Failure 2016 and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure (м. Флоренція, Італія, 2016), EUROPREVENT MEETING 2016 (м. Софія Антіполіс, Франція, 2016), EUROECHO-IMAGING 2016 (м. Лейпциг, Німеччина, 2016).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України 23 лютого 2017 року.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 56 наукових праць, з них 22 статті у фахових наукових виданнях України (16 – у виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні, 32 тези в матеріалах конгресів та конференцій; 25 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

1.1. Хронічна серцева недостатність ішемічного генезу, ускладнена на дисфункцію нирок: епідеміологія, клінічні особливості, діагностичні та прогностичні аспекти

Незважаючи на досягнуті за останні 20 років успіхи в лікуванні серцево-судинних захворювань, хронічна серцева недостатність (ХСН) продовжує залишатись клінічною проблемою, далекою від остаточного вирішення [5,7]. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість ХСН в країнах Європи і США варіює від 0,4 до 2%, значно збільшуючись з віком і досягаючи 10% у осіб старше 60 років [25]. Кількість пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН в Україні (37 млн. дорослого населення) може наближатися до 2 млн. [6]. У 55-річному віці ризик розвитку ХСН досягає 33% для жінок і 28% – для чоловіків. Серед пацієнтів зі сформованою СН щорічна смертність варіює від 7% для стабільних/амбулаторних пацієнтів і до 17% – серед стаціонарних хворих.

В керівництві Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2016 р., присвяченому діагностиці, лікуванню та профілактиці гострої і хронічної серцевої недостатності, з'явився новий термін – СН із середнім рівнем (40-49%) фракції викиду ЛШ (ХСНсрФВ) [1]. Виділення ХСНсрФВ має стимулювати наукову громадськість до ретельнішого вивчення фонових характеристик, патофізіології і методик лікування цієї категорії хворих ХСН. Серед пацієнтів з клінічно вираженою ХСН близько 50% складають особи зі збереженою ФВ ЛШ (ХСНзбФВ). За даними реєстра Medicare, що включав 40239 хворих, госпіталізованих з приводу декомпенсації серця, ХСНзбФВ (ФВ \geq 50%) виявляється у 47% пацієнтів, 14% входять до групи

осіб з середньою ХСН (ФВ 40%-50%) і 39% мають ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (ХСНзнФВ) (ФВ<40%) [31].

Характерною рисою ХСНзбФВ є супутня хронічна хвороба нирок (ХХН) різного ступеня тяжкості, перехід якої в С3 стадію захворювання істотно погіршує прогноз і якість життя пацієнтів [32]. Аналіз складу хворих, включених в великомасштабні дослідження I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study) і TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist), присвячені оцінці клінічної ефективності лікарської терапії ХСНзбФВ, показує, що частка пацієнтів з ХХН С3 стадії (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²) коливається від 21 до 39% [33, 34]. Для значної частини пацієнтів з ХСНзбФВ характерно також наявність альбумінурії, яка є в цій групі хворих фактором підвищеного ризику загальної смертності. За даними одного з фрагментів дослідження CHART 2 (Congestive Heart Failure Cardioprotective Regenerative Therapy), що включав 2 465 осіб з ХСНзбФВ, альбумінурія виявляється у 29,5% таких пацієнтів [35].

Особливості формування ХХН у хворих ХСН. Наявність у більшості пацієнтів з ХСН артеріальної (АГ), яка нерідко ускладнюється гіпертонічною нефропатією, є в цій популяції хворих однією з головних причин первинного порушення функції нирок і пов'язаного з ним пошкодження серця і судинної системи [36]. У цьому сенсі ХХН, що виникає у осіб з ХСН, можна частково розглядати, як прояв хронічного ренокардіального синдрому (кардіоренальний синдром 4 типу), провідного до пошкодження, захворювання і/або дисфункції серця [22]. Наступне приєднання ХСН посилює і прискорює пошкодження нирок, сприяючи розвитку «кардіальної» нефропатії і подальшого наростаючого прогресування ХХН (хронічний кардіоренальний синдром 2 типу). У зв'язку з цим є підстави думати, що порушення нирок, що виникає у хворих з діастолічною дисфункцією ЛШ, є перш за все наслідком сукупного впливу

на нирки підвищеного артеріального тиску і нейрогормональних, гемодинамічних та інших зрушень, характерних для ХСН [37].

Нейрогормональний дисбаланс. Значну частину хворих з первинною і нефрогенною АГ складають особи з солечутливою АГ (30-50%), яка перебігає на тлі підвищеного споживання кухонної солі і нормальної або навіть зниженої активності реніну в плазмі крові [38]. У зв'язку з цим нейрогормональний статус пацієнтів з ХСНзбФВ, що виникає на тлі солечутливої АГ, повинен відрізнятися від нейрогормонального статусу не тільки хворих ХСНзбФВ, а й інших пацієнтів цієї популяції, у яких ХСНзбФВ розвивається на тлі АГ з підвищеною активністю РААС. В цілому особливості нейрогормонального статусу хворих ХСНзбФВ вивчені недостатньо. Це стосується в першу чергу лабораторних показників, що характеризують активність симпатичної нервової системи (СНС) і циркулюючої РААС, включаючи концентрацію АП в плазмі крові [33].

Досить докладні відомості отримані лише при оцінці вмісту в крові хворих діастолічної і систолічною ХСН мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та його попередника NT-проBNP, які в цих популяціях мають діагностичну і прогностичну цінність [39]. За даними порівняльного аналізу, що підтверджує загальну закономірність, концентрація BNP максимально підвищена (534 пкг/мл) у пацієнтів з тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ<20%), а потім поступово знижується в міру поліпшення скорочувальної здатності міокарда, досягаючи мінімальних значень (256 пкг/мл) в групі осіб з ХСНзбФВ (ФВ> 50%) [40].

Опубліковані також поодинокі дані про роль альдостерону в нейрогормональному статусі хворих ХСНзбФВ. За даними порівняльного дослідження, що включало 171 пацієнта з діастолічною дисфункцією ЛШ (ФВ≥50%) і 123 хворих ХСНзбФВ (ФВ≤35%), вміст цього гормону в крові обох груп значно перевищує показники здорових осіб, але істотно не відрізняється між собою (95 і 106 мкг/мл) [41]. Докладніший аналіз вмісту альдостерону в сироватці крові 1575 хворих ХСНзбФВ (ФВ>50%) з ХХН

C2 стадії показав, що за цим показником їх можна розділити на 3 приблизно однакові за чисельністю групи з низькою (<164,8 пмоль/л), середньою (164,8-224,8 пмоль/л) і високою (>224,8 пмоль/л) концентрацією цього гормону. Аналогічним чином в цих групах змінюється і вміст реніну в плазмі крові, складаючи в середньому відповідно 13,6, 16,5 і 19,0 мкIU/мл. Концентрація NT-proBNP, навпаки, незначно, але достовірно знижується, досягаючи мінімальних значень в групах із середнім і високим вмістом альдостерону в крові [42].

Лабораторні дані про активність СНС у хворих ХСНзбСФВ практично відсутні, хоча в спостереженні, який включав 59 пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ (ФВ \geq 50%) і 60 осіб з ХСНзнФВ (ФВ \leq 35%), встановлено, що концентрація норадреналіну в крові обох груп становить відповідно 306 і 287 пг/мл і значно перевершує показники здорових осіб [43].

Результати цих досліджень не дозволяють поки досить повно судити про характер нейрогормонального дисбалансу у хворих ХСНзбФВ, який бере участь у формуванні ХХН. Однак вони припускають, що активність СНС і середні рівні вмісту альдостерону в групах пацієнтів з діастолічною та систолічною дисфункцією ЛШ суттєво не відрізняються. Разом з тим представлені дані говорять про те, що хворі ХСНзбФВ з ХХН С2 стадії при середньому значенні концентрації сироваткового альдостерону 232,5 пмоль/л неоднорідні за своїм складом і їх можна розділити на 3 групи, що відрізняються за вмістом реніну і рівню альдостерону в сироватці крові [42]. Цілком ймовірно тому, що у значної частини осіб з ХСНзбСФВ, однією з причин якої є солечутливістю АГ, є знижена в порівнянні з хворими ХСНзнФВ активність РААС, яка може надавати несприятливий вплив на їх чутливість до проведеної лікарської терапії. Побічно про це свідчать дані про низьку клінічну ефективність іАПФ/БРА в цій популяції пацієнтів [34, 44, 45].

Венозний застій в нирках. За даними обстеження 1575 хворих ХСНзбФВ (ФВ>50%), які отримують антигіпертензивну терапію іАПФ/БРА, β -АБ і діуретиків, більшість з них вже мають, як мінімум, 2 стадію ХХН (середня ШКФ 73,9 мл/хв/1,73 м²), незважаючи на те, що у 94,7% пацієнтів ще відсутні явні клінічні ознаки ХСН [41]. За даними, отриманими в групі з 388 пацієнтів з безсимптомною діастолічною дисфункцією ЛШ (ФВ \geq 50%), число хворих з С3 стадією ХХН (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²) досягає 34% [46]. Таке раннє виявлення ХХН у пацієнтів з ХСНзбФВ прямо вказує на те, що первісною її причиною є АГ, до якої тільки потім приєднується ХСН як додатковий фактор, що викликає пошкодження нирок.

У прогресуванні ХХН у хворих ХСНзбФВ беруть участь різні фактори, пов'язані з АГ і діастолічною дисфункцією ЛШ серця. Вони включають нейрогормональний дисбаланс, який характеризується надмірною активністю СНС [47] і різним ступенем активації РААС [42], і порушення системної гемодинаміки, обумовлене насамперед АГ, затримкою рідини і венозним застоєм, який наростає в міру переходу хворих у більш важкі стадії (ФК) СН.

Зараз стає все більш очевидним, що венозний застій, характерний для ХСНзбФВ і ХСНзнФВ, є рушійною силою не тільки прогресування СН, але і ХХН. Більш того, в групі з 178 пацієнтів з граничною ХСН (ФВ<55%) встановлено, що зниження ШКФ, що відображає тяжкість ХХН, не залежить від ФВ ЛШ або серцевого індексу, але тісно корелює з величиною центрального венозного (ЦВТ) і ниркового перфузійного тиску [48]. Дані, які підтверджують, що порушення функції нирок при ХСН пов'язано не стільки зі зниженням серцевого викиду і ниркового перфузійного тиску, скільки з підвищенням ЦВТ і пасивним венозним застоєм, отримані також і у 125 амбулаторних хворих зі стабільною систолічною ХСН, значна частина з яких мала С3 стадію ХХН (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²) [49].

Несприятливий вплив венозного застою на нирки в значній мірі визначається зниженням ШКФ, яке виникає в результаті наростаючого збільшення інтерстиціального тиску і пов'язаного з ним підвищення гідростатичного тиску в просвіті проксимальних канальців (ПК), що порушує процес гломерулярної ультрафільтрації [50]. Не менш важливе значення в пошкодженні нирок при венозному застої має і ретроградне порушення кровопостачання клубочків і ПК, що веде до наростаючого гипоксичного гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального запалення, а також фіброзу, який розглядається зараз, як ключовий процес, що забезпечує втрату ниркової функції [51].

На важливу роль тубулоінтерстиційного запалення у формуванні застійної нефропатії при ХСН вказують результати морфологічного дослідження, в яке були включені 20 хворих ХСН з ФВ ЛШ < 40% і середніми вихідними значеннями ШКФ 68,2 мл/хв/1,73 м². Як показник, що відображає венозний застій, використовувався діаметр нижньої порожнистої вени, який склав 14,3 мм у осіб контрольної групи [52]. До кінця спостереження, що тривало 6,5 років, незважаючи на лікування діуретиками і антагоністами альдостерону, відзначено достовірне збільшення діаметра нижньої порожнистої вени в групі хворих ХСН від вихідних 17,5 до 20,5 мм з одночасним зниженням ШКФ до рівня 30,1 мл/хв/1,73 м². Між збільшенням діаметра нижньої порожнистої вени і втратою ниркової функції виявлено тісний кореляційний зв'язок. Морфологічні дослідження біоптатів нирок підтвердили наявність розширених на 35% капілярів, що оточують ПК, і вираженого тубулоінтерстиційного запалення, викликаного оксидативним пошкодженням ниркової тканини [52].

Прогностичне значення порушення функції нирок у хворих ХСНзбФВ. Прогноз життя хворих ХСН багато в чому залежить від супутніх захворювань, пов'язаних з пошкодженням і порушенням функції інших органів. Одним з таких захворювань є ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), яка,

за даними досліджень I-PRESERVE і TOPCAT, виявляється у 21-39% пацієнтів з ХСНзбФВ (ФВ>50%) [11, 37], а за даними, отриманими в дослідженні DIG (Digitalis Investigation Group), діагностується у 45% осіб, що мають ХСНзбФВ з ФВ ЛШ>45% [53].

Клінічні спостереження показують, що дисфункція нирок у пацієнтів з доклінічною ХСНзбФВ вже має несприятливе прогностичне значення. Про це свідчать результати дослідження, метою якого було з'ясувати вплив порушення функції нирок у осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ на розвиток клінічно вираженої ХСН, госпіталізацію по серцевим причинам і їх загальну смертність [46]. У нього були включені 388 пацієнтів з доклінічною ХСНзбФВ (ФВ \geq 50%), з яких 34% мали ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². До кінця 3 років спостереження клінічно виражена ХСН була виявлена у 11% хворих, 14,5% були госпіталізовані з серцевих причин, загальна смертність склала 10,1%. Розрахунки показали, що ХХН у хворих ХСНзбФВ не тільки асоціюється з підвищенням в 2 рази ризику переходу доклінічної в клінічну стадію СН, але і пов'язана зі збільшенням ризику досягнення сумарної кінцевої точки (випадки виявленої ХСН і загальна смертність) в 1,71 рази [46].

Несприятливим для прогнозу виявилось також поєднання ХХН з клінічно вираженою ХСНзбФВ [46]. До теперішнього часу опубліковані результати робіт, в яких в основному з'ясовувалося вплив вираженої ХХН (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²) в різних групах хворих ХСНзбФВ на загальну смертність і деякі показники функціонального стану ЛШ серця [22]. В одній з таких робіт, що представляє собою фрагмент дослідження PARAMOUNT, встановлено, що ХХН, що виникає у пацієнтів з ХСНзбФВ, є фактори ризику (ФР), які прискорюють прогресування СН, сприяючи розвитку систолічної дисфункції ЛШ. У цей фрагмент було включено 217 учасників цього дослідження з діастолічною дисфункцією ЛШ (ФВ>55%), з яких у 23% була виявлена ШКФ на рівні 30-60 мл/хв/1,73 м² (С3а і С3б стадії ХХН), у 16% – клінічно виражена альбумінурія і 23% поєднання клінічних ознак

порушення функції нирок [53]. Зниження ШКФ у всіх групах корелювало з гіпертрофією і концентричним ремоделюванням ЛШ і підвищеним рівнем NT-proBNP в крові. Схожі результати були отримані і при вивченні зв'язку втрати альбуміну з сечею з показниками порушення геометрії ЛШ і підвищеним вмістом в крові попередника BNP [12].

В іншому дослідженні, що включало 455 хворих ХСНзбФВ (ФВ>50%) Spanish registry of acute heart failure) з декомпенсованою СН, спеціально оцінювався вплив супутньої ХХН на виживаність хворих протягом 1 року після виписки зі стаціонару [54]. Після госпіталізації більшість з них (58,2%) мало ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², яка до кінця спостереження знизилася додатково, щонайменше, на 25% ще у 16,6% хворих. Виявлення ХХН в цій групі пацієнтів при надходженні до стаціонару асоціювалося з достовірним збільшенням ризику загальної смертності протягом 1 року в 2,97 рази [54].

В одному з субдосліджень CHART 2 аналізувався вплив ХХН і її поєднання з помірною альбумінурією на загальну смертність 2 465 хворих ХСНзбФВ (ФВ≥50%), які були розділені на групи з відносно збереженою функцією нирок і ШКФ≤60 мл/хв/1,73 м² з альбумінурією і без неї. Пацієнти, мали одночасно ХХН і альбумінурію, характеризувалися більш високим рівнем BNP крові і підвищеною частотою виявлення АГ і ЦД. Через 2,5 року спостереження виявилось, що в групі хворих ХСНзбФВ з ХХН (ШКФ=45,6 мл/хв/1,73 м²) без альбумінурії ризик загальної смертності в порівнянні з групою осіб з відносно збереженою функцією нирок збільшується в 1,43 рази. У групі пацієнтів з ХХН (ШКФ=40,5 мл/хв/1,73 м²) і альбумінурією величина цього показника зростає вже до 2,71 рази [35].

Ряд клінічних досліджень присвячений порівняльній оцінці прогностичного значення порушення функції нирок у хворих з клінічно вираженою ХСНзбФВ і ХСНзнФВ [53, 54]. В одному з них брали участь 14 579 пацієнтів з ХСНзбФВ (ФВ>55%) і 9 792 пацієнта з ХСНзнФВ (ФВ<45%), які за величиною ШКФ були розділені на групи з відносно

збереженою (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м²) і порушенням функції нирок [55]. Клінічні результати оцінювалися по загальній смертності і повторній госпіталізації з приводу СН. Медіана тривалості спостереження склала 22,1 місяця. В результаті встановлено, що у хворих ХСНзбФВ в групах з ШКФ 45-59 (С3а стадія ХХН) і 30-44 мл/хв/1,73 м² (С3б стадія ХХН) показник ризику загальної смертності достовірно не змінюється в порівнянні з групою осіб з ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м² (С2 стадія ХХН) і становить відповідно 0,99 і 1,16. В аналогічних групах хворих ХСНзнФВ приріст ризику загальної смертності суттєво не відрізнявся від осіб з ХСНзбФВ, складаючи відповідно 1,08 і 1,29. Серед хворих ХСНзбФВ і ХСНзнФВ з С3а і С3б стадіями ХХН не виявлено також суттєвої різниці в збільшенні ризику повторної госпіталізації пацієнтів з приводу СН [55].

Інші дані отримані при ретроспективній оцінці результатів дослідження DIG, з 7 700 учасників якого 45% мали ШКФ<60 мл/хв/1,73 м². Для з'ясування зв'язку ХХН із загальною смертністю спочатку для всіх хворих була розрахована «схильність» до ХХН, і з урахуванням її були виділені 2 399 порівнянних пар пацієнтів з діастолічною (ФВ>45%) і систолічною (ФВ<45%) ХСН, які відрізнялися наявністю або відсутністю порушення функції нирок. Медіана тривалості спостереження склала 38 місяців. Аналіз результатів, виконаний в кінці дослідження, показав, що ризик загальної смертності, пов'язаний із ХХН, значно вище у хворих ХСНзбФВ, ніж у пацієнтів з ХСНзнФВ, зростаючи, відповідно, в 1,71 рази і в 1,19 рази. При оцінці цього показника в підгрупах хворих з ФВ ЛШ<35% (n=2 967), 35-55% (n=1585) і >55% (n=250) з'ясувалося, що ризик загальної смертності, пов'язаний із ХХН, зростає в міру збільшення ФВ, складаючи відповідно 1,15, 1,35 і 2,53 рази [53].

Таким чином, приєднання вираженої ХХН (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²) робить досить несприятливий вплив на клінічні наслідки у хворих ХСНзбФВ. У пацієнтів з доклінічною ХСНзбФВ така дисфункція нирок не тільки асоціюється з дворазовим прискоренням переходу в клінічну стадію

СН, але і з істотним збільшенням ризику досягнення сумарного показника, що включає СН і загальну смертність [46]. Дані, отримані в великій групі хворих з клінічно вираженою ХСНзбФВ, свідчать про те, що зниження ШКФ до середнього рівня 45,6 мл/хв/1,73 м² підвищує ризик загальної смертності майже в 1,5 рази, в той час як додаткове виявлення у таких осіб помірної альбумінурії погіршує цей прогноз вже в 2,71 рази [35]. Результати досліджень, що присвячені порівнянню впливу вираженої ХХН на загальну смертність хворих ХСНзбФВ і ХСНзнФВ, виявилися неоднозначними. За даними ретроспективного аналізу результатів дослідження DIG, ризик загальної смертності, пов'язаної з ХХН, у осіб з ХСНзбФВ достовірно вище, ніж у пацієнтів з ХСНзнФВ [53].

Отже, потребує подальшого вивчення клініко-патогенетичні механізми, які лежать в основі розвитку дисфункції нирок та особливості перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу.

1.2. Фактори ризику та предиктори розвитку дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу

У 2008 р. була запропонована концепція кардіоренальних взаємин, позначена як кардіоренальний синдром (КРС), що означає одночасне порушення функції серця і нирок [56].

Виділяють 5 типів синдрому [56]:

1. Гострий кардіоренальний синдром – гостре порушення функції серця, що веде до дисфункції нирок, наприклад, гострий коронарний синдром, який викликав гостру серцеву недостатність і потім дисфункцію нирок.

2. Хронічний кардіоренальний синдром - хронічне порушення функції серця, що веде до дисфункції нирок, наприклад, хронічна серцева недостатність, яка веде до пошкодження і дисфункції нирок.

3. Гострий ренокардіальний синдром – гостре порушення функції нирок, що призводить до дисфункції серця, наприклад, гостра ішемія нирок і гострий гломерулонефрит, гостра ниркова недостатність, яка веде до уремичний кардіоміопатії.

4. Хронічний ренокардіальний синдром - хронічне порушення функції нирок, що призводить до дисфункції серця, наприклад, хронічне ураження гломерул і інтерстиціальної тканини нирок з вторинною лівошлуночковою гіпертрофією і діастолічною серцевою недостатністю.

5. Вторинний кардіоренальний синдром - системні захворювання, що поєднують дисфункцію серця і нирок з вторинними ураженнями серця і нирок.

Поділ КРС на типи вважають правомочним, так як патогенетичні механізми, що відбуваються при порушенні функції серця і нирок, відрізняються достатньою різноманітністю [22]. Слід зазначити, що термін «кардіоренальний синдром» не знайшов широкого застосування в кардіологічній практиці, так як пояснює лише загальні принципи розуміння патології нирок в неоднакових умовах. На жаль, використання даного терміну не дозволяє диференціювати ступінь порушення функції нирок і не пропонує об'єктивні критерії діагностики. Особливо часто в зв'язку з високою поширеністю і смертністю населення від серцево-судинних захворювань зустрічаються 1-й і 2-й тип кардіоренального синдрому [23].

Відомо, що при серцево-судинних захворюваннях в патологічний процес до ураження клубочкового апарату нирки втягується її тубулоінтерстиціальна тканина, до складу якої входять сполучна тканина, кровоносні і лімфатичні судини, а також нервові волокна, що оточують нефрони і вивідні канали [50]. У патогенезі ураження ниркового інтерстицію у кардіологічних хворих визначальне значення надається ішемії нирки, яка розвивається внаслідок ураження перитубулярних капілярів, а також ендотеліальної дисфункції, що формується за рахунок порушення утворення оксиду азоту. Роль тубулоінтерстиціальної тканини в

патогенезі різноманітна – це і здатність впливати на обмін між каналцями і паренхімою нирок, стимуляція росту клітин і судин паренхіми і вироблення гормонів. У пацієнтів з первинним ушкодженням нирок (як на функціональній, так і морфологічній стадіях) патологія тубулоінтерстиція обумовлює прогресування захворювань нирок [57]. W. Kriz та співавт. (2005) встановили, що при первинному ураженні ренальних клубочків з'являється додатковий шлях запалення тубулоінтерстиціальної тканини за рахунок відхилення клубочкового фільтра в перігломерулярну область, при цьому частина функціонуючих нефронів гине [58]. Не менш важливим є пряма нефротоксичність протеїнуриї за рахунок ішемії нефрона, атрофії каналців і фіброзу інтерстицію. Вплив вільних радикалів, факторів запалення і фіброзу, реакція оксидативного стресу можуть бути учасниками механізму патогенезу нефросклероза [59].

Хронічна хвороба нирок досить часто виявляється у хворих на ішемічну хворобу серця, поширеність якої можна пов'язати з постарінням населення [24]. За даними популяційних досліджень смертність від інфаркту міокарда (ІМ) становить 2% у осіб зі збереженою функцією нирок, 6% – з легкою, 14% – з помірною і 30% – з термінальною нирковою недостатністю [23]. При гострій дисфункції нирок у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST летальність відповідає 22%, з підйомом сегмента ST – 55%, тобто майже в 3 рази вище, ніж при ІМ без ХХН (21% і 6-8%) [60]. Пацієнтам кардіологічного профілю зі зниженою функцією нирок рідше виконують рентгеноваскулярні процедури, що погіршує прогноз ішемічної хвороби серця (ІХС). При використанні контрастної речовини в 20-30% випадків розвивається нефропатія, індукована контрастною речовиною, в загальній популяції не більше 2%. Використання нестероїдних протизапальних засобів, антикоагулянтів, протидіабетичних препаратів (метформін протипоказаний при помірній і вираженій дисфункції нирок) збільшує ризик виникнення контраст індукованої нефропатії [61]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації

спостерігається у 30-40% пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) і у 70% з гострою серцевою недостатністю (ГСН) [62]. При ІХС, за даними зарубіжних авторів, помірне зниження функції нирок після коронарного шунтування погіршує прогноз, призводить до збільшення термінів госпіталізації і підвищує ймовірність гемодіалізу [63]. Летальність під час операції у пацієнтів з вираженим зниженням функції зростає від 1,9% при збереженій функції нирок до 9,3 при важкого ступеня ниркової недостатності. Прогресуюче зниження ШКФ є предиктором несприятливого прогнозу: в тому числі ІМ, гострої серцевої недостатності, ішемічного інсульту, кровотечі. Зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² сприяє збільшенню серцево-судинної смертності на 50%. Від ступеня порушення функції нирок залежить вибір профілактичних і терапевтичних заходів [62]. У дослідженні HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) показано, що незначне порушення функції нирок (креатинін плазми 124-200 мкмоль/л) незалежно від інших факторів ризику і лікування пов'язане зі збільшенням кардіоваскулярних подій на 40%. S. Beddhu (2002) встановив вплив ниркової недостатності на ризик розвитку інфаркту міокарда та смерті [63]. Також С. Sorensen та співавт. (2002) довели зв'язок між кліренсом креатиніну до і після інфаркту міокарду (ІМ) і несприятливим прогнозом [64].

Поширеність дисфункції нирок у пацієнтів ХСН, за даними різних досліджень, варіює від 25 до 60% [62]. Хронічна хвороба нирок при серцевої недостатності є клінічним проявом хронічного кардіоренального синдрому 2-го типу, який в свою чергу веде до порушення функції серця, пошкодження судин і підвищує ризик загальної і серцево-судинної смертності. У розвиток хронічного кардіоренального синдрому 2-го типу залучаються різні патогенетичні механізми, вираженість яких наростає в міру прогресування декомпенсації серця, що сприяє розвитку більш важкої стадії [65]. Основною причиною ХХН у осіб з ХСН є порушення нейрогуморальної регуляції і системного артеріального і венозного

кровообігу, що веде до активації нейрогуморальних, ішемічних і гіпоксичних механізмів в ниркових клубочках, тубулоінтерстиційній тканині, викликають ниркову дисфункцію й гломерулосклероз [65]. В процесі адаптації для збереження скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка активізується симпатична нервова система – один з основних механізмів ураження нирок. При цьому нирка є органом-мішенню для впливу симпатичної нервової системи, а також чутливим органом, який може змінювати функцію симпатичних структур гіпоталамуса. У міру прогресування ХХН, зниження чутливості хемо і барорецепторів збільшується рефлекторний вплив імпульсів симпатичної нервової системи, що призводить до посилення її впливів на нирки і серцево-судинну систему [66]. Дисфункція нирок катастрофічно погіршує прогноз у осіб з хронічною серцевою недостатністю і низькою фракцією викиду лівого шлуночка. Рандомізовані дослідження SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) і SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) показали зв'язок між зниженням ниркової функції і смертністю пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка [67]. При ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² ризик летальності підвищувався в 2,1, при зниженій систолічній функції лівого шлуночка – в 3,8, при збереженій систолічній функції – в 2,9 рази. Слід зазначити, що при вираженому порушенні скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка зниження ШКФ, як правило, збігається з появою іншого несприятливого предиктора – підвищенням рівня натрійуретичних пептидів [68].

Таким чином, потребує подальшого вивчення предикторна роль структурно-функціональних показників серця і гуморальних факторів у прогнозуванні перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу. Розробка цього напрямку дозволить здійснювати індивідуальний прогноз хворих на ХСН, надасть можливість удосконалити методи корекції виявлених порушень.

1.3. Структурно-функціональні параметри серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок

Великі епідеміологічні дослідження серед загальної популяції переконливо продемонстрували, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. За даними Фремінгемського дослідження, ризик розвитку інсульту або ІМ у хворих з ІХС і АГ з ГЛШ у 5 разів вище, ніж у хворих без ГЛШ. А тільки присутність ГЛШ у 15 разів підвищує ризик розвитку ХСН у осіб молодше 65 років і в 5 разів – для осіб більш старшого віку [69]. У хворих до початку діалізу ГЛШ реєструється в 70-95% випадків. Дилатація ЛШ відмічається у 32% таких хворих, систолічна дисфункція – у 15% [70]. Для порівняння розповсюдженість ГЛШ, за даними учасників Фремінгемського дослідження, була нижче 20% [71].

Розповсюдженість ГЛШ, за даними ехокардіографії, у пацієнтів з кліренсом креатиніну більше 50, від 25 до 50 і менше 25 мл/хв склала 27%, 31% і 45%, відповідно [72]. Між ГЛШ та кліренсом креатиніну виявлений тісний кореляційний зв'язок [73]. Серед механізмів ГЛШ важливе значення приділяється також нейрогуморальному впливу, опосередковано через РААС і САС [74, 75]. Дані про геометричні типи ремоделювання лівого шлуночка у хворих, що отримують лікування гемодіалізом, суперечливі. У ряді робіт виявлено найчастіше ексцентрична [72, 76], а в інших роботах – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) [77, 78].

Як показало велике дослідження (CREATE trial), порушення діастолічної функції спостерігається у половини додіалітичних хворих з кліренсом креатиніну 15-35 мл/хв [79]. На думку багатьох дослідників, основним типом дисфункції є тип сповільненої релаксації [80, 81]. Висока частота діастолічної дисфункції у хворих з хронічною нирковою недостатністю очікувана, так як однією з основних причин її розвитку є ГЛШ. У дослідженні «The LIFE study» порушення хоча б одного

діастолічного параметра було виявлено більш ніж у 80% хворих з ГЛШ [82].

Проте, в науковій літературі залишаються суперечливі дані щодо особливостей структурно-функціональної перебудови серця, кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від наявності дисфункції нирок. Потребують подальшого вивчення особливості кардіогемодинаміки у хворих на ХСН зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, асоційовану з дисфункцією нирок.

1.4. Добовий профіль артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу асоційованої з порушенням функції нирок

В останні роки пильну увагу привертає вивчення особливостей показників ДМАТ при ХХН. У хворих із ХХН були виявлені зміни добового профілю АТ у вигляді недостатнього (менше 10%) ступеня нічного зниження АТ. Це негативно впливає на функцію і морфологію органів-мішеней [83, 84], причому було виявлено, що відносна товщина стінок лівого шлуночка, індекс маси міокарда лівого шлуночка і рівні передсердного і мозкового натрійуретичного пептидів в сироватці крові збільшуються навіть при нормальному рівні АТ в групі хворих з добовим профілем АТ «non-dipper» [85]. М.В. Davidson та співавт. (2006) в результаті трирічного ретроспективного спостереження 322 пацієнтів відділення гіпертонії і нефрології відзначили достовірне зниження ШКФ тільки серед хворих з добовим профілем АТ «non-dipper» [86]. Відсутність нічного зниження АТ у літніх людей, які не страждають на ХСН, пороками серця і не мають гіпертрофії лівого шлуночка, асоціюється зі збільшенням відносного ризику розвитку ХСН в 2,21 рази [87]. З іншого боку,

порушення циркадного ритму АТ у хворих ХСН є важливим предиктором ризику смерті і госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією ХСН [88].

Патофізіологічні механізми та клінічне значення змін добового профілю АТ залишаються недостатньо ясними. Встановлено зв'язок порушень добового профілю АТ з віком хворих, наявністю хронічної хвороби нирок, цукрового діабету, ІХС, цереброваскулярної патології та ХСН [89]. Обговорюється роль підвищення активності симпатичної нервової системи і зниження вагальної стимуляції, зниження екскреції натрію [90], зменшення фізичної активності, збільшення вживання кухонної солі, куріння [91].

У той же час при порушенні функції нирок артеріальна гіпертонія може грати роль компенсаторної реакції організму, що дозволяє підвищити клубочкову фільтрацію. Результати досліджень, проведених в останні роки, показали, що зниження САД нижче 105 мм рт.ст. при ХСН суттєво погіршує прогноз хворих [92]. М. Фукуда та співавт. (2008) припускають, що підвищений артеріальний тиск в нічний час є компенсаторною реакцією серцево-судинної системи, що дозволяє при затримці натрію в організмі у хворих з ренальною дисфункцією збільшити натрійурез [93].

Отже, суперечливість існуючих літературних даних щодо порушення циркадних ритмів, прогностичного значення гемодинамічних параметрів у формуванні ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності вимагає проведення досліджень для встановлення ключових чинників.

1.5. Біологічні маркери екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу: клінічне, діагностичне і прогностичне значення

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології та охорони здоров'я в цілому як і раніше є ХСН, незважаючи на значні успіхи,

досягнуті в діагностиці, лікуванні та профілактиці даного захворювання за останні два десятиліття. За даними численних епідеміологічних досліджень, захворюваність ХСН в країнах Західної Європи і Сполучених Штатах Америки варіює від 1,9 до 2,5% випадків [4, 94, 95, 96].

У повсякденній клінічній практиці, особливо в умовах первинної ланки, традиційно СН і її тяжкість асоціюють зі зниженням скорочувальної здатності серця, тобто з порушенням систолічної функції міокарда ЛШ, яку найчастіше оцінюють за величиною ФВ ЛШ. Однак, як відомо, велика частина хворих ХСН має нормальну (>50%) або незначно знижену (40-50%) ФВ ЛШ [1]. У таких випадках доцільно говорити про СН зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ). ХСНзбФВ – це складний клініко-патофізіологічний синдром, який характеризується ознаками або симптомами ХСН і порушенням функції ЛШ, незважаючи на нормальну (>50%) або практично не змінену (40-50%) ФВ ЛШ. Частота ХСНзбФВЛШ залежить від вибору досліджуваної популяції і критеріїв оцінки систолічної функції міокарда ЛШ. Серед важких декомпенсованих стаціонарних хворих ХСН частота ХСНзбФВЛШ невелика і, як правило, не перевищує 20% [97, 98], але серед всіх хворих ХСН в стаціонарній і амбулаторній практиці частка ХСНзбФВЛШ може досягати 30-50% [99].

Натрійуретичні пептиди. Нейрогормональну модель патогенезу ХСН почали розробляти ще в 60-х роках минулого століття [99]. Її ключовим механізмом є тривала гіперактивація нейрогормональної системи, а найбільш важливими компонентами – САС, РААС і система передсердного натрійуретичного пептиду [100]. Кожна з цих систем бере участь в патогенезі ХСН як ізольовано, так і взаємодіючи один з одним [100]. Згідно нейрогормональної гіпотези активація нейрогормонів носить адаптивний характер і спрямована на підтримку серцевого викиду і АТ. Однак в подальшому ці компенсаторні реакції набувають патологічний характер і сприяють прогресуванню ремоделювання міокарда та розвитку ХСН [100].

В даний час повністю доведено тісний взаємозв'язок між тяжкістю систолічної та діастолічної дисфункції серця (в першу чергу ЛШ) і концентрацією натрійуретичних пептидів в крові, що дозволило рекомендувати їх в якості лабораторних маркерів ХСН [1, 2]. Натрійуретичні пептиди виробляються кардіоміоцитами ЛШ і лівого передсердя (ЛП) у відповідь на перерозтягнення їх стінок [40]. Стимулом до їх синтезу може бути як підвищення діастолічного тиску в ЛШ, так і порушення систолічної та діастолічної функцій міокарда ЛШ внаслідок інфаркту, гіпертрофії або підвищення його жорсткості. Найбільш повно вивчені передсердний натрійуретичний пептид (ANP), мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та їх попередники (NT-proBNP, MR-proANP) [101].

Встановлено, що вміст в крові практично всіх представників сімейства натрійуретичних пептидів суттєво підвищується при формуванні і прогресуванні ХСН, при цьому їх підвищений рівень є незалежним предиктором несприятливого прогнозу [101, 102]. У клінічній практиці визначення натрійуретичних пептидів дозволяє проводити ефективний скринінг серед раніше нелікованих хворих на наявність систолічної та діастолічної дисфункцій міокарда ЛШ, оцінювати її вираженість, проводити диференційну діагностику складних форм ХСН і довгостроковий прогноз хворих ХСН [103]. Однак слід пам'ятати, що вміст натрійуретичного пептиду може бути підвищено не тільки у хворих ХСН, а й при гіпертрофії міокарда ЛШ, ішемії міокарда, тромбоемболії легеневої артерії, тобто дані маркери мають невисоку специфічність [102]. У клінічній практиці найбільш широко використовують визначення в крові BNP і NT-proBNP, які вважаються «золотим стандартом» лабораторної діагностики ХСН [1, 2].

У ряді досліджень [103, 104, 105] було продемонстровано, що у хворих ХСНзбФВ вміст BNP і NT-proBNP значно вище, ніж у здорових осіб, і корелює з діастолічною дисфункцією міокарда ЛШ. Так, в проспективному обсерваційному дослідженні у 49 з 161 обстеженого

пацієнта було діагностовано ХСНзбФВ [105]. Медіана рівня BNP у хворих ХСНзбФВ була вище, ніж в осіб без такої. Вміст BNP значимо корелював з індексом обсягу лівого передсердя (ІОЛП), віком пацієнтів і співвідношенням Е/Е. Площа під ROC-кривою для BNP, як маркера ХСНзбФВ, склала 0,92, а його рівень 51 пг/мл був ідентифікований, як порогове значення для діагностики ХСНзбФВ з чутливістю 86%, специфічністю 86% і точністю 86% [105].

У дослідженні CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) брав участь 181 хворий ХСН з ФВ ЛШ>40%, у 40% з них мала місце діастолічна дисфункція ЛШ легкого, помірного або тяжкого ступеня. Багатофакторний аналіз показав, що значення BNP>100 пг/мл і NT-proBNP>600 пг/, поряд з наявністю ЦД, є незалежними маркерами діастолічної дисфункції міокарда ЛШ у хворих ХСНзбФВ [103].

Разом з тим результати нещодавно виконаних досліджень [106, 107, 108, 109] свідчать про те, що вміст у крові і BNP, і NT-proBNP значно вище у хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, ніж у пацієнтів з ХСНзбФВ. Наприклад, у великому дослідженні, проведеному Е. М. Hsieh та співавт. (2013), метою якого було вивчення взаємозв'язку між гендерними особливостями, величиною ФВ ЛШ і вмістом в крові BNP, брали участь 99 930 хворих з діагнозом ХСН, встановленим відповідно до Фрамінгемських критеріїв [108]. Залежно від величини ФВ ЛШ вони були розподілені на 3 групи: зі зниженою (<40%) ФВ ЛШ (n=47 025), граничною (40-49%) ФВ ЛШ (n=13 950) і збереженою (\geq 50%) ФВ ЛШ (n=38 955). Медіана рівня BNP у всіх хворих склала 816 пг/мл. Найбільш високий рівень BNP був виявлений у хворих зі зниженою ФВ ЛШ, найбільш низький – у пацієнтів з ХСНзбФВ ЛШ. У всіх трьох групах вміст BNP був вище у жінок, ніж у чоловіків [108].

Таким чином, визначення натрійуретичного пептиду дозволяє підтвердити діагноз ХСН і впевнено диференціювати її від інших

захворювань зі схожими клінічними проявами, але їх використання для діагностики ХСНзбФВ має обмеження в силу меншої чутливості через більш низький вміст натрійуретичного пептиду у хворих з даними варіантом ХСН в порівнянні з хворими зі зниженою ФВ ЛШ.

Поряд з численними достоїнствами визначення натрійуретичних пептидів у пацієнтів з гострою задишкою відомі також і його недоліки. Основними з них є зниження їх рівнів у пацієнтів з ожирінням і, навпаки, їх підвищення у пацієнтів з нирковою недостатністю [102]. У пацієнтів з СН ІМТ знаходиться в незалежній негативній кореляції з рівнем BNP плазми крові. Ще одним обмеженням до використання натрійуретичних пептидів є наявність середніх рівнів – так званих «сірих зон». Так, за даними дослідника R. R. J. van Kimmenade та співавт. (2008), пацієнти з «сірими зонами» NT-proBNP відрізнялися більш високим ризиком настання серцево-судинних подій у порівнянні з пацієнтами з нормальними значеннями [110].

Наведені вище дані свідчать про те, що натрійуретичні пептиди не можуть застосовуватися в якості єдиного тесту для діагностики СН і використовуються тільки в сукупності з іншими доступними методами. У зв'язку з цим видається актуальним пошук нових біомаркерів здатних служити додатковим незалежним показником основного захворювання і коморбідних станів.

Галектин-3 – ще один новий біологічний маркер, вивченню ролі якого при ХСН останнім часом приділяється велика увага. Галектин-3 являє собою білок, який бере участь в адгезії, активації, зростанні і диференціюванні клітин, в активації фібробластів і апоптозу [111]. Відомо кілька типів клітин, які експресують галектин-3, включаючи нейтрофіли, макрофаги, огрядні клітини, фібробласти і остеокласти [112]. Галектин-3 бере участь у формуванні фіброзу в різних органах (в тому числі і в серці) і в процесах ремоделювання серця, що сприяє виникненню і прогресу систолічної дисфункції міокарда ЛШ. Підвищений рівень галектина-3 в

крові асоціюється з несприятливими наслідками у хворих на гостру і хронічну ХСН [111, 112].

У хворих ХСНзбФВ ЛШ рівень галектина-3 вище, ніж у здорових осіб. У дослідженні R. A. De Voer та співавт. (2011) виявлено, що зміст галектина-3 у хворих ХСНзбФВ ЛШ (n=114) та у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ (n=368) було практично однаковим – 20,2 (16,0; 26,0) проти 19,9 (14,8; 25,7) нг/мл відповідно, при тому, що, як і в інших роботах, вміст BNP і NT-proBNP був значно вище у хворих ХСНзбФВ ЛШ в порівнянні з ХСНзбФВ ЛШ [113]. Діагностичну значимість галектина-3 в цьому дослідженні не оцінювали, але його прогностична цінність виявилася значно вище у хворих ХСНзбФВ ЛШ в порівнянні з пацієнтами зі зниженою ФВ ЛШ. Так, у хворих ХСНзбФВ ЛШ зі збільшенням концентрації галектина-3 в крові ризик несприятливих наслідків зростає більшою мірою, ніж у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ. Важливо відмітити, що на відміну від інших досліджень в даній роботі збереженою вважали ФВ ЛШ $\geq 40\%$. Ще одне дослідження показало, що вміст галектина-3 однаково у хворих ХСНзбФВЛШ і у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ - 23 ± 9 нг/мл проти 22 ± 11 нг/мл відповідно [114].

Оскільки вміст галектина-3 практично однаковий у хворих ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, то його самостійна діагностична цінність щодо ХСНзбФВЛШ сумнівна. Однак в комбінації з біомаркером NT-proBNP визначення галектина-3 для цієї мети може виявитися корисним. Так, діастолічний варіант ХСН потенційно може вказувати підвищений рівень галектина-3 при нормальному або помірному підвищенні NT-proBNP. Крім того, у хворих ХСНзбФВЛШ галектин-3 має високу прогностичну значимість [113].

Перспективним є новий біомаркер sST2, який зв'язується з інтерлейкіном 33 (IL-33) і демонструє дезадаптивну відповідь міокарда на перенавантаження [115]. Рівень sST2 корелює з фракцією викиду і має позитивний зв'язок зі збільшенням ФК за NYHA, погіршенням симптомів, а

також показниками тяжкості ХСН, такими як рівень норадреналіну, діастолічний тиск наповнення, рівнів С-реактивного протеїну і натрійуретичного пептиду [116]. На відміну від натрійуретичного пептиду, рівень sST2 несуттєво залежить від віку, статі, індексу маси тіла і захворювання клапанів, хоча недавні спостереження поставили під сумнів його асоціацію з захворюванням серця [117]. У хворих з хронічною СН, підвищені рівні sST2 (особливо >35 нг/мл) пов'язані з погіршенням клінічного прогнозу і підвищенням ризику раптової серцевої смерті [118, 119]. Крім того, постійно підвищені рівні sST2 асоціюються з несприятливим довгостроковим прогнозом. Деякі дослідження також продемонстрували прогностичну цінність підвищеного sST2, або при надходженні або при послідовному тестуванні, в прогнозуванні довгострокового ризику смерті при гострій СН [120, 121].

Гостре пошкодження нирок (ГПП) – це новий термін, прийнятий в зарубіжній медицині, яким позначається раптове припинення або різке зниження функцій нирок [122]. Більшість критеріїв ГПП засновані на підвищенні концентрацій сироваткового креатиніну, включаючи його підвищення на >25% або на > 50% над базовим рівнем, та/або на 50% зниженні ШКФ [122].

Критерії ГПП ґрунтуються на показниках концентрації сироваткового креатиніну та кількості виділеної сечі. Це пізні показники, і вони не забезпечують раннього виявлення наступаючого ГПП. Їх практична цінність, в кращому випадку, дуже обмежена. Зокрема, підвищені рівні сироваткового креатиніну не інформативні ні щодо точного часу, коли настає ГПП, ні щодо його локалізації ні, тим більше, щодо тяжкості клубочкового або канальцевого ураження [122].

В цілому, як показують численні дослідження: високий сироватковий креатинін не специфічний для пошкоджень нирок, його рівень може варіювати в широкому діапазоні залежно від багатьох не ренальних факторів (вік, стать, м'язова маса, статус зневоднення), до 50% ренальних

функції може бути втрачено до підвищення креатиніну, рівень креатиніну не відображає функції нирок до того моменту, поки не встановиться стаціонарний стан (тобто, через 2-3 дні після настання ГПП), при різних формах замісної ренальної терапії рівні креатиніну змінюються по-різному [122].

Використання рівнів креатиніну для прийняття клінічних рішень не дає позитивних результатів. Р. Devarajan (2008) стверджує – «вимір сироваткового креатиніну для вироблення надійного терапевтичного втручання при ГПП марно і аналогічно очікуванню 2-3 днів перед початком терапії пацієнтів з ішемічним інсультом, інфарктом міокарда і гострим неврологічним інсультом» [123].

Мабуть, один з найбільш клінічно цікавих білків, відкритих останнім часом – це NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, ліпокалін, асоційований з желатинази нейтрофілів (інша назва – ліпокалін 2) [124]. Вперше NGAL був виділений з супернатанта активованих нейтрофілів людини і відповідно отримав таку назву, що виявилася не зовсім вдалою. Більш детальні дослідження показали, що хоча NGAL дійсно виходить у плазму з вторинних гранул активованих нейтрофілів, але синтезуватися він може в різних органах і в різних типах їх клітин [124].

NGAL людини складається з одного поліпептидного ланцюга, що з 178 амінокислотних залишків, і має молекулярну масу в 22 kDa [125]. Залежно від різних нормальних і патологічних станів NGAL експресується і секретується великою кількістю різних клітин, що знаходяться в стані стресу, наприклад, через інфекції, запалення, а також при ішемії, при неопластичній проліферації і в тканинах, схильних до інволюції (деградації). При стресі NGAL особливо активно синтезується імунними клітинами, гепатоцитами, адипоцитами, клітинами передміхурової залози, клітинами ниркових каналців, а також клітинами епітелію респіраторного і травного трактів [126, 127]. Залежно від конкретної ситуації, NGAL може бути як донором заліза, що при ураженні нирок надає ренально-

протективну дію і стимулює нефрон-індуковану активність, а також має про-апоптозну активність. Як хелатор заліза NGAL – інгібітор еритропоезу [127].

NGAL зв'язується з ферментом, желатиназа (gelatinase B) нейтрофілів, інші назви цього ферменту – нейтрофільна колагеназа IV типу (neutrophil type IV collagenase), або матриксна металлопротеїназа-9 (matrix metalloproteinase- 9, MMP-9). MMP-9 відноситься до сімейства залізовмісних протеолітичних ферментів, синтезуються вона в більшості тканин і при цьому руйнує позаклітинний білковий матрикс клітин [127]. У нормі MMP-9 забезпечує контрольоване ремоделювання сполучної тканини або обмін з'єднувального тканинного матриксу [128]. При патологіях MMP-9 бере участь у генералізації процесів інвазії і метастазування. Колагенази специфічно гідролізують білки групи колагену, забезпечуючи, тим самим, ініціацію і розвиток злоякісних інвазивних процесів. Колагенази IV типу (або желатинази А і Б), або MMP-2 і MMP-9 специфічно гідролізують колаген базальних мембран (колаген IV типу) і, тим самим, забезпечують інвазію через базальні мембрани [128]. Більше того, порушення регуляції активності MMP – причина васкулярного ремоделювання, нестабільності бляшки і вентрікулярного ремоделювання при пошкодженнях міокарда. Комплекс NGAL-MMP-9 (масою в 92 kDa), зустрічається не тільки в різних тканинах, але і в сечі [127, 128].

Перше повідомлення про те, що NGAL може синтезуватися в нирках, з'явилося ще в 1989, до того, як NGAL був виділений з активованих нейтрофілів. Мишачий гомолог NGAL-білок 24p3, як виявилось, синтезується саме в нирках і, більше того, при інфекції вірусом SV40 синтез 24p3 в нирках зростає в 14-20 разів [129]. Пізніше виявилось «драматичне» підвищення синтезу NGAL в клітинах проксимальних каналців щурів, викликане порушеннями, пов'язаними з ішемією, що індукується реперфузією [130]. Потім дані, згідно з якими ренальна ішемічна реперфузія підвищує синтез NGAL в нирках, підтвердилися й у випадках ураження

нефротоксичними сполуками [131, 132, 133]. В цілому, у людини і у лабораторних тварин у відповідь на ренальне пошкодження рівень NGAL різко зростає в плазмі, в нирках і в сечі [134, 135, 136]. Механізм цього явища вивчений на молекулярному рівні. Промоторна область, регулююча експресію гена NGAL, має ділянку зв'язування з різними факторами, регулюючими транскрипцію, найважливіший з яких - NF-κB [126, 137]. А фактор NF-κB, як показано, швидко активується в ниркових каналцях після ГПП і стимулює транскрипцію гена NGAL і підвищення його синтезу [138], що відіграє центральну роль у забезпеченні виживання пошкоджених ренальних клітин та їх подальшої проліферації [139]. Власне, саме ці факти і говорять про функції NGAL при розвитку ушкоджень ренального епітелії [127, 134].

Чітко показано, що при ГПП відбувається швидке і масове підвищення синтезу мРНК, яка кодує NGAL, у висхідному коліні петлі Генле і в збірних трубках [124]. Це стало ясным, коли виявилось, що: 1) місцем первинного ішемічного ушкодження нирок є проксимальні каналці і, 2) підвищені рівні білка NGAL, які виявляються в пост-ішемічних нирках, локалізуються саме в пошкоджених проксимальних каналцях, в їх лізосомальному компартменті [127]. У результаті масованого синтезу білка NGAL саме в дистальному нефроні та подальшої його секреції, саме такий, «ренальний» NGAL, і становить найбільшу фракцію NGAL в сечі [136].

Будь-яка екскреція NGAL в сечу відбувається тільки тоді, коли пов'язана: 1) з пошкодженням проксимальних ренальних каналців, що запобігає реадсорбції NGAL та/або, 2) з підвищенням синтезу NGAL в нирках *de novo* [135, 136].

Таким чином, при ГПП: підвищений плазматичний NGAL реабсорбується в проксимальних каналцях і в сечу не секретується, «ренальний» NGAL, синтезується в тонких висхідних закінченнях петлі Генле і в збірних трубках і надходить в сечу [127, 135, 136]. Відкриття причин і механізмів підвищення рівнів NGAL в сироватці і в сечі відразу ж

привело дослідників до припущення, що NGAL може стати таким же ефективним маркером гострого ураження нирок, яким є тропонин для інфаркту міокарда [132].

Виявилось, що рівні s-NGAL пов'язані і з ССЗ [140]. При спостереженні 49 пацієнтів з ангіографічно підтвердженими захворюванням коронарних артерій (контрольна група – 42 волонтери) було показано, що в групі хворих рівні s-NGAL становили $82,6 \pm 38,7$ нг/мл проти $43,8 \pm 27,8$ нг/мл у контролі. Рівні s-NGAL позитивно корелювали з вагою, концентрацією інсуліну натще і негативно корелювали з рівнями Х-ЛПВЩ (поправки на стать і індекс маси тіла). Статистичний аналіз показав, що рівні s-NGAL незалежно пов'язані із захворюваннями коронарних артерій, інсулінорезистентністю і систолічним тиском. Автори вважають, що «вимір s-NGAL може бути корисним для оцінки ризику ССЗ» [140].

Хронічна серцева недостатність, як відомо, тісно пов'язана з підвищенням плазмових рівнів цитокінів та маркерів запалення, особливо, у літніх пацієнтів [16]. З іншого боку NGAL – це і цитокін, і маркер запалення. У 46 літніх пацієнтів з ХСН, як виявилось, рівні NGAL плазми становили $458,5$ ($62,5-1212,4$) нг/мл проти $37,8$ ($15,9-46,5$) нг/мл (контроль), при цьому у пацієнтів з більш важкими формами ХСН рівні NGAL були значно вищими. Після дворічного спостереження було встановлено, що у хворих з рівнем плазмового $NGAL > 783$ нг/мл була більш висока летальність. Автори вважають, що «вимір плазмового NGAL при ХСН може мати важливе прогностичне значення, що розширює діагностичне значення цього цитокіну за межі ренальних захворювань» [141].

У пацієнтів з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН) часто розвиваються погіршення ренальних функцій, що визначається за підвищенням креатиніну ($\geq 0,3$ мг/дл) і пов'язано з несприятливими наслідками [142]. Рівні s-NGAL вимірювалися у 91 пацієнта, що госпіталізовані з ГДСН, і склали 165 нг/мл ($108-235$ нг/мл). Протягом п'яти днів у 35 пацієнтів (38%) розвинулося погіршення

ренальних функцій. Саме ці пацієнти при вступі мали більш високі рівні s-NGAL – 194 (50-292) нг/мл проти 128 (97-214) нг/мл у пацієнтів без погіршення ренальних функцій. При гДСН рівні s-NGAL при вступі ≥ 140 нг/мл підвищують ризик погіршення ренальних функцій в 7,4 рази (чутливість 86% і специфічність 54%). Автори вважають, що «при надходженні пацієнтів з ГДСН підвищені рівні s-NGAL пов'язані з підвищенням ризику подальшого погіршення ренальних функцій» [142].

Для пацієнтів з ХСН досить характерні ренальні порушення, які проявляються зниженням ШКФ і підвищенням екскреції альбуміну з сечею, що, у свою чергу, пов'язано зі зниженням виживаності [22]. Спостерігалось 90 пацієнтів з ХСН (контроль 20 здорових індивідів). Як виявилось, у пацієнтів з ХСН була значно знижена ШКФ (64 ± 17 проти 90 ± 12 мл/хв/1,73 м²), але підвищена екскреція альбуміну з сечею, а в плазмі був підвищений рівень N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [143]. Що ж стосується медіанних рівнів u-NGAL, який застосовувався як маркер тубулярного порушення, то у пацієнтів з ХСН вони становили 175 (70-346) мкг/г креатиніну проти 37 (6-58) мкг/г креатиніну. При цьому і сироватковий креатинін, і показники ШКФ корелювали з рівнями u-NGAL, з рівнями NT-proBNP і, меншою мірою, з показниками екскреції альбуміну. Автори роблять важливий висновок: «Ренальні порушення у пацієнтів з ХСН характеризується не тільки зниженням ШКФ і підвищенням екскреції альбуміну з сечею, але і наявністю тубулярних ушкоджень, вимірюваних по підвищенню концентрації NGAL в сечі» [143].

Отже, вимірювання при серцевій недостатності рівнів NGAL в сироватці і в сечі може бути ефективним показником майбутнього погіршення ренальних функцій.

Цистатин С – невеликий білок з сімейства інгібіторів цистеїнових протеаз масою 13,5 кДа, головна біологічна роль якого пов'язана з пригніченням активності позаклітинних катепсинів [144]. Цей білок

продукується з постійною швидкістю більшістю ядерних клітин організму і секретується в кров, спинномозкову, плевральну і інші рідини організму. Цистатин С вільно фільтрується в клубочках, практично повністю реабсорбується і метаболізується клітинами ниркових каналців і тому його концентрація в крові прямо пропорційна величині ШКФ. На відміну від концентрації ендogenous креатиніну вміст цієї речовини в крові не залежить від статі, віку, м'язової маси і характеру харчування. Завдяки цьому цистатин С розглядається зараз в порівнянні з креатиніном, як більш точний біомаркерів не тільки для оцінки функції нирок, а й для розрахунку величини ШКФ, включаючи пацієнтів з СН і іншими ССЗ [144].

Розглядається можливість застосування цистатина С у хворих на ХСН для діагностики хронічної хвороби нирок і пов'язаних з нею клінічних ризиків [145]. Однією з них стала робота, в якій брали участь 823 хворих на стабільну систолічну ХСН з ФВ ЛШ < 40% і вихідним рівнем цистатина С в крові 1,11 мг/л. Всі пацієнти були розділені на групи з відносно збереженою (ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м²) і помірно порушеною функцією нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), в якій концентрація сироваткового цистатина С досягала 1,69 мг/л. Рівень цистатина С тісно корелював з вмістом креатиніну в крові і величиною розрахункової ШКФ, досягаючи максимальних значень кореляції у осіб з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м². Дані регресійного аналізу, отримані через 3 роки спостереження, показали, що між підвищеним вмістом цистатина С в крові і комбінованим показником, що включав загальну смертність, нефатальний ІМ і мозкові інсульти, існує достовірний зв'язок, особливо в групі осіб з відносно збереженою функцією нирок. Ризик досягнення кінцевої точки зростає при цьому в 1,2 раза. На думку авторів, цистатин С дозволяє виявляти серед хворих ХСН пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, особливо в групі осіб з початковими стадіями ХСН [145, 146].

Матриксні металопротеїнази (ММП), або матриксини, функціонують в позаклітинному середовищі клітин і руйнують як матриксні, так і

позаматриксні білки [147]. Вони відіграють центральну роль в морфогенезі, загоєнні ран, відновлення тканин і реконструкції у відповідь на пошкодження (наприклад, після ІМ). Крім того, вони беруть участь в прогресуванні таких патологічних станів, як атерома, артрит, рак і хронічні виразки. ММП є багатодоменими білками, їх діяльність регулюється, в тому числі тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП) [148].

Своєчасне руйнування позаклітинного матриксу (ПКМ) є важливою особливістю розвитку, морфогенезу, відновлення і ремоделювання тканин. У нормальних фізіологічних умовах ці процеси знаходяться в рівновазі, але порушення їх регуляції і подальший дисбаланс є причиною безлічі патологій, таких як артрити, нефрити, рак, енцефаломієліт, хронічні виразки, фіброз. Невід'ємною частиною таких ССЗ, як атеросклероз, гіпертрофія ЛШ, СН, аневризми серця [147, 148], служить неконтрольоване ремоделювання ПКМ міокарда і судинних тканин. В деградації ПКМ беруть участь різні типи протеїназ, але вважається, що ключова роль належить саме матриксним металопротеїназам [149]. Діяльність матриксинів регулюється активацією попередніх проферментів і переважною дією внутрішніх інгібіторів - ТІМП. Таким чином, баланс між ММП і ТІМП має вирішальне значення для подальшого позаклітинного ремоделювання в тканинах.

Існує кілька білків плазми і/або сироватки, які міцно асоціюються з СН і класифікуються як маркери ремоделювання ЛШ [150]. До них належать маркери позаклітинного матриксу – колаген, матриксні металопротеїнази і ТІМП; запальні маркери – С-реактивний білок (СРБ), ФНП- α і інтерлейкіни (ІЛ) - 1, 6 і 18; маркери оксидативного стресу – гомоцистеїн і мієлопероксидаза; маркери нейрогормональної активації – ренін, ангіотензин-ІІ і альдостерон; маркери ушкодження міокарда – кардіоспецифічні тропоніни і креатинінкінази; маркери міокардіального стресу – мозковий натрійуретичний пептид (МНП) і N-кінцевий про-МНП [102, 151, 152, 153, 154].

На сьогоднішній день безліч циркулюючих в крові біомаркерів можуть розглядатися в якості предикторів ремоделювання ЛШ або СН, однак використання тільки одного маркера недостатньо для постановки точного діагнозу, стадії і ступеня прогресування захворювання [16]. Наприклад, в той час як середні рівні МНП підвищені у пацієнтів з СН, індивідуальні рівні можуть варіюватися від 100 до 1400 нг/мл. Концентрація МНП не завжди корелює зі ступенем СН, і його рівень також може підвищуватися внаслідок поєднаних захворювань, таких як ниркова недостатність [155]. Таким чином, рівень МНП може варіювати в настільки великих межах, що часом видається складним диференціювати пацієнтів з серцевою патологією і без неї [153]. З огляду на вищесказане, більш доцільним є використання мультимаркерної діагностики, яка охоплювала б кілька критеріїв, таких як стадія захворювання, ступінь прогресування. У ролі одного з таких біомаркерів може виступати ММП-9, яка служить маркером ремоделювання міокарда [156].

У 2003 році S. Blankenberg та співавт. (2003) провели перше всебічне клінічне дослідження, де ММП-9 була висунута в якості нового прогностичного біомаркера для осіб з підвищеним ризиком смертності від ССЗ [157]. Була показана кореляція між ММП-9 і білками гострої фази запалення ІЛ-6, СРБ і фібриногеном, що вказує на те, що ММП-9 може мати власне патофізіологічне значення в серцево-судинній смертності. J. Sundstrom та співавт. (2004) вивчили пацієнтів з Фрамінгемського дослідження, і також вказали на взаємозв'язок між підвищенням рівня ММП-9 та збільшеним об'ємом ЛШ і товщиною стінок серця [158]. M. A. Hlatky та співавт. (2003) показали, що рівень ММП-9 пов'язаний з ІМ [159]. M. Fertin та співавт. (2012) досліджували 112 кореляцій серед 52 різних біомаркерів. Найбільш інформативні маркери, пов'язані з ремоделюванням ЛШ, мали відношення до позаклітинного матриксу, або ж до нейрогормональної активації, у їх числі були ММП-9, а також пептиди колагену і МНП [154].

Одним з концептуальних досягнень в плані розуміння патогенезу СН стало усвідомлення того, що такі прозапальні цитокіни, як ФНП- α і ІЛ-1, можуть впливати на прогресування ремоделювання серця у хворих на ХСН. Так само існує велика кількість доказів, як клінічних, так і експериментальних, що свідчать про важливу роль запальних процесів в зниженні скорочувальної здатності міокарда при ХСН [160]. Традиційно вважалося, що прозапальні цитокіни виробляються імунною системою, проте, проведені дослідження показали наявність локальної продукції ряду цитокінів у міокарді, в тому числі і в кардіоміоцитах (КМЦ), у відповідь на різні форми ушкодження серця [160]. Первинна роль цих молекул полягає у відновленні пошкодженого міокарда. Однак поєднання високих концентрацій цитокінів і тривалого впливу на тканини серця може призводити до розвитку ХСН. Вони ініціюють пошкодження КМЦ, не м'язових клітин і зміни в міокардіальному позаклітинному матриці [161].

ST2-рецептор є членом рецептор-подібних протеїнів сімейства інтерлейкіну (ІЛ) -1 [162]. Лігандом для рецептора служить цитокін ІЛ-33. Експресія гена sST2 значно збільшується в фібробластах і КМЦ, які зазнали механічної деформації [163]. У найбільш ранніх клінічних дослідженнях було доведено, що сироватковий рівень ST2 значно збільшується в ранні терміни після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, стабільної і декомпенсованої ХСН. Так само була виявлена обернено пропорційна залежність між рівнем ST2 і фракцією викиду лівого шлуночка у хворих із перенесеним ІМ [163]. В ході проведеного аналізу була виявлена помірна кореляція між концентрацією ST2 і такими класичними факторами, як важкість СН, фракція викиду лівого шлуночка, кліренсом креатиніну, концентрацією BNP, NT-проМНП і СРБ. Крім цього, в дослідженні була показана прямо пропорційна залежність смертності хворих з СН від зростання концентрації ST2. Незалежно від наявності різних клінічних та біохімічних предикторів (включаючи BNP, NT-проМНП і СРБ), в багатофакторній моделі Кокса ST2 зберігав свою прогностичну значимість, причому в рівній мірі у пацієнтів з СН із збереженою та порушеною

систолічною функцією лівого шлуночка. Важливо, що комбіноване використання ST2 і BNP підвищує прогностичну цінність цих біологічних пептидів в порівнянні з їх роздільним визначенням [163].

Одним з найбільш великих досліджень з вивчення прогностичної значущості рівня ST2 при стабільному перебігу ХСН, є дослідження Ку В. та співавт. (2011), що виконано при тривалому спостереженні за амбулаторними хворими (n=1141) [119]. Була доведена висока діагностична значимість ST2 при ХСН, і комбінований вимір концентрацій ST2 і NT-proBNP виявився на 14,9% більш інформативним для визначення ризику, на відміну від роздільного визначення цих маркерів.

Відносно недавно опубліковані результати дослідження, в ході якого проводилося пряме порівняння довгострокової прогностичної значимості ST2 і галектина-3, у пацієнтів зі стабільним перебігом СН. Згідно з результатами дослідження ST2 перевершив галектин-3 і продемонстрував незалежний зв'язок з серцево-судинної смертністю [164]. Більш того, на відміну від галектину-3, включення ST2 в повну модель, з поправкою на смертність від усіх причин, супроводжувалося достовірним поліпшенням точності прогнозу у хворих на ХСН.

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню біологічних маркерів кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок, залишається не до кінця з'ясована патогенетична роль цих маркерів у перебігу ХСН з дисфункцією нирок. Дані, щодо можливих шляхів фармакологічної корекції суперечливі, що потребує подальшого дослідження цієї проблеми.

1.6. Сучасні підходи до тактики ведення і лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю з порушенням функції нирок

Терапевтичні підходи спрямовані на усунення і лікування причин і/або захворювань, що призводять до ураження серцево-судинної системи і прогресуванню ХСН [2]. Важливу роль в профілактиці хронічного кардіо-

ренального синдрому грає оптимальне управління балансом натрію і позаклітинної рідини, що досягається при низькосольовій дієті і адекватному використанні АПФ [165, 166]. Препаратами, що доведено знижують захворюваність і смертність, потенційно сповільнюють прогресування ХСН, є іАПФ, бета-блокатори, блокатори ангіотензинових рецепторів (БРА), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [165]. Також використовуються комбінації нітратів і гідралазіна, проводиться серцева ресинхронізація [165]. В даний час немає доказової бази по лікуванню ХСН у хворих з супутнім ураженням нирок, так як таких хворих зазвичай виключають з досліджень по лікуванню ХСН [20]. Для цих пацієнтів характерна наявність гіперволемії, що вимагає посилення діуретичної терапії [20]. У таких випадках перевага віддається комбінаціям помірних доз петльового діуретика з іншими діуретичними препаратами, оскільки підвищення доз петльових діуретиків асоціюється з несприятливими наслідками, внаслідок додаткової нейрогуморальної активації [56, 166, 167, 168].

Фармакотерапія, яку проводять для лікування ХСН, може погіршити функцію нирок за рахунок гіповолемії і гіпотонії, індукованих діуретиками, блокадою РААС [20]. Призначення іАПФ і БРА може викликати транзиторне порушення функції нирок, особливо у хворих з груп ризику (ХХН, стеноз ниркової артерії). При зниженні ниркової функції необхідно виключити інші причини, такі як гіпотонія, прийом діуретиків, нефротоксичних препаратів (НПЗП, рентген-контраст) [56, 165]. При призначенні препаратів, що блокують РААС, показаний суворий контроль рівня калію і при необхідності - обмеження його надходження з їжею.

Інгібітори АПФ. Хоча ниркова дисфункція була значною мірою критерієм виключення з рандомізованих досліджень ХСН, субаналізи показують, що зниження відносного ризику досягається за рахунок призначення іАПФ/БРА у пацієнтів з ХСН і помірним порушенням функції нирок еквівалентно в порівнянні з пацієнтами нормальною функцією нирок

[29, 169]. У міру того як абсолютний ризик вище, помірно порушення функції нирок фактично ідентифікує пацієнтів з більшою абсолютною вигодою від лікування [170]. При ХСН з тяжкою нирковою дисфункцією (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) не існує ще ніяких переконливих даних [29].

Тим не менш іАПФ і БРА, рекомендується широкому колу пацієнтів з ХХН [171]. Препарати вважаються ренопротективними за їх вплив на системний артеріальний тиск [172]. Сприятливі гемодинамічні ефекти на ниркову циркуляцію в поєднанні з антипротеїнуричним, протизапальним і антифіброзним ефектом знижують швидкість прогресування ниркової хвороби. Крім того, вони пов'язані з поліпшенням виживаності у хворих із ХХН [173]. Лікування з іАПФ/БРА, ймовірно, корисно для більшості пацієнтів на ХСН з порушенням функції нирок.

Деякі пацієнти не переносять лікування як іАПФ/БРА після зміни фізіологічної регуляції клубочкової гемодинаміки. Існує ризик розвитку гіперкаліємії і погіршення ниркової дисфункції. Слід очікувати початкове підвищення креатиніну в сироватці крові на 20% протягом 2 місяців з моменту початку лікування. Насправді, дані вказують на те, що пацієнти з початковим помірним підвищенням креатиніну можуть відчутти користь від лікування [172]. Велике збільшення креатиніну, або декомпенсація функції нирок під час лікування, може бути наслідком скомпрометованої ниркової перфузії. Як причини слід розглянути стеноз ниркової артерії або низький об'єм циркулюючої крові через зневоднення або інтеркурентні захворювання. Подальше коригування ниркового кровотоку може привести до резистентності до препаратів, що модулюють РААС [172].

Прогностичне значення функції нирок при ХСН дозволяє припустити, що нефропротективні терапевтичні підходи можуть уповільнити прогресування кардіоренальної дисфункції і продовжити життя пацієнтові [174]. Однак такі методи лікування хворих з ХСН поки слабо відпрацьовані [175].

Як відомо, інгібітори АПФ надають нефропротективну дію, збільшуючи нирковий кровообіг за рахунок дилатації артеріол і збільшення серцевого викиду, зменшення реабсорбції натрію нирками, зменшення протеїнурії, надаючи протизапальну, сповільнюючи розвиток фіброзу [176]. У більшості пацієнтів при лікуванні цими препаратами, незважаючи на зниження фільтраційної фракції, ШКФ залишається стабільною завдяки збільшенню ниркового кровотоку [177, 178]. Тривале застосування інгібіторів АПФ за рахунок дилатації виносних артеріол запобігає гіперфільтрації і захищає нирки від її несприятливих наслідків [179]. Для запобігання розвитку гострої дисфункції нирок на тлі лікування інгібіторами АПФ необхідно починати їх застосування з малих доз, давати першу дозу на ніч, скасовувати діуретики в перший день прийому інгібіторів АПФ, уникати одночасного призначення нестероїдних протизапальних препаратів [178]. У більшості великомасштабних контрольованих досліджень щодо застосування інгібіторів АПФ у хворих з ХСН підвищення рівня креатиніну в сироватці крові під їх дією було порівняно з плацебо або лише недостовірно перевищувало їх. Лише в дослідженні SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) було показано, що концентрація креатиніну в сироватці крові достовірно частіше збільшується при призначенні еналаприлу, ніж плацебо (у 10,7% хворих у порівнянні з 7,7%) [177, 180]. Дослідження CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), в якому, в порівнянні з іншими дослідженнями інгібіторів АПФ при ХСН, було включено найбільшу кількість хворих із супутньою хронічною нирковою недостатністю, показало, що смертність серед хворих, які отримували еналаприл, була на 31% нижче, ніж в групі плацебо. Причому сприятливий вплив на виживання був односпрямованим в групах з вихідною концентрацією креатиніну вище і нижче 123 мкмоль / л (медіани) [181]. У 35% хворих, яким призначався еналаприл, рівень креатиніну в крові при першому повторному візиті збільшувався на 30% і вище. Однак у всіх, за винятком кількох пацієнтів,

він повернувся до нормального при наступних вимірах навіть без зниження дози інгібіторів АПФ. Сприятливий вплив на виживаність був однаковим як в групах хворих з істотним (>30%) підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові після початку прийому інгібіторів АПФ, так і без такого [181].

Виділено категорії хворих з ХСН і підвищеним ризиком зниження функції нирок при призначенні інгібіторів АПФ. До них відносяться хворі з поширеним атеросклерозом, реноваскулярною патологією, вихідним порушенням функції нирок, гіпотензією, гіпонатріємією, недавнім зниженням об'єму циркулюючої крові (блювота, діарея), цукровий діабет, які отримують лікування іншими вазодилататорами і діуретиками. Титрація дози у цих хворих повинна проводитися повільно під контролем концентрації креатиніну в сироватці крові [177]. Цікаво, що підвищення рівня креатиніну після призначення інгібіторів АПФ частіше виявляється у хворих, які найбільше потребують їх застосуванні [182]. Скасування інгібіторів АПФ приводила до дуже високої смертності (57% протягом 8,5 місяців) [183]. У зв'язку з цим М. G. Shlipak та співавт. (2004) вважають, що при підвищенні концентрації креатиніну в сироватці необхідно продовжувати прийом інгібіторів АПФ, за винятком тих випадків неухильного наростання дисфункції нирок або розвитку важкої гіперкаліємії [175].

Бета-блокатори. Незважаючи на те, що бета-блокатори нейтральні щодо функції нирок, з випробувань хворих на ХСН систематично виключались хворі з тяжкою нирковою дисфункцією. В дослідженні MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) встановлено вірогідні взаємодії між метопрололом і нирковою функцією; ефект метопрололу був краще у пацієнтів з ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² [184]. Хоча, ніяких певних висновків, не може бути зроблено для хворих на ХСН з тяжкою нирковою дисфункцією, представляється можливим, що бета-блокатори також покращують результат у цих пацієнтів [29].

Хоча найбільш використовувані бета-блокатори (карведілол, бісопролол і метопролол) не залежать від ниркової елімінації, слід враховувати інші аспекти фармакокінетики і динаміки при лікуванні хворих на ХСН. Має сенс починати з низьких доз і повільно титрувати у кардіоренальних пацієнтів, щоб уникнути побічних ефектів і досягнення індивідуальної оптимальної дози [1].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) рекомендуються в якості додаткової терапії до іАПФ або БРА, а також бета-блокаторів у хворих з важкою систолічною СН [2]. АМР розглядались як протипоказані пацієнтам з помірною і важкою нирковою дисфункцією, оскільки вони можуть привести до небезпечних для життя гіперкаліємії і погіршення ниркової функції [185]. Проте, є переконливі докази значної користі лікування АМР у хворих на ХСН з помірною нирковою дисфункцією [186, 187]. Невелике зниження ШКФ може навіть допускатися у пацієнтів з важкою СН, які отримували АМР, так як позитивний ефект може протистояти ефекту погіршення функції нирок [187]. У пацієнтів з важкою нирковою дисфункцією не існує будь-яких переконливих наявних даних. АМР має потенційно нефрон- та кардіопротективний ефект, оскільки альдостерон сприяє запаленню і фіброзу як у серці, так і в нирках [188]. Подальші дослідження необхідні, щоб визначити роль АМР у хворих на ХСН з помірною і важкою нирковою дисфункцією, і обізнаність про потенційні небезпечні несприятливі ефекти повинні мотивувати ретельно моніторувати кожного пацієнта, що лікується АМР.

Розробка фінеренону, нового нестероїдного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів, є важливим кроком в еволюції АМР від калійзберігаючих діуретиків до серцево-судинних засобів, що поліпшують прогноз [26]. Узагальнені дані доклінічних і клінічних досліджень свідчать про те, що фінеренон може забезпечувати еквівалентні органопротекторні ефекти при меншому ризику розвитку електролітних порушень в порівнянні з традиційними АМР. У дослідженнях II фази фінеренон в дозі 5 мг/сут

поліпшував характеристики серцевих біомаркерів з таким же успіхом, як спіронолактон в дозах 25-50 мг, підтвердивши здатність протидіяти процесам ремоделювання шлуночків. В той же час фінеренон в значно меншому ступені, ніж спіронолактон і еплеренон, впливає на функцію нирок і рівень калію в крові [189].

Діуретики. Петльові діуретики забезпечують ефективне симптоматичне лікування у хворих на ХСН і вважаються обов'язковими, незважаючи на те, що вони ніколи не були оцінені в великих рандомізованих клінічних випробуваннях. Сечогінна реакція тісно пов'язана з функцією нирок, а також хворі з нирковою дисфункцією потребують більш високих доз для досягнення адекватного діурезу. Високі дози сечогінних незалежно пов'язані з підвищеним ризиком смертності у пацієнтів з СН [190]. Проте, інші стверджують, що належне розвантаження діуретиками асоціюється з поліпшенням прогнозу [191]. Встановлено, що застосування діуретиків у високих дозах тісно пов'язано з маркерами нейрогормональної активації [192]. Петльові діуретики можуть також вносити розбіжності в результати, що стосується ниркових подій. Ниркове розвантаження може затримати прогресування ХХН, але високі дози діуретиків може активувати нейрогормональні системи, змінювати ниркову перфузію і сприяти прогресуванню ниркової дисфункції [190]. У зв'язку з відсутністю альтернатив, діуретики мають важливе значення в лікуванні СН. Поінформованість про потенційні негативні ефекти сечогінних засобів має важливе значення і слід постійно прагнути до мінімальної ефективної дози. Критична оцінка сечогінних доз може привести до поліпшення ниркової перфузії і вторинної вигоди для пацієнтів резистентних до блокаторів РААС [190].

Інші фармакологічні засоби. Івабрадин, дигоксин і гідралазин/ізосорбіда динітрат рекомендується в окремих випадках пацієнтам з ХСНзнФВ [1, 2]. Жоден з них не був ретельно досліджений у пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією, але значущі взаємодії з нирковою

недостатністю не були знайдені. Таким чином, вони повинні використовуватися з обережністю у хворих на ХСН з нирковою недостатністю.

Останнім часом було виявлено, що LCZ696 перевершує еналаприл в зниженні ризику смерті і госпіталізації пацієнтів з ХСН [193]. Цей принцип лікування викликає інтерес щодо протекції і поліпшення функції нирок у хворих на ХСН [193, 194]. Подальші дослідження у кардіоренальних пацієнтів є виправданими, але цілком імовірно, що LCZ696 стане ключовим компонентом лікування пацієнтів з ХСН і без порушення функції нирок в найближчому майбутньому [195].

ХХН і терапія хворих ХСНзбФВ. Спеціальні плацебо-контрольовані дослідження, присвячені оцінці впливу порушення функції нирок на клінічну ефективність медикаментозної терапії пацієнтів з ХСНзбФВ, не проводилися [196]. Однак аналіз складу пацієнтів, включених у великі проспективні дослідження, дозволяє отримати уявлення про зв'язок ХХН з клінічною ефективністю деяких груп препаратів, які застосовуються для фармакологічної терапії цієї популяції хворих [197].

Антагоністи ренін-ангіотензинової системи. Нещодавно опубліковані дані ретроспективної оцінки результатів дослідження OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure), в якому брали участь 10 570 хворих ХСНзбФВ (ФВ \geq 40%). З них були виділені 4 189 пацієнтів, які вперше протягом майже 2,5 років отримували різні іАПФ, і 1706 осіб, яким не проводилося лікування цими препаратами. На підставі оцінки «схильності» до призначення іАПФ і ряду інших параметрів були складені 1 337 пар хворих ХСНзбФВ (ФВ=55%), з яких 60% мали ШКФ $<$ 60 мл/хв/1,73 м². Проведені розрахунки показали, що тривале призначення іАПФ пацієнтам, більшість з яких має виражену ХХН, пов'язане з незначним зниженням сумарного показника, що включає загальну смертність і госпіталізацію з приводу СН, але не покращує жоден з індивідуальних клінічних результатів [197].

Клінічно виражена дисфункція нирок була характерна також для більшості пацієнтів, включених в ретроспективний аналіз результатів лікування 16 216 хворих ХСНзбФВ (ФВ \geq 40%), з яких 12 543 отримували лікування іАПФ/БРА і 3 673 не приймали ці препарати [198]. З урахуванням «схильності» до застосування іАПФ/БРА та інших показників з цих осіб були сформовані 3 329 пар хворих, в яких оцінювалася виживаність протягом 1-го року після виписки зі стаціонару. Число пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² становило 51% в загальній популяції і 53% в групі парного порівняння. Результати аналізу показали, що призначення іАПФ/БРА супроводжується зниженням однорічної загальної смертності в порівнянні з особами загальної популяції хворих, так і в групі парного порівняння [198].

У дослідженні, що включало 1340 хворих ХСНзбФВ (ФВ \geq 45%), які мали вихідний рівень ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², за допомогою методики порівняльного аналізу пар, складених з урахуванням «схильності» до призначення іАПФ/БРА та інших параметрів, спеціально оцінювалася клінічна ефективність цих препаратів в групах пацієнтів з С3 стадією ХХН [199]. З цією метою було проведено порівняння клінічних результатів в 421 парі хворих, які отримували або не отримували антагоністи РАС протягом більше 8 років спостереження. В результаті встановлено, що хворі ХСНзбФВ, що мають супутню С3 стадію ХХН, значно чутливіші до лікарської терапії іАПФ/БРА, ніж пацієнти з відносно збереженою функцією нирок. Показник загальної смертності у пацієнтів, що приймали антагоністи РАС, виявився значно нижчим, ніж у осіб, які не отримували ці лікарські препарати. Сприятливий вплив іАПФ/БРА на загальну смертність зберігався також при порівнянні результатів у підгрупі хворих з ШКФ<45 мл/хв/1,73 м², але повністю відсутнє у осіб з відносно збереженою функцією [199].

Результати цих клінічних спостережень припускають, що іАПФ/БРА у хворих ХСНзбФВ можуть незначно, але достовірно підвищувати однорічну виживаність і знижувати сумарний показник, що включає

загальну смертність і госпіталізацію з приводу СН, але ці дані поширюються переважно на пацієнтів з С2-С3 стадіями ХХН, включаючи осіб з ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² [197, 198]. Є також підстави вважати, що препарати цього ряду здатні ефективно знижувати загальну смертність в популяції хворих ХСНзбФВ з С3а і С3б стадіями ХХН, однак ці дані потребують підтвердження в проспективних плацебо-контрольованих дослідженнях [199].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Препарати цього ряду послаблюють фібротичне ушкодження серця, судинної системи і нирок при систолічній ХСН і інших захворюваннях, на тлі гіперальдостеронізму [189]. Останнім часом виконані плацебо-контрольовані дослідження, метою яких була оцінка клінічної ефективності спіронолактона у хворих ХСНзбФВ [200, 201].

Одним з них стало дослідження Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure), в якому брали участь 422 амбулаторних хворих з очевидною діастолічною дисфункцією ЛШ і клінічно вираженою ХСНзбФВ (ФВ ≥ 50%). У дослідження не включалися особи з вмістом сироваткового креатиніну > 1,8 мг/дл (159 мкмоль/л), завдяки чому більшість з них мали легке порушення функції нирок із середнім вихідним рівнем ШКФ 79 мл/хв/1,73 м² [200]. Для оцінки клінічної ефективності спіронолактона з'ясувався його вплив на діастолічну функцію ЛШ, максимальну толерантність до фізичного навантаження, клінічну картину, якість життя і госпіталізацію по серцево-судинним та іншим причинам. В результаті виявилось, що терапія цим препаратом протягом 12 місяців не надає в порівнянні з групою плацебо сприятливого впливу ні на один із зазначених параметрів, хоча до кінця спостереження було відзначено достовірне зменшення індексу маси ЛШ і змісту в крові NT-proBNP. До кінця лікування в групі спіронолактона спостерігалось зниження ШКФ в середньому на 5 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою плацебо і помірне збільшення в крові концентрації калію (+0,2 ммоль/л) [200].

У великомасштабне дослідження TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) були включені 3445 пацієнтів із симптоматичною ХХН-ЗбФВ (ФВ \geq 45%) і більш вираженим, ніж у дослідженні Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure), порушенням функції нирок, так як критерієм виключення було вміст креатиніну в сироватці крові $> 2,5$ мг/дл (221 мкмоль/л) [201]. Середні значення ШКФ в групі спіронолактону і групі плацебо склали відповідно 65,5 і 65,3 мл/хв/1,73 м². В якості первинної кінцевої точки, яка оцінювалася після 3 років спостереження, використовувався сумарний показник, що включав смерть від серцево-судинних причин, усунуту зупинку серця і госпіталізацію з приводу ХСН. До кінця спостереження не було виявлено достовірних відмінностей між групами спіронолактону і групою порівняння за сумарною кінцевою точкою і окремих наслідків, що включали загальну смертність, смертність від серцево-судинних причин і зупинку серця. Винятком стала лише госпіталізація з приводу ХСН (ВР 0,83). Призначення хворим спіронолактону було пов'язано зі збільшенням більш ніж в 2 рази випадків виявлення гіперкаліємії (18,7% проти 9,1%) і зниженням ризику розвитку гіпокаліємії [201].

Таким чином, за даними, отриманими в дослідженні TOPCAT, включення спіронолактону в терапію хворих ХСНЗбФВ з відносно збереженою і помірно порушеною функцією нирок, не покращує їхню здатність до виживання і не надає сприятливого впливу на клінічні наслідки, за винятком госпіталізації з приводу ХСН. Не виключено, що низька клінічна ефективність цього препарату у пацієнтів з ХСНЗбФВ пов'язана з особливостями їх нейрогормонального статусу, характеризується відсутністю у більшості з них вираженого гіперальдостеронізму [42].

Статини. Широке застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), що ґрунтується на переконливих доказах їхньої ефективності

щодо зменшення ризику серцево-судинних ускладнень та зниження смертності у разі ішемічної хвороби серця (ІХС), не поширюється на хворих із ХСН [202]. ХСН будь-якої етіології не розглядається в рекомендаціях із гіполіпідемічної терапії, у той час як формально на хворих з ішемічною ХСН мають розповсюджуватися положення про цільові для хворих на ІХС рівні проатерогенних ліпідів [202]. Чинні європейські рекомендації з ХСН, не заперечуючи доведений позитивний вплив статинів при інших кардіоваскулярних хворобах, не знаходять обґрунтувань для ініціації статинотерапії у хворих на ХСН [1]. Дослідження CORONA (Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure) включало понад 5 тис. літніх (віком понад 60 років) пацієнтів із систолічною ХСН II-IV ФК, які були рандомізовані до отримання 10 мг розувастатину чи плацебо [203]. Не зважаючи на істотне зниження ХС ліпопротеїдів низької щільності (різниця між групами 45%) та високочутливого С-реактивного протеїну (міжгрупова різниця 37,1%), розувастатин не вплинув ані на первинну кінцеву точку (ВР 0,92), ані на загальну смертність пацієнтів (ВР 0,95). Не було також виявлено достовірної різниці за коронарними подіями чи смертю від будь-якої причини. З іншого боку, у групі розувастатину було статистично значуще менше госпіталізацій із приводу серцево-судинних захворювань, що є вкрай важливим фактором як з точки зору впливу на якість життя хворих, так і в аспекті економічних витрат на лікування когорти пацієнтів із ХСН. Не менш важливо, що навіть у популяції хворих на важку ХСН розувастатин не продемонстрував підвищення кількості ані м'язових, ані інших негативних явищ порівняно з плацебо [203]. Можливим поясненням отриманих даних може бути точка зору про те, що у такої категорії хворих, яка була досліджена в CORONA (похилий вік, високі ФК та різко знижена ФВ ЛШ), атеросклероз чи ураження міокарда могли бути настільки вираженими, що вплинути на них за допомогою терапії статинами, принаймні протягом зазначених термінів (медіана спостереження 32 міс), було просто неможливо [30].

Останні дослідження показують, що статини перешкоджають розвитку хронічної ниркової недостатності незалежно від їх гіполіпідемічної дії [204, 205]. Показано, що різні статини пригнічують перехід проксимальних тубулярних епітеліальних клітин в мезенхімальні, зберігаючи експресію таких маркерів епітеліальних клітин, як E-кадерін і цитокератин-19, і знижуючи експресію FnEDA, маркера міофібробластного фенотипу [204]. Лікування статинами також було вивчено на моделі гіпертензивної нефропатії (при сольовому навантаженні). При цьому у тварин розвинулися артеріальна гіпертензія, протеїнурія, інфільтрація запальними клітинами, відбулося зниження числа подоцитів і з'явився виражений фіброз. Ці зміни супроводжувалися дисбалансом в плазминоген-плазміновій і металопротіназній системах. Тривала терапія гідрофільним розувастатином надавала нефропротективний ефект, попереджала зміни активності плазміну і металопротеїназного матриксу (ММР), незалежно від артеріального тиску [205].

Таким чином, аналіз літератури свідчить, що дослідження ранніх інформативних діагностичних та прогностичних критеріїв у хворих на ХСН з дисфункцією нирок, розвиток якої впливає на перебіг захворювання, складає основу нової діагностичної та терапевтичної стратегії, є актуальною проблемою, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених

Робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – д.мед.н., професор В. Д. Сиволап): у відділеннях ішемічної хвороби серця, аритмій та серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради у 2012 – 2016 рр.

До відкритого, проспективного, когортного дослідження у паралельних групах включено 383 пацієнта на ХСН ішемічного генезу у віці від 44 до 79 років, медіана віку – 59 [53; 66] року, чоловіки – 81,9% (314 осіб), жінки – 18,1% (69 осіб), які дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення:

- наявність суб'єктивних симптомів і об'єктивних ознак ХСН (II-IV ФК по NYHA), об'єктивні докази наявності дисфункції міокарда лівого шлуночка та/або збільшення рівня NT-proBNP (згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, 2012 р.) у пацієнтів старше 18 років;
- верифікований ішемічний генез ХСН (анамнестичні дані про перенесений інфаркт міокарда та (або) наявність клінічних симптомів стабільної стенокардії/або ознак ішемії за результатами навантажувальних тестів та/або добового моніторингу ЕКГ, атеросклероз коронарних судин за даним КАГ або МСКТ, перкутанне коронарне втручання, АКШ, позитивний стрес-тест);
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- гострий коронарний синдром;

- гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 місяців;
- гострі інфекційні захворювання;
- декомпенсований цукровий діабет;
- паренхіматозні захворювання нирок;
- вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів;
- сечокам'яна хвороба;
- гострий і хронічний пієлонефрит;
- гострий і хронічний гломерулонефрит;
- ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв/1,73м²);
- цироз печінки;
- онкогематологічні захворювання;
- психічні захворювання;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Кінцеві точки дослідження:

- раптова серцева смерть;
- атеротромботичні події (інфаркт міокарду; інсульт);
- госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

Аналіз обставин і причин декомпенсації ХСН, повторного ІМ, летальних випадків проводили згідно даних, отриманих при контакті з хворими, його родичами; амбулаторної карти, виписок зі стаціонару, патолого-анатомічного заключення.

Загалом у дослідження включено 383 хворих на ХСН ішемічного генезу у віці від 44 до 79 років, медіана віку – 59 [53; 66] року, 314 (81,9%) чоловіків і 69 (18,1%) жінок. 78 хворих мали помірну ДН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²), медіана віку 65 [59; 71] року, 39 (50%) чоловіків і 39 (50%) жінок; у 238 хворих встановлена легка ДН (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м²), 212 (89,1%) чоловіків і 26 (10,9%) жінок, медіана віку 58 [53; 65] років; у 65 осіб

збережена функція нирок (ШКФ $>$ 90 мл/хв/1,73м²), 63 (96,9%) чоловіків і 2 (3,1%) жінки, медіана віку 54 [49;62] років.

Відповідно до мети та задач дослідження хворі на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок були розподілені на групи:

1 група– 140 хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ) 114 (81,4 %) чоловіків і 26 (28,6% жінок), медіана віку 60 [54;68] років;

В залежності від ШКФ хворі розподілені на підгрупи: 37 (26,4%) пацієнтів з помірною нирковою дисфункцією (ШКФ $<$ 60 мл/хв/1,73 м²), 91 (65%) з легкою дисфункцією нирок (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 12 (8,6%) з нормальною функцією нирок \geq 90 мл/хв/1,73 м²).

2 група– 243 хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) 200 (82,3 %) чоловіків і 43 (17,7%) жінки, медіана віку 58 [52;65] років. В залежності від ШКФ розподілені на підгрупи: 41 (16,9%) пацієнтів з помірною нирковою дисфункцією (ШКФ $<$ 60 мл/хв/1,73 м²), 149 (61,3%) з легкою дисфункцією нирок (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 53 (21,8%) зі збереженою функцією нирок \geq 90 мл/хв/1,73 м²).

Контрольну групу склали 24 практично здорових осіб без ознак ішемічної хвороби серця та ниркової дисфункції, що були зіставні за віком і статтю з хворими на ХСН.

Дизайн роботи (рис. 2.1) погоджено з локальним етичним комітетом (протокол №6 від 20.09.2012) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

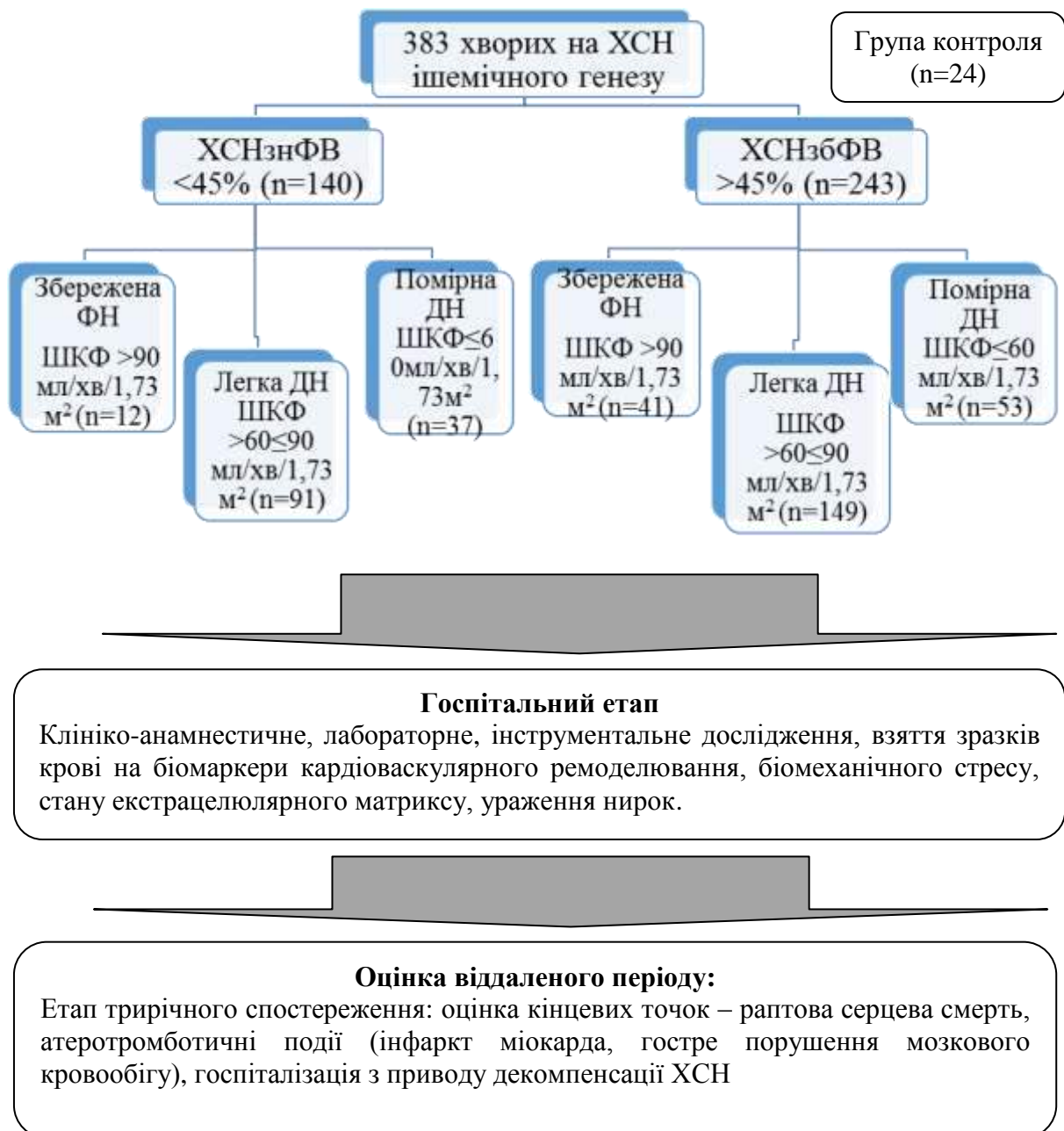


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Відповідно до мети та задач дослідження робота мала такі напрями:

- перший напрям передбачав дослідження особливостей клінічного перебігу, толерантності до фізичного навантаження, добового профілю артеріального тиску, структурно-функціональних особливостей серця у хворих на ХСН ішемічного генезу впродовж госпітального періоду;
- другий – вивчення біологічних маркерів ниркової функції, екстрацелюлярного матриксу, кардіоваскулярного ремоделювання,

біомеханічного стресу, ураження нирок та встановлення їх взаємозв'язку з клінічними, структурно-функціональними змінами серцево-судинної системи у хворих на ХСН ішемічного генезу, виявлення залежних і незалежних предикторів несприятливих серцево-судинних подій;

– третій – провести порівняльну характеристику програмам лікування, дослідити їх ефективність щодо зменшення ризику настання кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу з нирковою дисфункцією.

Основні анамнестичні показники та фактори серцево-судинного ризику хворих на ХСН ішемічного генезу представлені на рисунку 2.2.

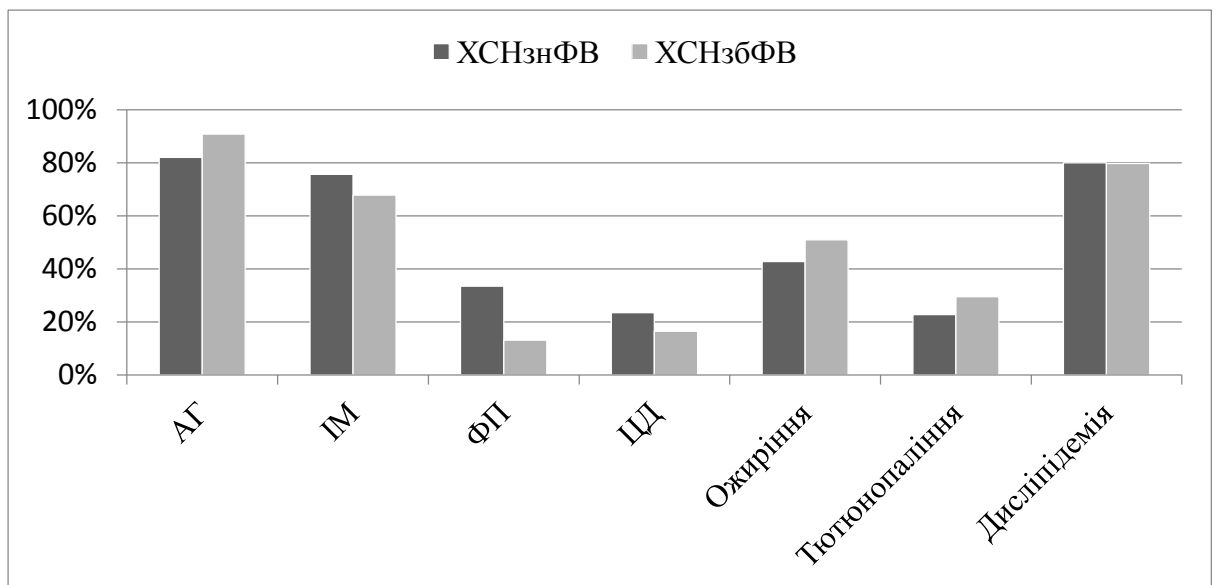


Рис. 2.2. Частота ФР у обстежених пацієнтів, (%).

Середній вік хворих на ХСНзнФВ та ХСНзбФВ склав 60,6 і 58,7 років, відповідно ($p > 0,05$). Переважна більшість учасників дослідження (рис. 2.3) – чоловіки (81,4% і 82,3%; відповідно, $p > 0,05$). Група хворих на ХСНзнФВ в порівнянні з групою ХСНзбФВ мала статистично незначуще більше пацієнтів із зазначенням в анамнезі ІМ (75,7% проти 67,9%, $p > 0,05$), ФП (33,6% проти 13,2%, $p < 0,001$), ЦД (23,6% проти 16,5%, $p > 0,05$) і менше відсоток із АГ (82,1% проти 90,9%, $p < 0,01$), ожирінням (42,8% проти 51,0%,

$p > 0,05$) та активних курців (22,8% проти 29,6%, $p > 0,05$). Інвазивні коронарні втручання (КАГ/ЧКВ/АКШ) в анамнезі у 33 (23,6%) і 77 (31,7%) хворих, відповідно ($p > 0,05$).

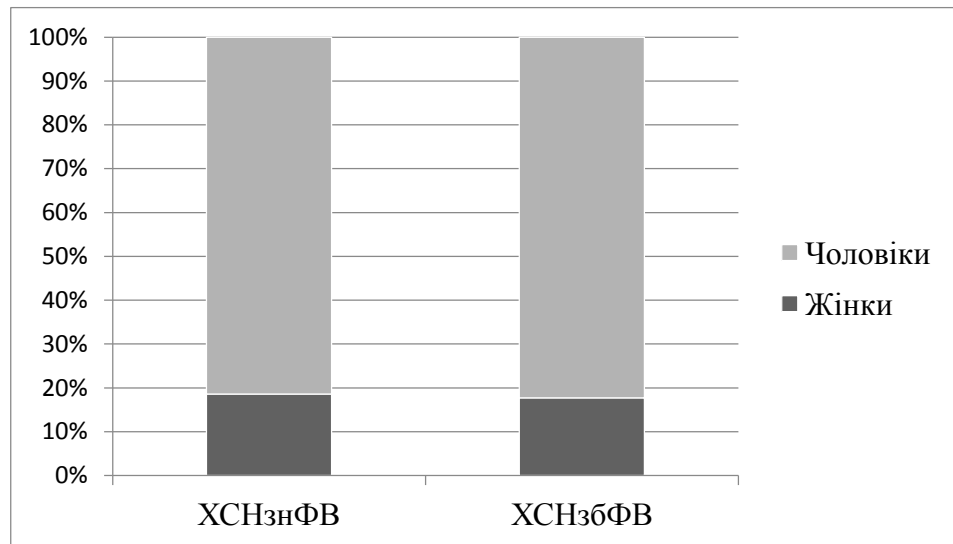


Рис. 2.3. Гендерний склад обстежених пацієнтів, (%).

Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих наведена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу, $M \pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	XCH _{3n} ФВ	XCH _{3b} ФВ	p
	(n=140)	(n=243)	
1	2	3	4
Шкала Борга, бали, Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]	6 [5;8]	4 [3;5]	<0,001
ШОКС, бали, Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]	6 [5;7]	5 [4;6]	<0,001
ФК ХСН по NYHA	2,92±0,56	2,54±0,57	<0,001
ФК ХСН III–IV, n (%)	113 (80,7)	131 (53,9)	<0,001
II ФК ХСН, n (%)	27 (19,3)	112 (46,1)	<0,001
III ФК ХСН, n (%)	98 (70,0)	126 (51,8)	<0,001

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4
IV ФК ХСН, n (%)	15 (10,7)	5 (2,1)	<0,01
СН I ст., n (%)	37 (26,4)	182 (74,9)	<0,001
СН ІА ст., n (%)	51 (36,4)	54 (22,2)	<0,01
СН ІБ ст., n (%)	52 (37,2)	7 (2,9)	<0,001
САТ, мм рт.ст.	129,7±21,2	137,7±19,5	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	82,4±12,5	84,9±11,1	<0,05
ЧСС, уд/хв.	86,5±17,4	73,9±12,8	<0,001
ІМТ, кг/м ²	29,8±5,6	30,3±5,4	>0,05
ФВ, %	34,7±7,2	59,2±8,4	<0,001

Пацієнти на ХСНзнФВ мали більш високий бал задишки за шкалою Борга ($p<0,001$) та ступінь важкості СН за модифікованою шкалою ШОКС ($p<0,001$). Середній ФК ХСН для групи зниженої ФВ склав $2,92\pm0,56$, для групи зі збереженою ФВ $2,54\pm0,57$ ($p<0,001$).

Розподіл хворих за ФК представлений на рис. 2.4.

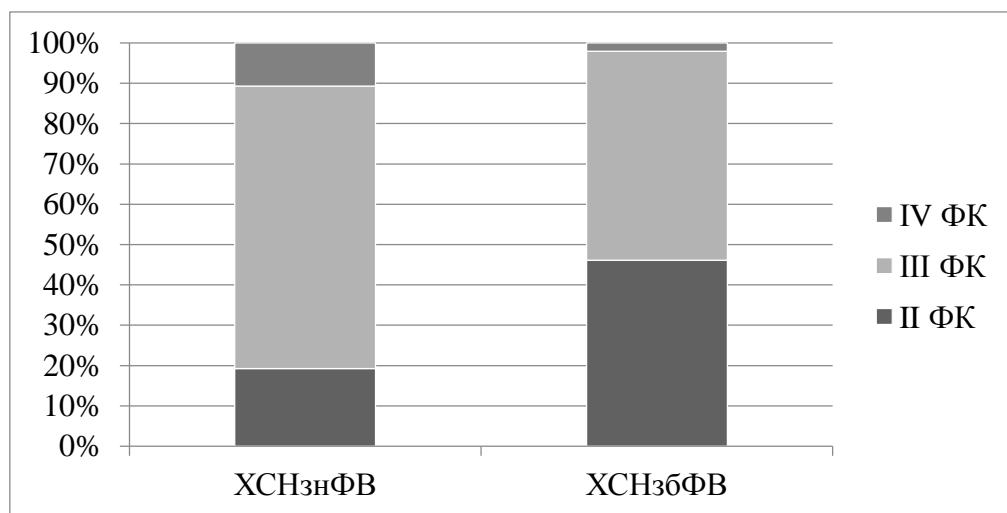


Рис. 2.4. Розподіл пацієнтів за ФК ХСН, (%).

Переважає більшість пацієнтів ХСНзнФВ мали третій ФК (70%), в той час, як при ХСНзбФВ другий та третій ФК розподілились майже

порівню (46,1% і 51,8%, відповідно). За класифікацією Стражеско М. Д., Василенко В. Х. в першій групі пропорційно представлені І, ІА та ІБ стадії (26,4%, 36,4%, 37,2% відповідно), а в другій групі 74,9% пацієнтів відносяться до І стадії.

У хворих на ХСНзФВ встановлені більш низькі вихідні рівні САТ ($p < 0,001$), ДАТ ($p < 0,05$) та вище ЧСС ($p < 0,001$). Фракція викиду ЛШ склала $34,7 \pm 7,2\%$ і $59,2 \pm 8,4\%$ для першої і другої груп, відповідно ($p < 0,001$).

Дані біохімічного дослідження крові у хворих на ХСН ішемічного генезу представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Біохімічні показники у пацієнтів, що були залучені в дослідження,
($M \pm SD$)**

Показник, одиниці виміру	ХСНзФВ	ХСНзбФВ	p
	(n=140)	(n=243)	
1	2	3	4
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,61 \pm 0,49$	$4,54 \pm 0,45$	$>0,05$
Гемоглобін, г/л	$145,5 \pm 16,6$	$144,1 \pm 15,5$	$>0,05$
Лейкоцити, $10^9/л$	$6,07 \pm 1,67$	$6,06 \pm 1,94$	$>0,05$
ШОЕ, мм/год	7 [4; 12]	6 [4; 12]	$>0,05$
Білірубін, ммоль/л	$17,8 \pm 7,1$	$14,5 \pm 4,1$	$<0,001$
АсАТ, ммоль/л	$0,36 \pm 0,21$	$0,33 \pm 0,16$	$>0,05$
АлАТ, ммоль/л	$0,51 \pm 0,37$	$0,44 \pm 0,25$	$<0,01$
ШКФ, мл/хв/ $1,73 м^2$	$70,3 \pm 15,5$	$78,1 \pm 18,1$	$<0,001$
Креатинін, ммоль/л	$99,1 \pm 19,8$	$91,4 \pm 17,3$	$<0,001$
Натрій, ммоль/л	$138,54 \pm 2,73$	$138,14 \pm 2,82$	$>0,05$
Калій, ммоль/л	$4,57 \pm 0,37$	$4,54 \pm 0,41$	$>0,05$

Продовж. табл. 2.2

1	2	3	4
Сечовина, ммоль/л	6,9 [6,0; 8,4]	6,0 [5,3; 7,2]	>0,05
Глюкоза крові, ммоль/л	5,71±2,00	5,52±1,84	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	4,61±1,36	5,06±1,41	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,30±0,69	1,69±1,05	<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,59±0,31	0,78±0,48	<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	3,00±1,15	3,15±1,24	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,07±0,36	1,10±0,29	>0,05
Сечова кислота, ммоль/л	0,27 [0,22;0,30]	0,21 [0,18;0,30]	>0,05
Фібриноген, г/л	3,14±0,58	3,02±0,54	<0,05

У пацієнтів з ХСНзнФВ в порівнянні з групою ХСНзбФВ встановлено більш висока концентрація фібриногену ($p < 0,05$), загального білірубину ($p < 0,001$), АлАТ ($p < 0,01$), ЗХ ($p < 0,01$), ТГ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$). Хворі на ХСНзнФВ мали більш виражені функціональні порушення нирок, що підтверджується достовірно вищим рівнем креатиніну ($p < 0,001$), нижчою розрахунковою ШКФ ($p < 0,001$). Інші біохімічні показники між собою суттєво не відрізнялись.

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю» [206], рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012, 2016) та Асоціації кардіологів України (2012, 2016) з використанням інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину, бета-адреноблокаторів, діуретиків, антикоагулянтів, антиагрегантів, гіполіпідемічних засобів, нітратів, триметазидину за потреби. Дані про частоту призначення основних груп

препаратів у хворих на ХСН ішемічного генезу на момент включення в дослідження наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Фармакологічне лікування хворих на ХСН ішемічного генезу на момент включення в дослідження, n (%)

Терапія	ХСНзнФВ (n=140)	ХСНзбФВ (n=243)	p
ІАПФ/БРА	115/11 (90)	214/25 (98,3)	<0,001
Бета-блокатори	132 (94,3)	222 (91,3)	>0,05
Діуретики	123 (87,8)	130 (53,5)	<0,001
АМР	105 (75)	40 (16,5)	<0,001
Антиагреганти	99 (70,7)	229 (94,2)	<0,001
Антикоагулянти	43 (30,7)	12 (4,9)	<0,001
Статини	118 (84,3)	233 (95,9)	<0,001
Антагоністи кальція	20 (14,3)	64 (26,3)	<0,01
Триметазидин	23 (16,4)	75 (30,9)	<0,001
Дигоксин	26 (18,6)	8 (3,3)	<0,001
Аміодарон	26 (18,6)	29 (11,9)	>0,05
Нітрати	23 (16,4)	56 (23,0)	>0,05
Івабрадин	21 (15)	18 (7,4)	<0,01

Лікування в групі хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ.

Залежно від отриманого антиагрегантного препарату, хворих розподілили на підгрупи:

- 21 хворий отримував подвійну антиагрегантну терапію аспірином («Аспірин Кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу, та клопідогрелем («Плавікс», виробник Sanofi, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу;

- 73 пацієнт отримував аспірин («Аспірин Кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу;

- 5 хворих, яких лікували за допомогою клопідогрелю («Плавікс», виробник Sanofi, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу.

- 41 хворий не отримував жодного антиагреганта через різні причини (високий ризик кровотеч, наявність протипоказань).

Залежно від отриманого гіполіпідемічного препарату, хворих розподілили на підгрупи:

- 118 пацієнтів, які приймали статини;

- 22 хворих, які через різні причини не приймали статини.

В залежності від режиму дозування статинів, хворі на ХСН ішемічного генезу розподілені на підгрупи:

- 23 осіб – низькодозовий режим за допомогою аторвастатину («Торвакард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу або розувастатину («Розукард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 10 мг/добу;

- 95 осіб – середньодозовий режим із застосуванням аторвастатину («Торвакард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 40 мг/добу або розувастатину («Розукард», ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу;

Залежно від отриманого блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, хворих розподілили на підгрупи:

- 115 хворих, які отримали інгібітор АПФ раміприл («Тритаце», виробник Sanofi, Франція) у середній добовій дозі $3,53 \pm 2,03$ мг per os;

- 11 пацієнтів, які приймали блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан («Лоріста», виробник KRKA, Словенія) у середній добовій дозі $54,2 \pm 24,5$ мг per os;

- 14 хворих, які через різні причини не приймали блокатор РААС.

Залежно від отриманого блокатора мінералокортикоїдних рецепторів, хворих розподілили на підгрупи:

- 105 хворих, які приймали блокатор рецепторів альдостерону спіронолактон («Верошпірон», виробник Richter Gedeon Ltd, Угорщина) у середній добовій дозі $41,2 \pm 20,6$ мг per os

- 35 пацієнтів, які не отримували блокатори мінералокортикоїдних рецепторів;

- 22 хворих, які лікувались петльовим діуретиком торасемідом («Трифас», Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина) у середній добовій дозі $18,46 \pm 21,7$ мг per os.

- 58 хворих, які лікувались петльовим діуретиком фуросемідом («Фуросемід», ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) у середній добовій дозі $52,86 \pm 26,4$ мг per os.

Залежно від кількості діуретиків, хворих розподілили на підгрупи:

- 27 хворих отримали потрійну комбінацію (петлевий, тіазидний та калійзберігаючий діуретик);

- 40 хворих отримали подвійну комбінацію (петлевий та тіазидний/калійзберігаючий діуретик).

Залежно від отриманого бета-адреноблокатора, хворих розподілили на підгрупи:

- 132 хворих, які отримували селективний блокатор бета-адренорецепторів бісопролол («Бісопрол», виробник ВАТ «Фармак», Україна) у середній добовій дозі $5,45 \pm 2,99$ мг per os;

- 8 хворих, які не отримали бета-адреноблокатор через наявність абсолютних протипоказань.

Залежно від отриманого триметазидину, хворих розподілили на підгрупи:

- 23 хворих, які отримували триметазидин («Предуктал MR», виробник Servie, Франція) 35 мг внутрішньо 2 рази на добу;

- 117 хворих, які не отримали триметазидин через різні причини.

Залежно від отриманого антиангінального засобу, хворих розподілили на підгрупи:

- 23 хворих, які отримували ізосорбїду динїтрат («Кардикет», виробник Schwarz Pharma AG, Німеччина) у середній добовій дозі $28,3 \pm 10,4$ мг per os;

- 117 хворих, які не отримали ізосорбїду динїтрат через різні причини.

Окрім того, 43 хворим призначено антикоагулянти, 26 – дигоксин, 26 – амїодарон, 21 – івабрадин.

Лїкування в групі хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ.

Залежно від отриманого антиагрегантного препарату, хворих розподїлили на підгрупи:

- 75 хворих, які отримали подвійну антиагрегантну терапію аспїрином («Аспїрин Кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу, та клопїдогрелем («Плавїкс», виробник Sanofi, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу;

- 136 пацієнтів, які отримували аспїрин («Аспїрин Кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу;

- 18 хворих, яких лікували за допомогою клопїдогрелю («Плавїкс», виробник Sanofi, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу.

- 14 хворих не отримували жодного антиагреганта через різні причини.

Залежно від отриманого гіполїпідемічного препарату, хворих розподїлили на підгрупи:

- 233 пацієнта, які приймали статини;

- 10 хворих, які через різні причини не приймали статини.

В залежності від режиму дозування статинів, хворі на ХСН ішемічного генезу розподїлені на підгрупи:

- 180 осіб – низькодозовий режим за допомогою аторвастатину («Торвакард», виробник ТОВ Зентїва, Чеська Республіка) 20 мг/добу або розувастатину («Розукард», виробник ТОВ Зентїва, Чеська Республіка) 10 мг/добу;

- 23 осіб – середньодозовий режим із застосуванням аторвастатину («Торвакард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 40 мг/добу або розувастатину («Розукард», ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу;

Залежно від отриманого блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, хворих розподілили на підгрупи:

- 214 хворих, які отримали інгібітор АПФ раміприл («Тритаце», виробник Sanofi, Франція) у середній добовій дозі $3,82 \pm 2,07$ мг per os;

- 25 пацієнтів, які приймали блокатор рецепторів ангіотензину II лосартан («Лоріста», виробник KRKA, Словенія) у середній добовій дозі $57,8 \pm 30,3$ мг per os;

- 4 хворих, які через різні причини не приймали блокатор РААС.

Залежно від отриманого блокатора мінералокортикоїдних рецепторів, хворих розподілили на підгрупи:

- 40 хворих, які приймали неселективний блокатор рецепторів альдостерону спіронолактон («Верошпірон», виробник Richter Gedeon Ltd, Угорщина) у середній добовій дозі $27,5 \pm 12,4$ мг per os;

- 203 пацієнта, які не отримували блокатори мінералокортикоїдних рецепторів;

- 15 хворих, які лікувались петльовим діуретиком торасемідом («Трифас», Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина) у середній добовій дозі $8,7 \pm 2,28$ мг per os.

- 14 хворих, які лікувались петльовим діуретиком фуросемідом («Фуросемід», ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) у середній добовій дозі $40,28 \pm 30,9$ мг per os.

Залежно від кількості діуретиків, хворих розподілили на підгрупи:

- 8 хворих отримали потрійну комбінацію (петлевий, тіазидний та калійзберігаючий діуретик);

- 19 хворих отримали подвійну комбінацію (петлевий та тіазидний/калійзберігаючий діуретик).

Залежно від отриманого бета-адреноблокатора, хворих розподілили на підгрупи:

- 223 хворих, які отримували селективний блокатор бета-адренорецепторів бісопролол («Бісопрол», виробник ВАТ «Фармак», Україна) у середній добовій дозі $5,45 \pm 2,99$ мг per os;

- 20 хворих, які не отримували бета-адреноблокатор через наявність абсолютних протипоказань.

Залежно від отриманого триметазидину, хворих розподілили на підгрупи:

- 75 хворих, які отримували триметазидин («Предуктал MR», виробник Servie, Франція) 35 мг внутрішньо 2 рази на добу;

- 168 хворих, які не отримували триметазидин через різні причини.

Залежно від отриманого антиангінального засобу, хворих розподілили на підгрупи:

- 56 хворих, які отримували ізосорбїду динїтрат («Кардикет», виробник Schwarz Pharma AG, Німеччина) у середній добовій дозі $33,45 \pm 11,5$ мг per os;

- 187 хворих, які не отримали ізосорбїду динїтрат через різні причини.

Після виписки зі стаціонару за хворими здійснювався амбулаторний нагляд. Через місяць, півроку, рік при телефонному контакті оцінювалося самопочуття хворого, кількість, частота несприятливих серцево-судинних подій (повторні госпіталізації з приводу ХСН, інфаркт міокарда, інсульт). Через 36 місяців під час телефонного контакту проводились дослідження виживаності пацієнтів та розвитку несприятливих серцево-судинних подій. При досягненні кінцевої точки дослідження хворі виключалися зі спостереження.

При викладі матеріалів, методів і результатів дослідження, та їх аналізу використана загальноприйнята термінологія, затверджена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я і профільних кардіологічних організацій.

2.2. Методи дослідження

Загальноклінічні обстеження. В основу вибору методів дослідження були покладені рекомендації Європейського Товариства Кардіологів, Американської Асоціації Серця й Американського Коледжу Кардіології по веденню пацієнтів на хронічну серцеву недостатність [1, 2].

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами [207].

Хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження, що включало загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, ехокардіографію, рентгенологічне дослідження грудної клітки. При необхідності - додаткові обстеження.

Всім обстежуваним проводили антропометричні вимірювання, в ході яких визначали зріст з точністю до 0,5 см, масу тіла з точністю до 0,1 кг. Ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) або індекс Кетле. Розраховували як відношення ваги тіла в кілограмах до квадрату зросту в метрах. Ожиріння діагностували при показнику ІМТ більше 30 кг/м².

Тест з 6-хвилинною ходою проводили для оцінки толерантності до фізичного навантаження. Під час проведення проби оцінювали пройдену дистанцію за 6 хвилин, рівень задишки за шкалою Борга та ФК ХСН. Проба проводилась в прямому коридорі, розміченому кожні 2 метри. Досліджуваному пропонувалося самостійно обрати комфортний темп ходи і дійти до кінця коридору і назад до місця старту, таким чином продовжуючи ходу протягом 6 хвилин. Пацієнтам дозволялося сповільнювати темп та перепочивати, поновлюючи ходу одразу ж після покращення самопочуття. Пацієнти, здатні за 6 хвилин подолати дистанцію від 426 до 550 м, відповідали I ФК ХСН, від 300 м до 425 м – II ФК ХСН, від 150 до 300 м –

III ФК ХСН, 150 м і менше – IV ФК ХСН.

Для виявлення клінічних особливостей проводилась оцінка пацієнтів за шкалою оцінки клінічного стану (ШОКС) і визначався функціональний клас (ФК) хронічної серцевої недостатності за класифікацією NYHA [208]. За наявності 3 або менше балів за ШОКС визначали I ФК, 4–6 балів – II ФК, 7–9 балів – III ФК, більше 9 балів – IV ФК ХСН.

Лабораторні дослідження. На базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) здійснювали визначення рівня N-кінцевого фрагменту натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), альдостерону, цистатину С (ЦисС), стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2), галектину-3, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (ТІМП-1), С-термінального проколагену пропептиду I типу (PICP), нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL), альдостерону у сироватці крові. Всі реактиви використовувались згідно з інструкцією для проведення аналізу, яка надавалась до набору.

На базі біохімічної лабораторії КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР досліджувалась загальний аналіз крові, електроліти, креатинін, ліпідограма, коагулограма, печінкові ферменти, рівень альбумінурії.

На базі відділень променевої діагностики та електрофізіологічних досліджень КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» ЗОР проводили клініко-інструментальне обстеження хворих: еходоплеркардіоскопію, навантажувальні тести (тредміл).

Дослідження крові. Взяття зразків крові проводили з кубітальної вени під час вступу хворого у стаціонар. Після 10 хвилинної інкубації при кімнатній температурі зразки крові центрифугували при 2500 об/хв, протягом 10 хвилин. Надалі одержану сироватку заморожували і зберігали при -70°C до проведення дослідження. Дозволялось одноразове

розморожування безпосередньо перед дослідженням.

Для визначення концентрації N-кінцевого фрагменту натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) використовували набір реактивів ELISA Kit for Human NT-proBNP фірми «BIOMEDICA Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словаччина).

Для визначення концентрації альдостерону використовували набір реактивів Kit for Human Aldosterone ELISA фірми «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Лондон, Канада).

Для визначення концентрації стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2) використовували набір реактивів Kit for Human ST2/IL-33 R Quantikine ELISA фірми «R&D Systems» (Міннеаполіс, США).

Для визначення концентрації галектину-3 (Гал-3) використовували набір реактивів Kit for Human Galectin-3 Platinum ELISA фірми «Bender MedSystems» (Відень, Австрія).

Для визначення концентрації цистатину С (ЦисС) використовували набір реактивів Kit for Human Cystatin C ELISA фірми «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка).

Для визначення концентрації матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) використовували набір реактивів Kit for Human MMP-9 Platinum ELISA (ММП-9) фірми «Bender MedSystems» (Відень, Австрія).

Для визначення концентрації тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (ТІМП-1) використовували набір реактивів Kit for Human TIMP-1 Platinum ELISA (TIMP-1) фірми «Bender MedSystems» (Відень, Австрія).

Для визначення концентрації С-термінального проколагену пропептиду І типу (PICP) використовували набір реактивів ELISA Kit for Human Procollagen I C-Terminal Propeptide (PICP) фірми «Uscn Life Science Inc.» (Ухань, Китайська Народна Республіка).

Для визначення концентрації нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) використовували набір реактивів ELISA

Kit for Human Lipocalin-2/NGAL фірми «BioVendor» («BioVendor» (Брно, Чеська Республіка).

Ліпідний обмін. Рівень загального холестерину, ТГ, холестерину ЛПВЩ визначали ферментним методом на фотометрі BTS-330 (компанії «BioSystem», Іспанія) за допомогою наборів компанії «BioSystem», а рівень холестерину ЛПНЩ розраховували по формулі Friedewald (1972): $XС\ ЛПНЩ = 3X - (XС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$.

Вивчення порушеної функції нирок та/або мікроальбумінурії. Вивчення функціонального стану нирок включало визначення концентрації креатиніну в сироватці крові, швидкості клубочкової фільтрації, оцінку добової екскреції альбуміна з сечею.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) - розраховували за модифікованою формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, 1999):

$$\text{ШКФ MDRD (мл/хв/1,73м}^2\text{)} = (186 \times (\text{креатинін крові})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203}) \times 0,742 \text{ (для жінок)} \quad (2.1)$$

За клінічно значущі прояви ниркової недостатності брали зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м². Діагноз ХХН, її стадія встановлювалася, виходячи зі значень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) відповідно до класифікації, затвердженої IV Національним з'їздом нефрологів України в 2013 році.

Кількісне визначення вмісту альбуміну в сечі проводили методом імуноферментного аналізу. Для дослідження використовували свіжу, добре перемішану, проте без центригування, ранкову сечу без консервантів, зібрану в чистий посуд без слідів детергентів і дезинфікуючих засобів (використовували одноразовий посуд). Екскрецію альбуміну до 30 мг/добу брали за нормаальбумінурією; від 30 до 300 мг/добу вважали мікроальбумінурією (МАУ); більше 300 мг/добу - протеїнурією.

Визначення і критерії діагнозу хронічна хвороба нирок. Діагноз ХХН встановлювався, якщо ознаки пошкодження нирок і/або зниження ШКФ у пацієнта зберігалися не менше 3 місяців. Класифікація ХХН, згідно з останніми міжнародними рекомендаціям [209], проводилася за рівнем ШКФ, оскільки дані про альбумінурію не у всіх пацієнтів були доступні.

Еходоплеркардіографія. Гемодинамічні, структурно-геометричні та функціональні характеристики серця та магістральних судин у стані спокою реєстрували за допомогою ехокардіографії та доплерографії на апараті VIVID 3 PRO EXPERT фірми General Electric (США) використовуючи датчик з фазованою решіткою 1,7 - 5 МГц, за загальноприйтою методикою, відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [210]. Реєстрацію зображення здійснювали в М- та В-режимах із парастернальної та апікальної позиції зі швидкістю 50 см/с і в доплер-режимі зі швидкістю 100 см/с. Вимірювання здійснювалося в 3 послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних. В положенні хворого на лівому боці визначали параметри систолічної та діастолічної функції. Для статистичних розрахунків використовували параметри, які були отримані при дослідженні пацієнтів в госпітальний період та через 12 тижнів лікування. При дослідженні в секторальному режимі особлива увага приділялася отриманню взаємно перпендикулярних 2- і 4-камерних верхівкових позицій для визначення показників методом дисків. Окреслення ендокардіальної межі проводилося в технічно найкращому серцевому циклі при видимому ендокардіальному контурі не менше 80%. Вибір найбільш точного методу визначення показників ґрунтувався на наступних фактах. Відомо, що при порівнянні різних методів двовимірного ЕХОКГ із контрастною вентрикулографією та/чи радіонуклідною вентрикулографією відзначається краща кореляція ФВ ЛШ у двовимірній ЕХОКГ за методом Simpson [211].

Для оцінки структурно-геометричних параметрів міокарда лівого

шлуночка та визначення характеру його ремоделювання аналізували наступні параметри:

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) обчислювалась за формулою ASE (Американської Асоціації Ехокардіографістів):

$$\text{ММЛШ (ASE)} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6, \quad (2.2)$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; ТЗС – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу.

Оскільки ММЛШ значною мірою залежить від маси тіла, росту та статі, для адекватної оцінки наявності ГЛШ та її ступеня нами використана індексована величина ММЛШ:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} : S, \quad (2.3)$$

де ІММЛШ ($\text{г}/\text{м}^2$) – індекс маси міокарда лівого шлуночка; S – площа поверхні тіла, розрахована за номограмою Дюбуа (м^2).

Гіпертрофію діагностували при значенні ІММЛШ більше $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у чоловіків та $95 \text{ г}/\text{м}^2$ у жінок [69].

Враховуючи, що геометрична адаптація міокарда ЛШ може приймати неоднорідні форми у різних пацієнтів внаслідок збільшення як безпосередньо товщини стінок ЛШ, так і розмірів самої порожнини, нами проведено обчислення відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) за наступною формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ТЗС} + \text{ТМШП}) : \text{ЛШ кв}, \quad (2.4)$$

де: ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; ЛШ кв – поперечний розмір

порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції датчика (см).

Класифікація типів ремоделювання ЛШ базується на наявності (відсутності) збільшення ММЛШ (або ІММЛШ) та значеннях відносної товщини стінок ЛШ (ВТС).

Геометричні моделі ЛШ визначали за М. Koren et al. [277]:

- нормальна геометрія – ММЛШ – норма, ВТС < 0,42;
- концентричне ремоделювання – ММЛШ – норма, ВТС \geq 0,42;
- ексцентрична гіпертрофія – ММЛШ – збільшена, ВТС < 0,42;
- концентрична гіпертрофія – ММЛШ – збільшена, ВТС \geq 0,42.

Діастолічну функцію ЛШ досліджували методом доплеркардіографії у верхівковій 4-камерній позиції в імпульсно-хвильовому режимі [212]. Під контролем двовимірного зображення контрольний об'єм розташовували безпосередньо за кінцями стулок мітрального клапана з боку ЛШ і паралельно потоку крові. Оцінку проводили під час видиху. В кожному випадку брали середній показник із трьох значень. Визначали швидкості раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення з наступним вирахуванням відношення Е/А, а також часу гальмування потоку Е (DT) – період від піка Е до моменту, коли потік припиняється. В імпульсно-хвильовому режимі з верхівкової п'ятикамерної позиції контрольний об'єм розташовували у вихідному тракті ЛШ ближче до передньої стулки мітрального клапана з одержанням одночасної реєстрації потоків у вихідному тракті ЛШ і через мітральний клапан. У даній позиції визначали час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT) – як інтервал між закінченням потоку у вихідному тракті ЛШ і початком потоку через мітральний клапан. За нормальні показники діастолічної функції ЛШ у дорослих приймали: Е/А>1, DT<220 мс, IVRT<100 мс. Хворих зі зміненою діастолічною функцією ЛШ і показниками Е/А<1, DT>220 мс, IVRT>100 мс виділяли в групу – “порушеної релаксації”, а з показниками Е/А>2, DT<150 мс, IVRT<60 мс у групу з “рестриктивним типом”, при Е/А від 1 до 2,

зменшенні DT та IVRT виділяли “псевдонормальний тип”. За допомогою тканинної доплерографії вивчали максимальну швидкість ранньої діастолічної хвилі руху медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (E_{ann}), розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}).

Під час дослідження в верхівковій 2-камерній позиції візуалізували тристулковий клапан, контрольний обсяг встановлювали в устя стулок клапана і реєстрували тристулкову регургітацію, що дало можливість непрямой оцінки ступеня легеневої гіпертензії.

Систоличний тиск в легеневій артерії (ТЛА_{сист.}, мм.рт.ст.) за формулою:

$$\text{ТЛА}_{\text{сист.}} = 4(V_{\text{тр}})^2 + \text{РАР} \quad (2.5)$$

де $V_{\text{тр}}$ – швидкість тристулкової регургітації; РАР – тиск у правому передсерді.

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою приладу CardioTens (Meditech, Угорщина). Після вимірювання окружності плеча манжету відповідного розміру встановлювали на недомінантній руці. Пацієнти отримували інструктаж щодо особливостей дослідження. Всім учасникам пропонували заповнювати щоденник у день ДМАТ із зазначенням періодів відпочинку та фізичної активності, якості сну, прийому їжі та медикаментів, особливостей самопочуття. Вимірювання проводилося кожні 15 хвилин в активний період та кожні 30 хвилин в пасивний період, який визначали за щоденником пацієнта. Автоматично розраховувалися середньоарифметичні значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового артеріального тиску (ПАТ), добового індексу САТ (ДІСАТ), ДАТ (ДІДАТ), а також стандартного відхилення САТ (СВСАТ) і ДАТ (СВДАТ) протягом доби (24), вдень (д) і вночі (н).

Артеріальна гіпертензія діагностувалася при офісному АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст., при проведенні ДМАТ: в денні години $\geq 135/85$ мм рт.ст., в нічні години $\geq 120/70$ мм рт.ст., індекс часу гіпертонії $\geq 15\%$. Артеріальна гіпотонія діагностувалася при офісному АТ $\leq 100/60$ мм рт.ст., при ДМАТ для денного АТ $\leq 100/60$ мм рт.ст., для нічного - $\leq 85/47$ мм рт.ст., крім того, брався до уваги індекс часу гіпотонії.

Оцінка навантаження АТ здійснювалась за індексом часу та індексом площі гіпертензії протягом 24 годин. Індекс часу розраховували як відсоток вимірювань зі значеннями САТ та ДАТ більше норми. При значенні показника більше 50 % характер підвищення АТ вважали стабільним. Індекс площі АГ визначали за площею графіку підвищеного САТ і ДАТ над рівнем норми (мм рт.ст.×год/24год). Циркадний профіль АТ аналізували за добовим індексом для САТ і ДАТ, що розраховували за відношенням різниці середньоденного та середньонічного САТ або ДАТ відповідно. Виділяли чотири типи добового профілю АТ: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» та «night-peaker». Варіабельність АТ обчислювалась як стандартне відхилення від середньої величини САТ і ДАТ у денний та нічний період. Нормативними значеннями для САТ вважали менше 15 мм рт. ст. у денні та/або нічні години, а для ДАТ - менше 14 мм рт.ст. в денні години і менш 12 мм рт.ст. в нічні години. Ранкову динаміку АТ аналізували у період з 04-00 до 10-00. Патологічною реакцією вважали різницю між максимальним та мінімальним значенням більше 56 мм рт. ст. для САТ та більше 38 мм рт. ст. для ДАТ [213].

Навантажувальні тести. Тредміл-тест проводили вранці натщесерце на початку дослідження за симптом-обмеженим протоколом Bruce [214] за допомогою комплексу для проведення навантажувальних тестів системи VALIANT (виробник фірма Lode B.V. Medical Technology, Нідерланди). Під час тесту проводили моніторинг ЕКГ в 12 стандартних відведеннях із записом. Вимірювали ЧСС і АТ на початку і вкінці кожного рівня навантаження, на момент припинення тесту та кожні 3 хвилини до 15 хвилин

реституції. Критеріями зупинки проби були розвиток стенокардії, раптова втома, виражена задишка, шлуночкові аритмії, горизонтальна або косонисхідна депресія сегмента ST більш 1 мм на відстані 60-80 мс від точки J комплексу QRS, зниження систолічного АТ на 10 мм рт.ст. і більше. Визначали рівень навантаження, вимірювали в метаболічних одиницях споживання кисню (1MET = 3,6 мл/кг/хв) і тривалість навантаження (хв). Рахували подвійний добуток (ПД) на останньому рівні навантаження шляхом множення систолічного АТ, вимірюваного за методом М.С. Короткова, на ЧСС, поділену на 100. Пік хронотропного резерву оцінювали за формулою: $100 \times (\text{пікова ЧСС} - \text{базальна ЧСС}) / (220 - \text{вік} - \text{базальна ЧСС})$.

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм "Statistica 6.0" (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Всі дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$, або медіани (Me) і міжквартильного інтервалу $[Q_{25}; Q_{75}]$ залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерія Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При відхиленні розподілу від нормального використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test) для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій

Фішера або Chi^2 тест (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена за умов відхилення від нормального розподілу.

Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve). При її побудові на вертикальній осі відкладаються значення чутливості для кожного значення ознаки (частота істинно позитивних результатів), а на горизонтальній осі – 1 мінус специфічність (частота хибнопозитивних результатів). Діагональна лінія відображає значення абсолютно неінформативного, повністю випадкового результату тесту. Криві з більшою значущістю розташовуються ближче до верхнього лівого кута графіка. Значення площі під характеристичною кривою відображає співвідношення чутливості та специфічності. Чим більше площа під ROC-кривою, тим вище прогностична значущість предиктора.

Прогностичну значущість показників щодо настання несприятливих кардіоваскулярних подій (кінцевих точок) оцінювали за відносним ризиком (ВР) з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Відносний ризик – відношення частоти настання результату в осіб, які зазнавали впливу фактора ризику, до частоти настання результату в осіб, що не піддавалися впливу фактора ризику. При $\text{ВР} > 1$ ймовірність розвитку несприятливого результату в групі впливу фактора ризику вище, а при $\text{ВР} < 1$ нижче, ніж у осіб без впливу фактора ризику. Для визначення незалежних предикторів настання несприятливих кардіоваскулярних подій використовували покроковий багатofакторний регресійний аналіз пропорціональних ризиків Кокса з визначенням стандартизованих регресійних коефіцієнтів – β та визначення їх експонент, які відображають зростання ризику настання очікуваної події

при зміні значення фактора на одну одиницю. Для оцінки функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейера. Для порівняння виживаності в групах використовувався Log-rank-тест, критерій Гехана-Вілкоксона. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично значущими [215, 216].

РОЗДІЛ 3

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД
СТАНУ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ**

3.1. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану ниркової функції

Обстежено 140 хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ (114 (81,4%) чоловіків), середній вік 60 [54; 68] років. В залежності від ШКФ хворі розподілені на підгрупи: 37 (26,4%) пацієнтів з помірною нирковою дисфункцією (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), 91 (65%) з легкою дисфункцією (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 12 (8,6%) з нормальною функцією ≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзНФВ представлена в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзНФВ в
залежності від стану ниркової функції, $M \pm SD$, n (%)**

Показник, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥ 90 (n=12)
1	2	3	4
Вік, роки	64 [60;71]	58 [54;66]***	54 [49;65]**
Чоловіки	19 (51,3)	84 (92,3)***	11 (91,7)*
Інфаркт міокарда в анамнезі	29 (78,4)	70 (76,9)	7 (58,3)
Анамнез ІХС, роки	5,3 \pm 4,1	4,8 \pm 4,3	3,4 \pm 2,0
АГ	35 (94,6)	73 (80,2)*	7 (58,3)**

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
Цукровий діабет	13 (35,1)	19 (20,9)	1 (8,3)
Фібриляція передсердь	18 (48,6)	26 (28,6)*	3 (25,0)
Паління	5 (13,5)	21 (23,1)	6 (50,0)**
Дисліпідемія	29 (78,4)	72 (79,1)	11 (91,7)
ФК ХСН III-IV NYHA	34 (91,9)	71 (78,0)	8 (66,7)*
ФК ХСН, од	3,1±0,6	2,8±0,5**	2,8±0,7
ІМТ, кг/м ²	31,1±6,1	29,1±5,2	30,7±6,9
Ожиріння	20 (54,0)	36 (39,6)	4 (33,3)
Анемія	9 (24,3)	8 (8,8)*	1 (8,3)
Ліжко-день, доба	14,6±3,5	14,0±3,7	15,0±3,6
Офісний САТ, мм рт.ст.	134,9±21,1	127,2±20,3*	132,5±27,1
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	85,0±13,6	81,4±12,2	82,5±11,4
ЧСС, уд/хв.	89,8±19,1	84,4±16,7	92,1±15,4

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Група хворих з помірною ДН в порівнянні з групою легкої ДН і нормальної функції має більш старший вік (на 9,4%, $p < 0,05$ і на 15,6%, $p < 0,001$), в структурі встановлено менша частка чоловіків (на 41%, $\chi^2=28,1$; $p < 0,001$ і на 40,4%, $\chi^2=6,2$; $p < 0,05$), в анамнезі частіше зустрічається АГ (на 14,4%, $\chi^2=4,1$; $p < 0,05$ і на 36,3%, $\chi^2=9,7$; $p < 0,01$), ФП (на 20,0%, $\chi^2=5,8$; $p < 0,01$ і на 23,6%, $\chi^2=2,5$; $p > 0,05$), анемічний синдром (на 15,5%, $\chi^2=6,2$; $p < 0,05$ і на 16,0%, $\chi^2=1,6$; $p > 0,05$). По мірі зниження фільтраційної спроможності виявлено збільшення пацієнтів з III-IV ФК по NYHA (на 13,9%, $\chi^2=3,4$; $p > 0,05$ і на 25,2%, $\chi^2=4,7$; $p < 0,05$) та зменшення осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 7,6%, $\chi^2=1,5$; $p > 0,05$ і на 36,5%, $\chi^2=6,9$;

$p < 0,01$). Окрім того, наявність помірної ДН пов'язана з більш високими цифрами офісного САТ (на 5,7%, $p < 0,05$ і на 1,8%, $p > 0,05$).

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак (табл. 3.2) встановив, що хворі на ХСНзНФВ з помірною ДН в порівнянні з групами легкої ДН та збереженої функції частіше висували скарги на ортопное (на 16,7%, $\chi^2=4,2$; $p < 0,05$ і на 14,2%, $\chi^2=1,5$; $p > 0,05$), пароксизмальну нічну задишку (на 28,3%, $\chi^2=9,4$; $p < 0,01$ і на 36,5%, $\chi^2=6,9$; $p < 0,01$), слабкість (на 18,8%, $\chi^2=6,1$; $p < 0,05$ і на 27,9%, $\chi^2=6,6$; $p < 0,05$), набрякання гомілок (на 27,9%, $\chi^2=8,4$; $p < 0,01$ і на 45,1%, $\chi^2=8,4$; $p < 0,01$), серцебиття (на 20,8%, $\chi^2=6,7$; $p < 0,01$ і на 9,0%, $\chi^2=0,9$; $p > 0,05$). Хоча задишка турбувала всіх пацієнтів, відчуття задишки за шкалою Борга було максимальним у хворих з помірною ДН в порівнянні з легкою ДН та нормальною функцією (на 7,1%, $p < 0,01$ і на 14,3%, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2

Частота основних суб'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзНФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
1	2	3	4
Задишка	37 (100)	91 (100)	12 (100)
Шкала Борга, бали	7,0 [6,0;8,0]	6,5 [4,5;7,5]*	6,0 [4,0;7,0]***
Ортопное	33 (89,2)	66 (72,5)*	9 (75,0)
Пароксизмальна нічна задишка	32 (86,5)	53 (58,2)**	6 (50,0)**
Знижена переносність фізичних навантажень	32 (86,5)	76 (83,5)	8 (66,7)
Слабкість, швидка втомлюваність	35 (94,6)	69 (75,8)*	8 (66,7)*
Набрякання гомілок	29 (78,4)	46 (50,5)**	4 (33,3)**
Серцебиття	28 (75,7)	50 (54,9)**	8 (66,7)

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4
Нічний кашель	19 (51,4)	49 (53,8)	7 (58,3)
Збільшення маси тіла (>2кг/тиждень)	15 (40,5)	28 (30,8)	2 (16,7)

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Аналіз даних об'єктивного обстеження хворих на ХСНзФВ з помірною ДН представлений у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Частота основних об'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
1	2	3	4
Набухання та пульсація яремних вен	28 (75,7)	44 (48,3)**	2 (16,7)****#
Зміщення верхівкового поштовху вліво	35 (94,6)	47 (51,6)***	7 (58,3)**
ІІІ тон (ритм галопу)	33 (89,2)	45 (49,4)***	6 (50,0)**
Перкуторне розширення меж серця	36 (97,3)	47 (51,6)***	7 (58,3)***
Вологі хрипи	26 (70,3)	38 (41,7)**	5 (41,7)
Перкуторна тупість над нижніми відділами легень	27 (72,9)	42 (46,1)**	5 (41,7)

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4
Акцент II тону над легеневою артерією	34 (91,9)	54 (59,3)***	6 (50,0)**
Тахікардія/тахісістолія	17 (45,9)	31 (34,1)	6 (50,0)
Тахіпное (>16 на хв.)	30 (82,1)	58 (63,7)	6 (50,0)*
Гепатомегалія	26 (70,3)	44 (48,3)*	5 (41,7)
Асцит	12 (32,4)	21 (23,1)	1 (8,3)

Примітки:

- * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$);
- # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# $p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 27,4%, $\chi^2=7,9$; $p < 0,01$ і на 59%, $\chi^2=13,3$; $p < 0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 43%, $\chi^2=21,1$; $p < 0,001$ і на 36,3%, $\chi^2=9,7$; $p < 0,01$), ритм галопу (на 39,8%, $\chi^2=17,4$; $p < 0,001$ і на 39,2%, $\chi^2=8,6$; $p < 0,01$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 45,7%, $\chi^2=24,0$; $p < 0,001$ і на 39,0%, $\chi^2=12,8$; $p < 0,001$), вологі хрипи (на 28,6%, $\chi^2=8,5$; $p < 0,01$ і на 28,6%, $\chi^2=3,2$; $p > 0,05$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 26,8%, $\chi^2=7,6$; $p < 0,01$ і на 31,2%, $\chi^2=3,9$; $p > 0,05$), акцент II тону над легеневою артерією (на 32,6%, $\chi^2=12,9$; $p < 0,001$ і на 41,9%, $\chi^2=10,6$; $p < 0,01$), тахіпное (на 18,4%, $\chi^2=3,6$; $p > 0,05$ і на 32,1%, $\chi^2=4,5$; $p < 0,05$), гепатомегалію (на 22,0%, $\chi^2=5,1$; $p < 0,05$ і на 28,6%, $\chi^2=3,2$; $p > 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на ХСНзнФВ встановлено достовірний зворотній зв'язок між ШКФ та віком ($r = -0,33$; $p < 0,001$), тривалістю ІХС ($r = -0,18$; $p < 0,05$), клінічним станом за шкалою

ШОКС ($r=-0,22$; $p<0,05$), ступенем задишки за шкалою Борга ($r=-0,25$; $p<0,05$) та прямий зв'язок з дистанцією тесту 6-хвилинної ходи ($r=+0,21$; $p<0,01$).

Отже, розповсюдженість помірної і легкої ДН у хворих на ХСН зі зниженою ФВ склала 26,4% і 65,0%, відповідно. У хворих на ХСНзНФВ з помірною ДН, у порівнянні з легкою ДН та збереженою функцією нирок, встановлено більш старший вік (на 9,4%, $p<0,001$ і на 15,6%, $p<0,05$), в структурі менша кількість чоловіків (на 41%, $\chi^2=28,1$; $p<0,001$ і на 40,4%, $\chi^2=6,2$; $p<0,05$), в анамнезі частіше зустрічається АГ (на 14,4%, $\chi^2=4,1$; $p<0,05$ і на 36,3%, $\chi^2=9,7$; $p<0,01$), ФП (на 20,0%, $\chi^2=5,8$; $p<0,01$ і на 23,6%, $\chi^2=2,5$; $p>0,05$), анемічний синдром (на 15,5%, $\chi^2=6,2$; $p<0,05$ і на 16,0%, $\chi^2=1,6$; $p>0,05$). По мірі зниження фільтраційної спроможності виявлено збільшення пацієнтів з III-IV ФК по NYHA (на 13,9%, $\chi^2=3,4$; $p>0,05$ і на 25,2%, $\chi^2=4,7$; $p<0,05$) та зменшення осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 7,6%, $\chi^2=1,5$; $p>0,05$ і на 36,5%, $\chi^2=6,9$; $p<0,01$). Окрім того, наявність помірної ДН пов'язана з більш високими цифрами офісного САТ (на 5,7%, $p<0,05$ і на 1,8%, $p>0,05$).

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзНФВ з помірною ДН частіше висували скарги ортопноє (на 16,7%, $\chi^2=4,2$; $p<0,05$ і на 14,2%, $\chi^2=1,5$; $p>0,05$), пароксизмальну нічну задишку (на 28,3%, $\chi^2=9,4$; $p<0,01$ і на 36,5%, $\chi^2=6,9$; $p<0,01$), слабкість (на 18,8%, $\chi^2=6,1$; $p<0,05$ і на 27,9%, $\chi^2=6,6$; $p<0,05$), набрякання гомілок (на 27,9%, $\chi^2=8,4$; $p<0,01$ і на 45,1%, $\chi^2=8,4$; $p<0,01$), серцебиття (на 20,8%, $\chi^2=6,7$; $p<0,01$ і на 9,0%, $\chi^2=0,9$; $p>0,05$), а відчуття задишки за шкалою Борга було максимальним у хворих з помірною ДН в порівнянні з легкою ДН та нормальною функцією (на 15,7%, $p<0,01$ і на 11,4%, $p>0,05$).

Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 27,4%, $\chi^2=7,9$; $p<0,01$ і на 59%, $\chi^2=13,3$; $p<0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 43%, $\chi^2=21,1$; $p<0,001$ і на 36,3%, $\chi^2=9,7$;

$p < 0,01$), ритм галопу (на 39,8%, $\chi^2=17,4$; $p < 0,001$ і на 39,2%, $\chi^2=8,6$; $p < 0,01$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 45,7%, $\chi^2=24,0$; $p < 0,001$ і на 39,0%, $\chi^2=12,8$; $p < 0,001$), вологі хрипи (на 28,6%, $\chi^2=8,5$; $p < 0,01$ і на 28,6%, $\chi^2=3,2$; $p > 0,05$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 26,8%, $\chi^2=7,6$; $p < 0,01$ і на 31,2%, $\chi^2=3,9$; $p > 0,05$), акцент II тону над легеневою артерією (на 32,6%, $\chi^2=12,9$; $p < 0,001$ і на 41,9%, $\chi^2=10,6$; $p < 0,01$), тахіпное (на 18,4%, $\chi^2=3,6$; $p > 0,05$ і на 32,1%, $\chi^2=4,5$; $p < 0,05$), гепатомегалію (на 22,0%, $\chi^2=5,1$; $p < 0,05$ і на 28,6%, $\chi^2=3,2$; $p > 0,05$). Кореляційний аналіз дозволив встановити зв'язок між помірною ДН та особливостями клінічного перебігу ХСНзнФВ (ШКФ з віком ($r=-0,33$; $p < 0,001$), тривалістю ІХС ($r=-0,18$; $p < 0,05$), клінічним станом за шкалою ШОКС ($r=-0,22$; $p < 0,05$) та ступенем задишки за шкалою Борга ($r=-0,25$; $p < 0,05$) та дистанцією тесту 6-хвилинної ходи ($r=+0,21$; $p < 0,01$).

3.2. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від стану ниркової функції

Обстежено 243 хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ (200 (80,3%) чоловіків): медіана віку 58 [52; 65] років. В залежності від ШКФ розподілені на підгрупи: 41 (16,9%) пацієнтів з помірною нирковою дисфункцією (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), 149 (61,3%) з легкою дисфункцією (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 53 (21,8%) зі збереженою функцією ≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

Пацієнти з помірною ДН в порівнянні з групою легкої ДН і нормальної функції виявилися старші за віком (на 10,8%, $p < 0,001$ і на 16,9%, $p < 0,001$), менша кількість чоловіків (на 37,1%, $\chi^2=25,7$; $p < 0,001$ і на 49,3%, $\chi^2=31,4$; $p < 0,001$), в анамнезі частіше виявлено ФП (на 7,8%, $\chi^2=1,5$; $p > 0,05$ і на 18,1%, $\chi^2=7,4$; $p < 0,01$), ЦД (на 16,3%, $\chi^2=5,5$; $p < 0,01$ і на 24,2%, $\chi^2=9,1$; $p < 0,01$), анемічний синдром (на 12,8%, $\chi^2=6,1$; $p < 0,01$ і на 12,0%,

$\chi^2=2,9$; $p>0,05$) та менше осіб що зловживають тютюнопалінням (на 13,8%, $\chi^2=3,0$; $p>0,05$ і на 18,7%, $\chi^2=4,1$; $p<0,05$). У хворих з помірною ДН більше стаж ІХС (на 33,9%, $p>0,05$ і на 42,4%, $p<0,05$) та ІМТ (на 6,7%, $p>0,05$ і на 12,6%, $p<0,01$).

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзбФВ представлена в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзбФВ в залежності від стану ниркової функції, $M\pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
1	2	3	4
Вік, роки	65 [57;71]	58 [52;64]***	54 [49;60]**##
Чоловіки	20 (48,8)	128 (85,9)***	52 (98,1)**##
Інфаркт міокарда в анамнезі	30 (73,2)	100 (67,1)	35 (66,0)
Анамнез ІХС, роки	5[1;6]	2[1;5]	2[1;5]*
АГ	37 (90,2)	139 (93,3)	45 (84,9)
Цукровий діабет	13 (31,7)	23 (15,4)*	4 (7,5)**
Фібриляція передсердь	9 (21,9)	21 (14,1)	2 (3,8)**#
Паління	7 (17,1)	46 (30,9)	19 (35,8)*
Дисліпідемія	34 (82,9)	118 (79,2)	42 (79,2)
ФК ХСН III-IV NYHA	25 (60,9)	82 (55,0)	24 (45,3)
ФК ХСН, од	2,6±0,6	2,5±0,5	2,4±0,6
ІМТ, кг/м ²	32,6±6,8	30,4±4,7	28,5±5,5**##
Ожиріння	22 (53,6)	80 (53,7)	22 (41,5)
Анемія	8 (19,5)	10 (6,7)**	4 (7,5)
Ліжко-день, доба	13,2±2,6	12,9±2,9	12,6±2,3

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4
Офісний САТ, мм рт.ст.	136,6±16,1	139,2±20,6	134,2±18,6
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	84,1±11,3	85,4±11,0	83,8±11,0
ЧСС, уд/хв.	75,3±16,8	74,0±12,5	72,7±9,5

Примітки:

- * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$);
- # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$).

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак (табл. 3.5) встановив, що хворі на ХСНзбФВ з помірною ДН в порівнянні з групами легкої ДН та збереженої функції частіше висували скарги на знижену переносимість фізичних навантажень (на 10,1%, $\chi^2=4,5$; $p < 0,05$ і на 9,4%, $\chi^2=4,1$; $p < 0,05$), набрякання гомілок (на 25,1%, $\chi^2=11,0$; $p < 0,01$ і на 19,4%, $\chi^2=3,9$; $p < 0,05$), нічний кашель (на 9,9%, $\chi^2=1,3$; $p > 0,05$ і на 23,2%, $\chi^2=5,0$; $p < 0,05$), збільшення маси тіла (рідше на 9,8%, $\chi^2=6,1$; $p < 0,05$ і частіше на 9,1%, $\chi^2=0,9$; $p > 0,05$, відповідно). Ступінь виразності задишки за шкалою Борга за наявності помірної ДН була максимальною (в порівнянні з легкою ДН на 20,0%, $p < 0,001$ і з нормальною функцією на 20,0%, $p < 0,001$).

Таблиця 3.5

Частота зустрічаємості основних суб'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзбФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
1	2	3	4
Задишка	41 (100)	145 (97,3)	50 (94,3)
Шкала Борга, бали	5[4;6]	4[3;5]***	4[3;4]***

Продовж. табл. 3.5

1	2	3	4
Ортопное	15 (36,6)	39 (26,2)	16 (30,1)
Пароксизмальна нічна задишка	10 (24,4)	46 (30,9)	16 (30,1)
Знижена переносність фізичних навантажень	41 (100)	134 (89,9)*	48 (90,6)*
Слабість, швидка втомлюваність	40 (97,6)	145 (97,3)	51 (96,2)
Набрякання гомілок	18 (43,9)	28 (18,8)**	13 (24,5)*
Серцебиття	35 (85,4)	116 (77,8)	40 (75,5)
Нічний кашель	25 (60,9)	76 (51,0)	20 (37,7)*
Збільшення маси тіла (> 2 кг/тиждень)	13 (31,7)	22 (41,5)*	12 (22,6)

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Аналіз даних об'єктивного обстеження хворих на ХСНзбФВ представлений в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Частота зустрічаємості основних об'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзбФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
1	2	3	4
Набухання та пульсація яремних вен	12 (29,3)	39 (26,2)	10 (18,9)
Зміщення верхівкового поштовху вліво	18 (43,9)	111 (74,5)***	26 (49,0)##

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4
Ш тон (ритм галопу)	10 (24,4)	46 (30,9)	17 (32,1)
Вологі хрипи	10 (24,4)	64 (42,9)*	13 (24,6)#
Перкуторне розширення меж серця	18 (43,9)	110 (73,8)**	36 (67,9)*
Перкуторна тупість над нижніми відділами легень	11 (26,8)	87 (58,4)***	15 (28,3)##
Акцент II тону над легеневою артерією	21 (51,2)	89 (59,7)	21 (39,6)#
Тахікардія/тахісістолія	7 (17,1)	16 (10,7)	3 (5,7)
Тахіпное (>16 на хв.)	23 (56,1)	76 (51,0)	10 (18,9)**###
Гепатомегалія	25 (60,9)	42 (28,2)***	12 (22,6)**
Асцит	10 (24,4)	18 (12,1)*	4 (7,5)*

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$);

2. # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$).

Встановлено, що у хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН, в порівнянні з групами легкої ДН та збереженої функції нирок, суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали тахіпное (на 5,1%, $\chi^2=0,3$; $p > 0,05$ і на 37,2%, $\chi^2=14,1$; $p < 0,01$), гепатомегалію (на 32,7%, $\chi^2=15,1$; $p < 0,001$ і на 38,3%, $\chi^2=14,2$; $p < 0,01$), асцит (на 12,3%, $\chi^2=3,9$; $p < 0,05$ і на 16,9%, $\chi^2=5,2$; $p < 0,05$) та меншу кількість пацієнтів зі зміщенням верхівкового поштовху вліво (на 30,6%, $\chi^2=13,8$; $p < 0,001$ і на 5,1%, $\chi^2=0,25$; $p > 0,05$), перкуторне розширення меж серця (на 29,9%, $\chi^2=13,1$; $p < 0,001$ і на 24%, $\chi^2=5,5$; $p < 0,05$), вологі хрипи (на 18,5%, $\chi^2=4,7$; $p < 0,05$ і на 0,2%, $\chi^2=0,01$; $p > 0,05$), перкуторну

тупість над нижніми відділами легень (на 31,6%, $\chi^2=12,8$; $p<0,001$ і на 1,5%, $\chi^2=0,03$; $p>0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу у хворих на ХСНзбФВ встановлено достовірний зворотній зв'язок між ШКФ та віком ($r=-0,45$; $p<0,001$), тривалістю ІХС ($r=-0,15$; $p<0,01$), клінічним станом за шкалою ШОКС ($r=-0,28$; $p<0,01$) та ступенем задишки за шкалою Борга ($r=-0,36$; $p<0,001$).

Отже, розповсюдженість помірної і легкої ДН у хворих на ХСН зі збереженою ФВ склала 16,9% і 61,3%, відповідно. Пацієнти на ХСНзбФВ з помірною ДН, в порівнянні з групою легкої ДН і нормальної функції, виявилися старші за віком (на 10,8%, $p<0,001$ і на 16,9%, $p<0,001$), менша кількість чоловіків (на 37,1%, $\chi^2=25,7$; $p<0,001$ і на 49,3%, $\chi^2=31,4$; $p<0,001$), в анамнезі частіше виявлено ФП (на 7,8%, $\chi^2=1,5$; $p>0,05$ і на 18,1%, $\chi^2=7,4$; $p<0,01$), ЦД (на 16,3%, $\chi^2=5,5$; $p<0,01$ і на 24,2%, $\chi^2=9,1$; $p<0,01$), анемічний синдром (на 12,8%, $\chi^2=6,1$; $p<0,01$ і на 12,0%, $\chi^2=2,9$; $p>0,05$) та менше осіб що, зловживають тютюнопалінням (на 13,8%, $\chi^2=3,0$; $p>0,05$ і на 18,7%, $\chi^2=4,1$; $p<0,05$), більше стаж ІХС (на 33,9%, $p>0,05$ і на 42,4%, $p<0,05$) та вище ІМТ (на 6,7%, $p>0,05$ і на 12,6%, $p<0,01$).

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ з помірною ДН частіше висували скарги на знижену переносимість фізичних навантажень (на 10,1%, $\chi^2=4,5$; $p<0,05$ і на 9,4%, $\chi^2=4,1$; $p<0,05$), набрякання гомілок (на 25,1%, $\chi^2=11,0$; $p<0,01$ і на 19,4%, $\chi^2=3,9$; $p<0,05$), нічний кашель (на 9,9%, $\chi^2=1,3$; $p>0,05$ і на 23,2%, $\chi^2=5,0$; $p<0,05$), збільшення маси тіла (рідше на 9,8%, $\chi^2=6,1$; $p<0,05$ і частіше на 9,1%, $\chi^2=0,9$; $p>0,05$, відповідно), відчуття задишки за шкалою Борга було максимальним (на 15,9%, $p<0,001$ і на 27,4%, $p<0,001$).

Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали тахіпное (на 5,1%, $\chi^2=0,3$; $p>0,05$ і на 37,2%, $\chi^2=14,1$; $p<0,01$), гепатомегалію (на 32,7%, $\chi^2=15,1$; $p<0,001$ і на 38,3%, $\chi^2=14,2$; $p<0,01$), асцит (на 12,3%, $\chi^2=3,9$; $p<0,05$ і на 16,9%, $\chi^2=5,2$; $p<0,05$) та меншу кількість пацієнтів зі зміщенням верхівкового поштовху

вліво (на 30,6%, $\chi^2=13,8$; $p<0,001$ і на 5,1%, $\chi^2=0,25$; $p>0,05$), перкуторне розширення меж серця (на 29,9%, $\chi^2=13,1$; $p<0,001$ і на 24%, $\chi^2=5,5$; $p<0,05$), вологі хрипи (на 18,5%, $\chi^2=4,7$; $p<0,05$ і на 0,2%, $\chi^2=0,01$; $p>0,05$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 31,6%, $\chi^2=12,8$; $p<0,001$ і на 1,5%, $\chi^2=0,03$; $p>0,05$). Кореляційний аналіз встановив зв'язок між функціональним станом нирок та особливостями клінічного перебігу ХСНзбФВ (достовірний зворотній зв'язок між ШКФ та віком ($r=-0,45$; $p<0,001$), тривалістю ІХС ($r=-0,15$; $p<0,01$), клінічним станом за шкалою ШОКС ($r=-0,28$; $p<0,01$) та ступенем задишки за шкалою Борга ($r=-0,36$; $p<0,001$).

Таким чином, нами виявлено такі особливості перебігу ХСНзбФВ ішемічного генезу: особи з помірною ДН старші за віком, в анамнезі частіше зустрічається АГ, ФП, анемічний синдром, більше пацієнтів з III-IV ФК ХСН, менше осіб, що зловживають тютюнопалінням, більш високі цифри офісного САТ; при обстеженні частіше висували скарги на задуху, пароксизмальну нічну задишку, слабкість, двобічне набрякання гомілок, серцебиття, мали більш високий бал задишки за шкалою Борга, суттєво переважала кількість пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен, зміщення верхівкового поштовху, ритм галопу, перкуторне розширення меж серця вліво, крепітуючі хрипи, перкуторну тупість над нижніми відділами легень, акцент II тону над легеневою артерією та гепатомегалію, що підтверджено даними кореляційного аналізу.

Хворі на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною ДН, відрізнялись від пацієнтів з легкою ДН та нормальною функцією тим, що виявилися старші за віком, переважно жіночої статі, в анамнезі частіше мали ЦД, анемічний синдром, більший стаж ІХС, вищий ІМТ та середній бал задишки за шкалою Борга, частіше висували скарги на знижену переносимість фізичних навантажень, двобічне набрякання гомілок, збільшення маси тіла, суттєво більшу питому вагу пацієнтів, які мали тахіпное, гепатомегалію та асцит, що знайшло відображення у результатах кореляційного аналізу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [217-221].

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК

4.1. Особливості ремоделювання серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда ЛШ у хворих на ХСН зі зниженою ФВ наведений у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ в залежності від ШКФ, М±SD

Показник, одиниці виміру	Група контролю	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	(n=24)	30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
1	2	3	4	5
Ао, см	2,86±0,05	3,26±0,39	3,43±0,45*	3,17±0,35
АК, см	1,91±0,26	1,92±0,21	2,01±0,23	1,93±0,25
ЛП, см	3,32±0,11	4,53±0,76	4,43±0,63	4,49±0,66#
ОЛП, см ³	28,31±9,64	76,77±28,99	66,31±24,09	58,0±19,70*
ЮЛП, см ³ /м ²	8,63±2,44	19,79±7,31	17,52±5,92	15,94±5,50*
ТМШПд, см	0,72±0,02	1,26±0,21	1,27±0,24	1,21±0,14
КДР, см	3,89±0,16	6,55±1,08	6,26±0,78	6,33±0,77
ТЗСЛШд, см	0,79±0,03	1,16±0,24	1,14±0,20	1,13±0,18
ТМШПс, см	1,05±0,02	1,55±0,27	1,59±0,31	1,54±0,32
КСР, см	3,16±0,08	5,34±1,42	4,87±0,91	4,96±0,88

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5
ТЗСЛШс, см	1,14±0,04	1,59±0,35	1,61±0,31	1,60±0,28
ІММЛШ, г/м ²	83,72±3,25	190,43±45,99	178,14±46,31*	161,70±49,55*#
ПШ, см	2,1±0,08	2,87±0,64	2,54±0,66*	2,32±0,67*
ПП, см	2,6±0,51	4,32±1,02	4,14±0,80	4,52±1,15
КДО, мл	108,2±5,42	190,77±74,64	174,13±58,82*	179,66±65,0
КСО, мл	40,4±2,52	134,41±63,21	113,82±48,35*	118,0±47,81
ФВ, %	62,33±1,09	31,65±8,47	35,22±7,19	34,42±6,59
УІ, мл/м ²	38,39±0,94	25,76±6,58	29,19±6,58	31,40±10,14
УО, мл	80,63±1,99	53,30±14,53	58,30±16,02	60,85±18,83*
ХОК, л/хв	5,68±0,2	3,93±1,73	4,10±1,49	4,32±2,08
МК Е, см/с	0,78±0,04	0,88±0,22	0,90±0,24	0,94±0,19
МК А, см/с	0,55±0,03	0,72±0,27	0,77±0,25	0,71±0,21
Е/А, од	1,55±0,09	1,48±0,83	1,27±0,55	1,46±0,72
Е _{анн} , см/с	0,07±0,03	0,08±0,01	0,08±0,02	0,11±0,02**##
Е/Е _{анн} , од	5,6±2,1	9,73±2,43	10,41±3,74	8,47±2,34
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	20,43±1,37	43,42±14,65	35,96±13,56	42,28±17,92
МР, ст.	0,82±0,53	2,02±0,87	1,95±0,79	2,16±1,02

Примітки:

- * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірною зниженням ниркової функції (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001);
- # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001).

При вивченні показників структурно-функціонального стану міокарда хворих на ХСНзпФВ з помірною та легкою ДН у порівнянні з контрольною групою відмічається суттєва перевага розміру ЛП в діастолу (на 26,7%; $p < 0,05$ і на 25,0%; $p < 0,05$), об'єму (на 63,1%; $p < 0,05$ і на 57,3%; $p < 0,05$) і індексу ОЛП (на 56,4%; $p < 0,05$ і на 50,7%; $p < 0,05$), кінцево-діастолічного (на 43,3%; $p < 0,05$ і на 37,8%; $p < 0,05$) і кінцево-систолічного об'ємів ЛШ (в 3,3 рази; $p < 0,05$ і в 2,8 рази; $p < 0,05$), систолічного тиску в легеневій артерії (в 2,1 рази; $p < 0,05$ і в 1,7 рази; $p < 0,05$) та одночасно менші показники ударного об'єму (на 33,9%; $p < 0,05$ і на 27,7%; $p < 0,05$) і фракції викиду ЛШ (в 1,9 рази; $p < 0,05$ і в 1,8 рази; $p < 0,05$). При аналізі морфологічних показників міокарда ЛШ у хворих з помірною та легкою ДН, у порівнянні з контрольною групою відмічається достовірна перевага товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (на 42,8%; $p < 0,05$ і на 43,3%; $p < 0,05$), задньої стінки ЛШд (на 31,9%; $p < 0,05$ і на 30,7%; $p < 0,05$) та індексу маси міокарда ЛШ (в 2,3 рази; $p < 0,05$ і в 2,1 рази; $p < 0,05$). Зміни діастолічної функції міокарду ЛШ у хворих з помірною та легкою ДН у порівнянні з контрольною групою характеризувалися вірогідним підвищенням швидкості систоли передсердь (на 23,6%; $p < 0,05$ і на 28,6%; $p < 0,05$), співвідношення E/E_{ann} (на 42,1%; $p < 0,05$ і на 46,2%; $p < 0,05$). Для групи ХСНзпФВ з помірною ДН характерна суттєва гіпертрофія міокарда ЛШ з діастолічною дисфункцією по типу порушення релаксації ЛШ, яка супроводжується вірогідним зменшенням фракції викиду, серцевого та ударного індексів та підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії.

У хворих на ХСНзпФВ з помірною ДН в порівнянні з групою з легкою ДН і збереженою функцією встановлено більший об'єм (на 13,6%; $p > 0,05$ і на 24,4%; $p < 0,05$) та індекс об'єму лівого передсердя (на 11,5%; $p > 0,05$ і на 19,4%; $p < 0,05$), кінцево-діастолічний (на 8,7%; $p < 0,05$ і на 5,8%; $p > 0,05$), кінцево-систолічний об'єм (на 15,3%; $p < 0,05$ і на 12,2%; $p > 0,05$), індекс маси міокарда ЛШ (на 6,4%; $p < 0,05$ і на 15,1%; $p < 0,05$), діаметр правого шлуночка (на 11,5%; $p < 0,05$ і на 19,2%; $p < 0,05$) та менший УО (на

8,6%; $p > 0,05$ і на 12,4%; $p < 0,05$). Гіпертрофія міокарда ЛШ зареєстровано у 12 (100%) з нормальною функцією нирок, у 90 (98,9%) з легкою дисфункцією та у 37 (100%) хворих з помірною нирковою дисфункцією.

При аналізі діастолічної функції за даними імпульсно-хвильової доплерографії не виявлено істотної різниці між групами хворих. В той же час, при дослідженні в режимі тканинної доплерографії виявлено істотне зниження показника E_{ann} по мірі зниження ШКФ ($0,08 \pm 0,01$ проти $0,11 \pm 0,02$; $p < 0,001$). Однак, при співставленні інтегрального показника співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) визначена лише тенденція ($9,73 \pm 2,43$ проти $8,47 \pm 2,34$; $p > 0,05$) до збільшення тиску наповнення лівого шлуночка у хворих з порушенням ниркової функції.

Проаналізувавши розподіл хворих за типом порушення діастолічної функції у хворих на ХСНзНФВ ішемічного генезу в залежності від рівня ШКФ (табл. 4.2), встановили, що при нормальній функції нирок у 16,7% зареєстрований псевдонормальний тип, у 50,0% порушення релаксації, у 16,7% рестриктивний тип.

Таблиця 4.2

Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ в залежності від ШКФ, n (%)

Тип діастолічного наповнення	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
Нормальний	4 (10,8)	17 (18,7)	2 (16,7)
Порушення релаксації	10 (27,0)	34 (37,3)	6 (50,0)
Псевдонормальний	12 (32,5)	28 (30,8)	2 (16,7)
Рестриктивний	11 (29,7)	12 (13,2)*	2 (16,7)

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції

У хворих із легким та помірним зниженням ШКФ виявлене поступове погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального (30,8% і 32,5%, відповідно) та рестриктивного типів (13,2% і 29,7%, відповідно $p < 0,05$).

При аналізі ремоделювання ЛШ (рис. 4.1) у хворих з наявністю ХСНзнФВ і нормальною нирковою функцією виявлено переважання ексцентричної гіпертрофії – у 75%, менше пацієнтів з концентричною гіпертрофією – 25%. При легкому зниженні ШКФ зберігається співвідношення на користь ексцентричної гіпертрофії в 71,4% випадків, концентричної гіпертрофії в 27,5% та у 1,1% виявлена нормальна геометрія ЛШ. В той же час, при зниженні ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² переважає ексцентрична гіпертрофія – в 78,4%, концентрична гіпертрофія в 21,6% і жодного хворого з нормальною геометрією.

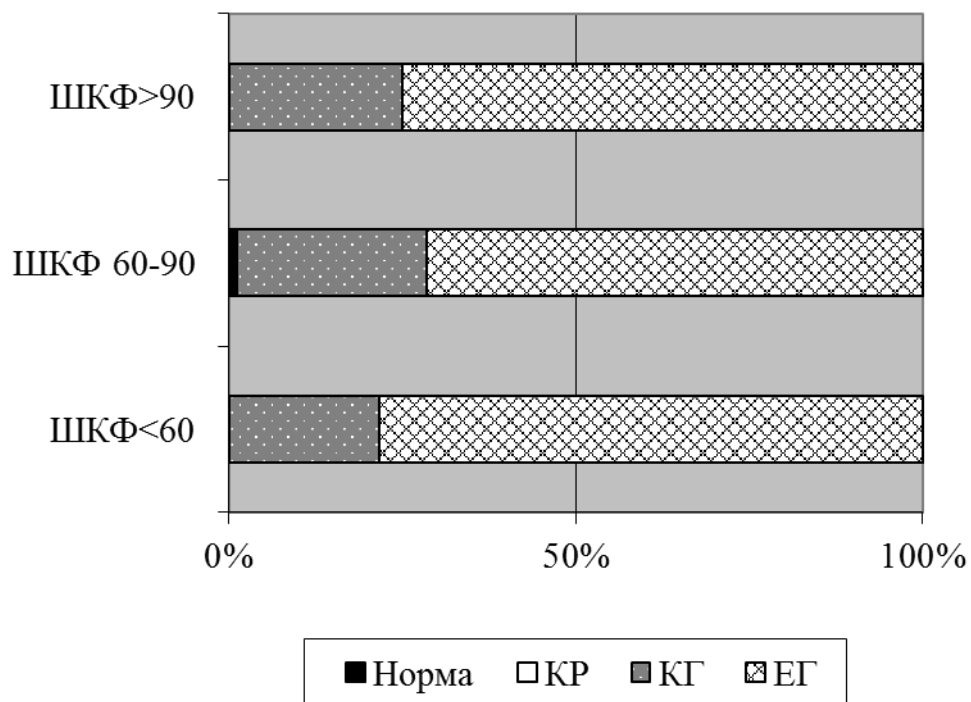


Рис. 4.1. Типи ремоделювання у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ в залежності від ШКФ.

Кореляційний аналіз в групі хворих на ХСНзнФВ встановив достовірний прямий зв'язок між ШКФ та E_{ann} ($r = +0,29$; $p < 0,01$), ФВ ($r = +0,26$;

$p < 0,05$); та зворотній з АК ($r = -0,44$; $p < 0,05$), з ДПШ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ТЛА_{сист.} ($r = -0,26$; $p < 0,05$).

Отже, у хворих на ХСНзнФВ помірна ДН асоціюється з більш високими показниками ОЛП, ІОЛП, КДО, КСО, ІММЛШ, ДПШ та меншим УО. При зниженні ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м^2 діастолічна дисфункція характеризується домінуванням рестриктивного та псевдонормального типів з переважанням ексцентричної гіпертрофії (78,4%) і кореляційним зв'язком.

4.2. Особливості ремоделювання серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок

У хворих на ХСН зі збереженою ФВ аналіз структурно-функціональні показників міокарда ЛШ представлений у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ в залежності від ШКФ, $M \pm SD$

Показник, одиниці виміру	Група контролю	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	(n=24)	30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
1	2	3	4	5
Ао, см	2,86±0,05	3,32±0,41	3,39±0,39	3,34±0,35
ЛП, см	3,32±0,11	3,80±0,47	3,78±0,45	3,70±0,33*##
ОЛП, см ³	28,31±9,64	53,85±19,05	46,25±15,14*	38,63±10,1*#
ІОЛП, см ³ /м ²	8,63±2,44	14,18±5,36	11,73±3,39*	9,89±2,37*#
ТМШПд, см	0,72±0,02	1,34±0,19	1,35±0,18	1,29±0,15*#
КДР, см	3,89±0,16	5,26±0,70	5,24±0,56	5,19±0,41

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4	5
ТЗСЛШД, см	0,79±0,03	1,20±0,19	1,21±0,19	1,19±0,18
ТМШПс, см	1,05±0,02	1,65±0,22	1,73±0,24	1,70±0,24
КСР, см	3,16±0,08	3,45±0,54	3,44±0,57	3,27±0,43*#
ТЗСЛШс, см	1,14±0,04	1,70±0,21	1,76±0,30	1,71±0,26
ІММЛШ, г/м ²	83,72±3,25	140,41±26,62	137,51±29,43	131,23±22,28*
ПШ, см	2,1±0,08	2,20±0,53	2,27±0,43	2,28±0,36
КДО, мл	108,2±5,42	124,77±37,66	117,02±30,15	115,48±23,67*
КСО, мл	40,4±2,52	51,25±27,23	48,24±17,96	45,88±15,59*
ФВ, %	62,33±1,09	58,41±9,13	59,12±8,31	60,29±8,40
УІ, мл/м ²	38,39±0,94	35,07±9,84	34,97±10,73	34,57±7,77
УО, мл	80,63±1,99	69,71±21,30	68,50±18,58	69,39±15,65
ХОК, л/хв	5,68±0,2	3,97±1,30	4,08±1,10	3,96±0,94
МК Е, см/с	0,78±0,04	0,80±0,26	0,81±0,19	0,81±0,17
МК А, см/с	0,55±0,03	0,86±0,18	0,80±0,19*	0,77±0,17*
Е/А, од	1,55±0,09	0,91±0,33	1,05±0,35*	1,10±0,34**
Е _{анн} , см/с	0,07±0,03	0,09±0,03	0,10±0,03	0,12±0,03***##
Е/Е _{анн} , од	5,6±2,1	9,00±3,40	8,30±2,97	7,19±2,59*#
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	20,43±1,37	34,67±12,48	25,81±7,77**	25,98±5,56*
МР, ст.	0,82±0,53	1,37±0,77	1,13±0,72	0,91±0,56***#

Примітки:

- * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* p<0,05; ** p<0,01);
- # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# p<0,05; ## p<0,01).

При вивченні показників структурно-функціонального стану міокарда хворих на ХСНзбФВ з помірною та легкою ДН у порівнянні з контрольною групою відмічається суттєва перевага розміру ЛП в діастолу (на 12,6%; $p < 0,05$ і на 12,2%; $p < 0,05$), об'єму (в 1,9 рази; $p < 0,05$ і в 1,6 рази; $p < 0,05$) і індексу ОЛП (на 39,1%; $p < 0,05$ і на 26,4%; $p < 0,05$), кінцево-діастолічного (на 13,3%; $p < 0,05$ і на 7,7%; $p < 0,05$) і кінцево-систолічного об'ємів ЛШ (на 21,2%; $p < 0,05$ і на 16,2%; $p < 0,05$), систолічного тиску в легеневій артерії (на 42,3%; $p < 0,05$ і на 22,5%; $p < 0,05$) та одночасно менші показники ударного об'єму (на 13,5%; $p < 0,05$ і на 15%; $p < 0,05$) і фракції викиду ЛШ (на 6,3%; $p < 0,05$ і на 5,1%; $p < 0,05$). При аналізі морфологічних показників міокарда ЛШ у хворих з помірною та легкою ДН, у порівнянні з контрольною групою відмічається достовірна перевага товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (на 45,4%; $p < 0,05$ і на 46,7%; $p < 0,05$), задньої стінки ЛШд (на 34,2%; $p < 0,05$ і на 34,7%; $p < 0,05$) та індексу маси міокарда ЛШ (в 1,7 рази; $p < 0,05$ і в 1,6 рази; $p < 0,05$). Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з помірною та легкою ДН у порівнянні з контрольною групою характеризувалися вірогідним підвищенням швидкості систоли передсердь (на 36,0%; $p < 0,05$ і на 31,2%; $p < 0,05$), співвідношення E/E_{ann} (на 22,2%; $p < 0,05$ і на 3,0%; $p < 0,05$) та суттєво меншим МК E/A (на 41,3%; $p < 0,05$ і на 32,2%; $p < 0,05$).

У хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН в порівнянні з групами легкої ДН і збереженої функції встановлено більший діаметр лівого передсердя (на 0,5%; $p > 0,05$ і на 2,6%; $p < 0,05$), об'єм (на 14,11%; $p < 0,05$ і на 28,3%; $p < 0,05$) та індекс об'єму лівого передсердя (на 5,8%; $p < 0,05$ і на 30,2%; $p < 0,05$), кінцево-систолічний розмір (на 0,3%; $p > 0,05$ і на 5,2%; $p < 0,05$), товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (на 0,7%; $p > 0,05$ і на 3,7%; $p < 0,05$), кінцево-діастолічний (на 6,2%; $p > 0,05$ і на 7,4%; $p < 0,05$), кінцево-систолічний об'єм (на 5,9%; $p > 0,05$ і на 10,5%; $p < 0,05$), індекс маси міокарда ЛШ (на 2,1%; $p > 0,05$ і на 6,5%; $p < 0,05$). Аналіз показників фракції викиду засвідчив її не суттєве зниження по мірі прогресування ниркової

дисфункції: від $60,29 \pm 8,4\%$ при ШКФ більше 90 мл/хв/1,73м^2 до $58,51 \pm 9,13\%$ при ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м^2 . Геометрична перебудова лівого передсердя та шлуночка супроводжується збільшенням ступеню мітральної регургітації (на $17,5\%$; $p < 0,05$ і на $33,6\%$; $p < 0,05$), асоціюється з підвищенням тиску у легеневій артерії (на $25,5\%$; $p < 0,05$ і на $25,1\%$; $p < 0,05$), особливо при наявності помірної ниркової дисфункції. Гіпертрофію міокарда ЛШ зареєстровано у 38 (71,7%) з нормальною функцією нирок, у 126 (84,6%) з легкою дисфункцією та у 39 (95,1%) хворих з помірною нирковою дисфункцією.

При аналізі діастолічної функції за даними імпульсно-хвильової доплерографії у хворих з помірною ДН виявлено істотно більш високі показники МК А (на $8,01\%$; $p < 0,05$ і на $10,5\%$; $p < 0,05$). В той же час, при дослідженні в режимі тканинної доплерографії виявлено істотне зниження показника E_{ann} (на 10% ; $p < 0,05$ і на 25% ; $p < 0,05$), інтегрального показника співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) (на $7,8\%$; $p < 0,05$ і на $20,1\%$; $p < 0,05$), що вказує на збільшення тиску наповнення лівого шлуночка у хворих з помірною ДН.

За типом порушення діастолічної функції (табл. 4.4) у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації, встановили, що при нормальній функції нирок у $37,7\%$ зареєстрований псевдонормальний тип, у $34,0\%$ – порушення релаксації, у $1,9\%$ – рестриктивний тип. У хворих із легким та помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації виявлене поступове погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального ($34,2\%$ і $51,2\%$, відповідно) та гіпертрофічного типів ($40,3\%$ і $48,8\%$, відповідно).

Таблиця 4.4

Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ в залежності від ШКФ, n (%)

Тип діастолічного наповнення	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
Нормальний	–	35 (23,5)*	14 (26,4)*
Порушення релаксації	20 (48,8)	60 (40,3)	18 (34,0)
Псевдонормальний	21 (51,2)	51 (34,2)*	20 (37,7)
Рестриктивний	–	3 (2,0)	1 (1,9)

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції

Ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ХСН зі збереженою ФВ наведено на рис. 4.2.

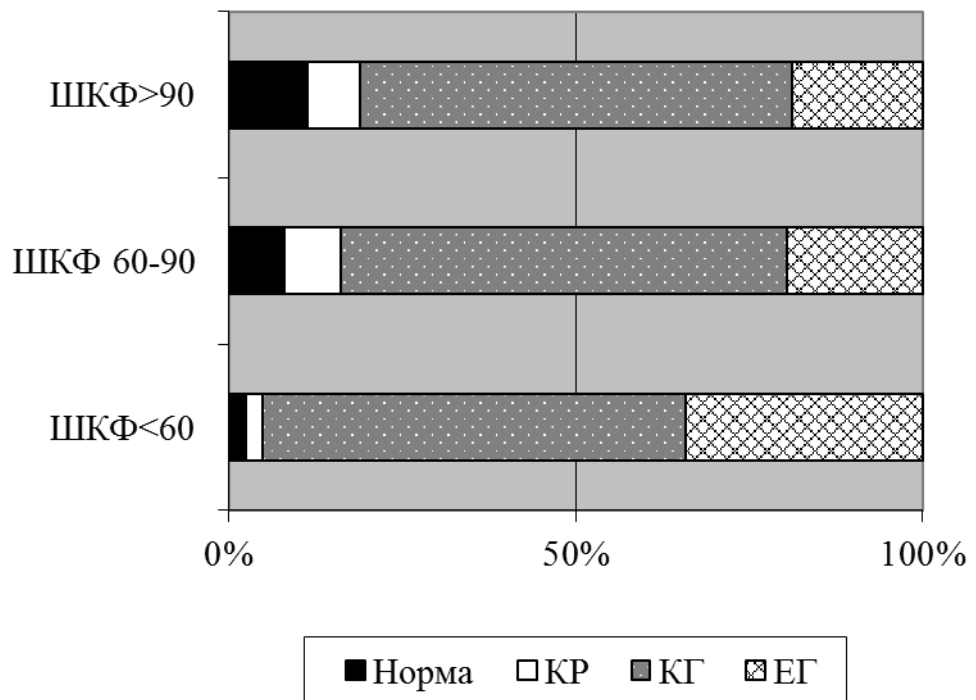


Рис. 4.2. Типи ремоделювання у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ в залежності від ШКФ.

При аналізі ремоделювання ЛШ у хворих з наявністю ХСНзбФВ і нормальною нирковою функцією виявлено переважання концентричної гіпертрофії – у 62,2%, менше пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією – 18,9%, нормальна геометрія – у 11,3% та концентричне ремоделювання у 7,5%. При легкому зниженні ШКФ зберігається співвідношення на користь концентричної гіпертрофії в 64,4% випадків, ексцентрична гіпертрофія у 19,4%, концентричне ремоделювання та нормальна геометрія 8,1%. В той же час, при зниженні ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² переважає концентрична гіпертрофія – в 60,9%, ексцентрична гіпертрофія в 34,1% і концентричне ремоделювання та нормальна геометрія по 2,4%, відповідно.

Кореляційний аналіз в групі хворих на ХСНзбФВ встановив достовірний зворотній зв'язок ШКФ з ОЛП ($r=-0,24$; $p<0,01$), з ІОЛП ($r=-0,28$; $p<0,01$), E/E_{ann} ($r=-0,28$; $p<0,001$), МК А ($r=-0,14$; $p<0,05$), ТЛА_{сист.} ($r=-0,30$; $p<0,01$), МР ($r=-0,16$; $p<0,01$) та прямий зв'язок з E_{ann} ($r=+0,34$; $p<0,001$).

Отже, у хворих на ХСНзбФВ з помірною дисфункцією нирок в 95,1% зареєстрована ГЛШ, що супроводжується більшим об'ємом та ІОЛП, КСР, ТМШПд, КДО, КСО, ІММЛШ, ТЛА, ступенем МР. Діастолічна дисфункція характеризується більш високим інтегральним показником співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) та домінуванням псевдонормального і порушення релаксації типів діастолічної дисфункції. При зниженні ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² переважає концентрична гіпертрофія – в 60,9%, ексцентрична гіпертрофія в 34,1%.

Таким чином, нами встановлено що у хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН в порівнянні з групою з легкою ДН і збереженою функцією встановлено більший об'єм (на 13,6%; $p>0,05$ і на 24,4%; $p<0,05$) та індекс об'єму лівого передсердя (на 11,5%; $p>0,05$ і на 19,4%; $p<0,05$), кінцево-діастолічний (на 8,7%; $p<0,05$ і на 5,8%; $p>0,05$), кінцево-систолічний об'єм (на 15,3%; $p<0,05$ і на 12,2%; $p>0,05$), індекс маси міокарда ЛШ (на 6,4%;

$p < 0,05$ і на 15,1%; $p < 0,05$), діаметр правого шлуночка (на 11,5%; $p < 0,05$ і на 19,2%; $p < 0,05$) та менший УО (на 8,6%; $p > 0,05$ і на 12,4%; $p < 0,05$). Гіпертрофія міокарда ЛШ зареєстровано у 100% хворих з помірною нирковою дисфункцією. При аналізі діастолічної функції виявлено істотне зниження показника E_{ann} на тлі поступового погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального (30,8% і 32,5%, відповідно) та рестриктивного типів (13,2% і 29,7%, відповідно $p < 0,05$). Ремодельовання ЛШ відбувається при легкій і помірній ДН переважно за рахунок прогностично несприятливих типів: ексцентричної – (71,4% і 78,4%), концентричної гіпертрофії (27,5% і 21,6%, відповідно) з тісним кореляційним зв'язком прямої спрямованості між ШКФ та E_{ann} ($r = +0,29$; $p < 0,01$) ФВ ($r = +0,26$; $p < 0,05$); та зворотнім з АК ($r = -0,44$; $p < 0,05$), з ДПШ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,31$; $p < 0,05$), $TLA_{сист.}$ ($r = -0,26$; $p < 0,05$).

У хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН в порівнянні з групами легкої ДН і збереженої функції встановлено більший діаметр ЛП (на 0,5%; $p > 0,05$ і на 2,6%; $p < 0,05$), об'єм (на 14,11%; $p < 0,05$ і на 28,3%; $p < 0,05$) та індекс ОЛП (на 5,8%; $p < 0,05$ і на 30,2%; $p < 0,05$), КСР (на 0,3%; $p > 0,05$ і на 5,2%; $p < 0,05$), ТМШПд (на 0,7%; $p > 0,05$ і на 3,7%; $p < 0,05$), КДО (на 6,2%; $p > 0,05$ і на 7,4%; $p < 0,05$), КСО (на 5,9%; $p > 0,05$ і на 10,5%; $p < 0,05$), ІММЛШ (на 2,1%; $p > 0,05$ і на 6,5%; $p < 0,05$). Аналіз показників ФВ засвідчив її несуттєве зниження по мірі прогресування ДН: від $60,29 \pm 8,4\%$ при ШКФ більше $90 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ до $58,51 \pm 9,13\%$ при ШКФ менше $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$. Геометрична перебудова ЛП та ЛШ супроводжується збільшенням ступеню МР (на 17,5%; $p < 0,05$ і на 33,6%; $p < 0,05$), асоціюється з підвищенням $TLA_{сист.}$ (на 25,5%; $p < 0,05$ і на 25,1%; $p < 0,05$), особливо при наявності помірної ДН. Гіпертрофію міокарда ЛШ зареєстровано у 84,6% з легкою дисфункцією та у 95,1% хворих з помірною ДН. У хворих з помірною НД виявлено істотно більш високі показники МК А (на 8,01%; $p < 0,05$ і на 10,5%; $p < 0,05$), більш низький E_{ann} (на 10%; $p < 0,05$ і на 25%; $p < 0,05$), E/E_{ann}

(на 7,8%; $p < 0,05$ і на 20,1%; $p < 0,05$), що вказує на збільшення тиску наповнення лівого шлуночка у хворих з помірною ДН. За типом порушення діастолічної функції у хворих на ХСНзбФВ із легким та помірним зниженням ШКФ виявлене поступове погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального (34,2% і 51,2%, відповідно) та порушення релаксації типу (40,3% і 48,8%, відповідно). При легкому зниженні ШКФ концентрична гіпертрофія спостерігається у 64,4% випадків, ексцентрична гіпертрофія у 19,4%; при помірній ДН концентрична гіпертрофія – в 60,9%, ексцентрична гіпертрофія в 34,1%. Кореляційний аналіз встановив достовірний зворотній зв'язок ШКФ з ОЛП ($r = -0,24$; $p < 0,01$), з ІОЛП ($r = -0,28$; $p < 0,01$), E/E_{ann} ($r = -0,28$; $p < 0,001$), МК А ($r = -0,14$; $p < 0,05$), $\text{TЛА}_{\text{сист.}}$ ($r = -0,30$; $p < 0,01$), МР ($r = -0,16$; $p < 0,01$) та прямий зв'язок з E_{ann} ($r = +0,34$; $p < 0,001$).

4.3. Особливості добового профілю та варіабельності артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок

Загалом у хворих на ХСНзбФВ при офісному вимірюванні АТ виявлено систоло – діастолічну АГ у 13 (40,6%), ізольовану систолічну АГ – у 3 (9,4%), ізольовану діастолічну АГ – у 2 (6,2%) хворих.

ДМАТ проведено 32 хворим на ХСНзбФВ, середній вік $58 \pm 9,2$ роки, 23 (71,8%) чоловіки. При ДМАТ артеріальна гіпертензія встановлена у 5 (15,6%) хворих для середньодобового САТ та 6 (18,7%) хворих для середньодобового ДАТ. Артеріальна гіпотонія виявлена у 4 (12,5%) хворих для САТ24 і у 7 (21,9%) хворих для ДАТ24.

При аналізі показників АТ виявлена підвищена варіабельність для САТ24 у 10 (31,2%) хворих и для ДАТ24 у 4 (12,5%) хворих. Недостатня ступінь нічного зниження («non-dipper») САТ спостерігалася у 14 (43,7%), ДАТ - у 12 (37,5%) хворих (рис. 4.3). Надмірне нічне зниження («over-

dipper») САТ виявлене у 6 (18,7%), ДАТ - у 6 (18,7%) хворих. Підвищення нічного («night-peaker») САТ відзначено у 1 (3,1%), ДАТ - у 5 (15,6%) хворого.

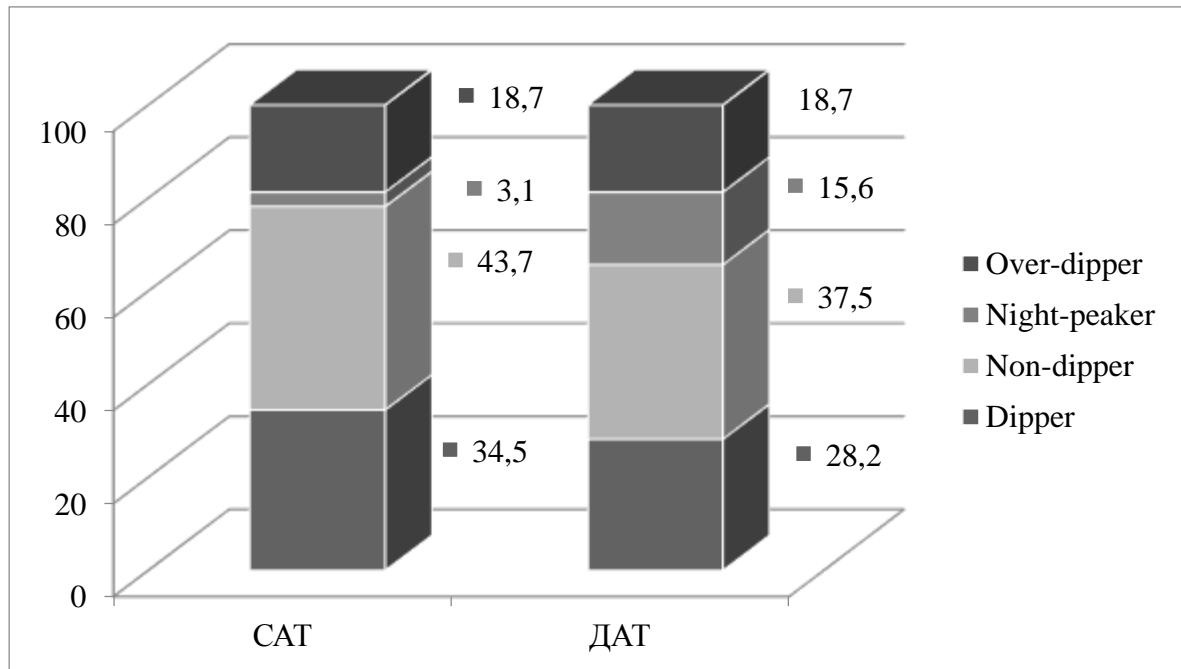


Рис. 4.3. Структура добового ритму артеріального тиску у хворих ХСНзнФВ, (%).

В денний період АГ для САТ зареєстрована у 5 (15,6%), та для ДАТ у 3 (9,4%) хворих. Підвищена варіабельність в денний період спостерігалась у 8 (25%) хворих для САТ і у 3 (9,4%) хворих для ДАТ. Кількість випадків АГ в нічний період суттєво зростає, так для САТ у 8 (25%) і для ДАТ у 10 (31,2%) хворих. Крім того, в нічний час виявлено 1 (3,1%) хворого з гіпотонією для ДАТ, 6 (18,7%) хворих з підвищеною варіабельністю для САТ та 3 (9,4%) для ДАТ.

При проведенні порівняльного аналізу показників ДМАТ встановлено статистично вірогідно більш низькі значення ДАТ за добу ($p < 0,05$), САТ за денний період ($p < 0,05$), ДАТ за денний період ($p < 0,05$) та ПАТ за денний період ($p < 0,05$) у хворих з помірної в порівнянні з групою без ДН. Порівняння груп помірної та легкої ДН зі збереженою функцією не виявило статистично вірогідних розбіжностей між показниками. Аналіз показників

добового моніторингу артеріального тиску у хворих на ХСНзНФВ наведено у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Показники артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією при ДМАТ, Me[Q₂₅;Q₇₅]

Показник, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59	60–89	≥90
1	2	3	4
САТ24, мм рт.ст.	116 [112;123]	113 [105;127]	140 [118;162]
ДАТ24, мм рт.ст.	65 [58;68]	71 [64;78]	85 [72;99]*
ПАТ24, мм рт.ст.	51 [46;55]	42 [39;53]	54 [46;63]
ЧСС24, уд/хв.	61 [55;64]	62 [58;70]	72 [66;79]
ПД24, у.о.	7545 [6117;7980]	7394 [6190;9035]	10378 [7841;12916]
СВСАТ24, мм рт.ст.	14 [10;15]	13 [12;14]	14 [9;20]
СВДАТ24, мм рт.ст.	11 [9;12]	9 [8;11]	13 [10;16]
ДІСАТ24, у.о.	5 [0;9]	8 [1;13]	9 [-3;22]
ДІДАТ24, у.о.	4 [2;20]	10 [5;16]	10 [-11;31]
САТд, мм рт.ст.	118 [114;127]	118 [108;130]	146 [131;161]*
ДАТд, мм рт.ст.	69 [59;71]	66 [73;76]	89 [83;95]*
ПАТд, мм рт.ст.	50 [46;55]	45 [38;50]	56 [48;65]*
ЧССд, уд.хв	63 [55;67]	63 [61;71]	73 68;78[]
ПДд, у.о.	8079 [6224;8301]	7606 [6688;9549]	10817 [8897;12737]
СВСАТд, мм рт.ст.	14 [9;15]	11 [10;13]	12 [9;16]
СВДАТд, мм рт.ст.	11 [7;12]	8 [7;11]10	[9;11]

Продовж. табл. 4.5

1	2	3	4
САТ _н , мм рт.ст.	115 [101;120]	107 [96;119]	133 [101;166]
ДАТ _н , мм рт.ст.	58 [57;68]	66 [58;71]	81 [57;106]
ПАТ _н , мм рт.ст.	48 [42;57]	40 [37;51]	52 [44;60]
ЧСС _н , уд/хв.	59 [52;61]	58 [55;66]	70 [61;79]
ПД _н , у.о.	6750 [5367;7996]	6447 [5320;8040]	9681 [6141;13222]
СВСАТ _н , мм рт.ст.	11 [8;13]	11 [7;14]	13 [12;14]
СВДАТ _н , мм рт.ст.	8 [6;9]	8 [5;11]	11 [11;11]

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірною зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Отже, 28,1% хворих на ХСНзнФВ за даними ДМАТ мають відхилення від норми САТ і 40,6% - ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску в 65,5% для САТ і 71,8% для ДАТ. У хворих з помірною ДН вірогідно більш низькі показники ДАТ₂₄, САТ_д, ДАТ_д і ПАТ_д.

4.4. Особливості добового профілю та варіабельності артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок

При офісному вимірюванні АТ систоло - діастолічна АГ була виявлена у 58 (59,2%) хворих ХСНзбФВ, ізольована систолічна АГ – у 4 (4,1%), ізольована діастолічна АГ – у 2 (2,0%) хворих.

ДМАТ проведено 98 хворим на ХСНзбФВ, середній вік $56,3 \pm 8,9$ років, 81 (82,6%) чоловіки. При ДМАТ артеріальна гіпертензія встановлена

у 26 (26,5%) хворих для середньодобового САТ та 16 (16,3%) хворих для середньодобового ДАТ. Артеріальна гіпотонія виявлена у 6 (6,1%) хворих для САТ24 і у 12 (12,2%) хворих для ДАТ24. При аналізі показників АТ виявлена підвищена варіабельність для САТ24 у 42 (42,8%) хворих и для ДАТ24 у 13 (13,3%) хворих. Недостатня ступінь нічного зниження («non-dipper») САТ спостерігалася у 41 (41,8%), ДАТ – у 31 (31,6%) хворих (рис. 4.4). Надмірне нічне зниження («over-dipper») САТ виявлене у 6 (6,1%), ДАТ - у 25 (25,5%) хворих. Підвищення нічного («night-peaker») САТ відзначено у 13 (13,3%), ДАТ - у 6 (6,1%) хворого.

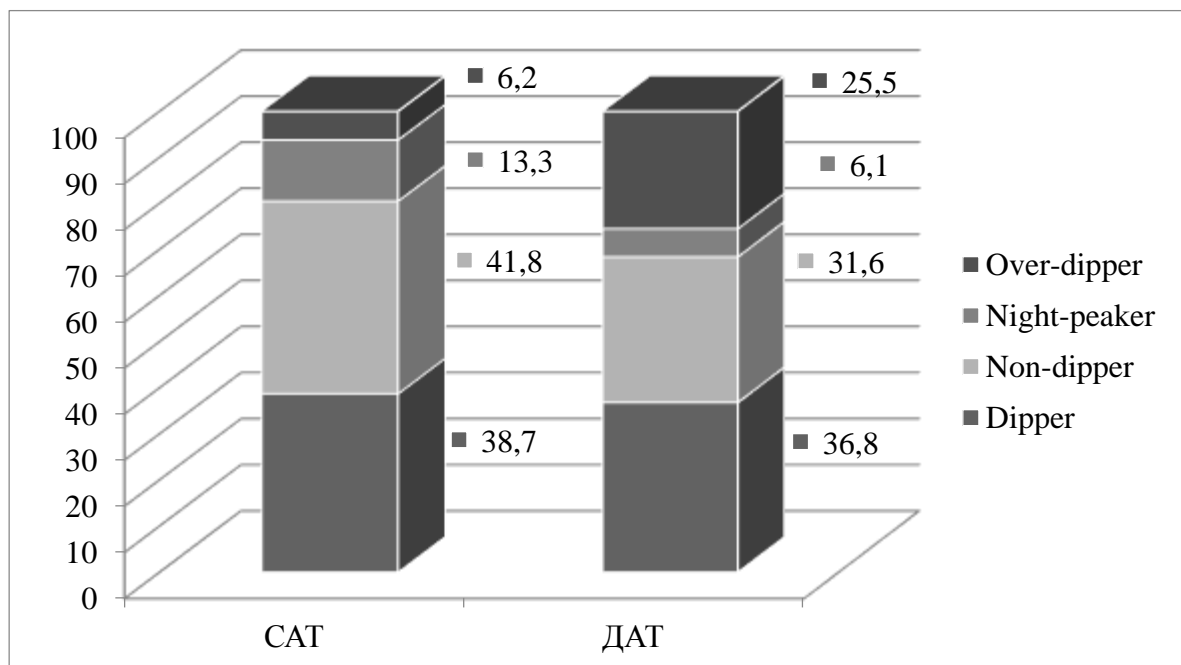


Рис. 4.4. Структура добового ритму артеріального тиску у хворих ХСНзбФВ, (%).

В денний період АГ для САТ зареєстрована у 25 (25,5%), та для ДАТ у 15 (15,3%) хворих. Підвищена варіабельність в денний період спостерігалась у 24 (24,5%) хворих для САТ і у 6 (6,1%) хворих для ДАТ. Кількість випадків АГ в нічний період суттєво зростає, так для САТ у 32 (32,6%) і для ДАТ у 26 (26,5%) хворих. Крім того, в нічний час виявлено 14 (14,3%) хворих з гіпотонією для САТ та 34 (34,7%) хворих для ДАТ, 20

(20,4%) хворих з підвищеною варіабельністю для САТ та 14 (14,3%) для ДАТ.

Аналіз показників добового моніторування артеріального тиску у хворих на ХСНзбФВ наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Показники артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією при офісному вимірюванні та ДМАТ, Ме[Q₂₅;Q₇₅]

Показник, одиниці виміру	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
	30–59	60–89	≥90
1	2	3	4
САТ ₂₄ , мм рт.ст.	118 [113;124]	122 [110;132]	113 [111;118]
ДАТ ₂₄ , мм рт.ст.	69 [59;73]	69 [64;76]	69 [64;72]
ПАТ ₂₄ , мм рт.ст.	53 [44;58]	52 [44;58]	49 [43;54]
ЧСС ₂₄ , уд/хв.	54[53;67]	60 [55;66]	62 [59;66]
ПД ₂₄ , у.о.	7669 [6458;8859]	7233 [6573;8327]	7176 [6522;8293]
СВСАТ ₂₄ , мм рт.ст.	15 [13;16]	13 [11;16]	14 [12;15]
СВДАТ ₂₄ , мм рт.ст.	11 [10;11]	11 [9;12]	11 [10;12]
ДІСАТ ₂₄ , у.о.	5 [-4;15]	9 [3;14]	8 [2;14]
ДІДАТ ₂₄ , у.о.	12 [0;20]	11 [5;19]	13 [8;20]
САТ _д , мм рт.ст.	123 [120;131]	126 [115;137]	118 [112;127]
ДАТ _д , мм рт.ст.	73 [63;79]	74 [66;78]	71 [66;77]
ПАТ _д , мм рт.ст.	56 [44;59]	50 [46;58]	47 [43;47]
ПД _д , у.о.	7221 [6607;8400]	7855 [6948;8912]	7948 [6779;8895]

Продовж. табл. 4.6

1	2	3	4
ЧССд, уд.хв	55 [55;62]	64 [56;69]	65 [63;68]*
СВСАТд, мм рт.ст.	13 [11;17]	12 [10;15]	12 [10;14]
СВДАТд, мм рт.ст.	9 [5;12]	9 [8;11]	10 [9;12]
САТн, мм рт.ст.	117 [106;122]	116 [103;129]	108 [102;115]
ДАТн, мм рт.ст.	60 [59;72]	64 [58;71]	62 [58;71]
ПАТн, мм рт.ст.	56 [48;59]	51 [44;58]	46 [44;50]
ЧССн, уд/хв.	53 [50;57]	55 [51;62]	58 [55;63]*#
ПДн, у.о.	6175 [5636;6776]	6493 [5477;7457]	6147 [5723;7279]
СВСАТн, мм рт.ст.	10 [9;15]	11 [9;14]	12 [11;16]
СВДАТн, мм рт.ст.	9 [7;9]	9 [7;11]	9 [9;13]

Примітки:

- * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$);
- # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$).

При порівняльному аналізі показників ДМАТ у хворих на ХСНзбФВ не встановлено статистично вірогідну різницю для тренду, проте при порівнянні групи помірної ДН зі збереженою функцією зареєстровано менша ЧСС за денний період ($p < 0,05$), ЧСС за ніч ($p < 0,05$), у хворих з легкою ДН у порівнянні з групою збереженої функції ЧСС за ніч менша ($p < 0,05$).

Отже, 32,6% хворих на ХСНзбФВ за даними ДМАТ мають відхилення від норми середньодобового САТ і 28,5% – середньодобового ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску в 61,3% для САТ і 63,2% для ДАТ. При порівняльному аналізі показників ДМАТ у хворих на ХСНзбФВ не встановлено статистично вірогідної різниці для тренду.

Таким чином, добовий профіль артеріального тиску у хворих на ХСНзбФВ характеризується наступними особливостями: 28,1% хворих мають відхилення від норми середньодобового САТ і 40,6% – середньодобового ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску в 65,5% для САТ і 71,8% для ДАТ. У хворих з помірною ДН вірогідно більш низькі показники ДАТ₂₄, САТ_д, ДАТ_д і ПАТ_д. У хворих на ХСНзбФВ в 32,6% встановлені відхилення від норми середньодобового САТ і 28,5% - середньодобового ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску у 61,3% пацієнтів для САТ і 63,2% для ДАТ. При порівняльному аналізі показників ДМАТ у хворих на ХСНзбФВ між групами ДН не встановлено статистично вірогідної різниці для тренду.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [222-240].

РОЗДІЛ 5

**БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ,
БІОМЕХАНІЧНОГО СТРЕСУ, ЗАПАЛЕННЯ,
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА УРАЖЕННЯ
НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ
ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК**

5.1. Стан біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від ниркової функції

Дані про біомаркери синтезу та деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих на ХСН зі зниженою ФВ наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Маркери синтезу та деградації екстрацелюлярного матриксу у
хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу, М±SD**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
ТІМП-1, пг/мл	246,1±135,8	344,5±163,7 [^]	420,7±256,5 [^]	414,4±151,8 ^{^**}
ММП-9, нг/мл	6,4±1,9	9,37±2,4 ^{^^}	9,42±2,4 ^{^^}	9,09±2,3 ^{^*}
PCP, пг/мл	61 [49;74]	104 [82;120] ^{^^}	92 [80;98] [^]	88 [79;107] [^]

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* p<0,05; ** p<0,01);

2. ^ – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ p<0,05; ^^ p<0,01).

Важливою ланкою патогенезу ХСН є зміна структури екстрацелюлярного матриксу. Участь цитокінів в цьому процесі пов'язана з порушенням регуляції деструктивних ферментів, матриксних металопротеїназ (ММП), а також багатофункціональних ендогенних інгібіторів, тканинних інгібіторів ММП (ТІМП), що викликає дисбаланс між синтезом і деградацією екстрацелюлярного матриксу. Підвищена експресія ТІМП знижує активність ММП, що призводить до надмірного відкладення колагену в екстрацелюлярному матриксі.

У хворих на ХСНзнФВ з помірною та легкою дисфункцією нирок, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно більш високі рівні ТІМП-1 (на 28,6%; $p < 0,05$ і на 41,5%; $p < 0,05$), ММП-9 (на 31,7%; $p < 0,01$ і на 32,0%; $p < 0,01$), РІСР (на 41,3%; $p < 0,01$ і на 33,7%; $p < 0,05$).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН, у порівнянні з групою збереженої функції нирок, встановлено достовірно менший рівень ТІМП-1 (на 16,9%; $p < 0,01$) на тлі суттєво більшого рівня ММП-9 (на 2,9%; $p < 0,05$) та тенденції до більшого рівня РІСР (на 15,4%; $p > 0,05$).

У хворих з легкою ДН, в порівнянні з групою зі збереженою функцією нирок, встановлено тенденцію до більш високих рівнів ММП-9 (на 3,5%; $p > 0,05$), РІСР (на 4,3%; $p > 0,05$).

У хворих з помірною ДН, в порівнянні з групою легкої ДН, не встановлено вірогідної відмінності між показниками.

Останнім часом все більше уваги дослідників привертає використання галектина-3 в якості можливого біомаркера ХСН. Завдяки наявності в своїй структурі колагеноподібного домену галектин зв'язується з широким спектром протеїнів екстрацелюлярного матриксу. Галектин-3 посилює прозапальні сигнали, володіючи хемотаксичними властивостями по відношенню до макрофагів і моноцитів, індукує адгезію нейтрофілів і реліз прозапальних факторів лейкоцитів і лаброцитів, бере участь в фагоцитозі нейтрофілів макрофагами [240]. Крім того, механічна і нейрогуморальна стимуляція призводять до клітинної проліферації, секреції проколагену,

галектину-3 макрофагами. sST2 є розчинною ізоформою ST2, який відноситься до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 і являє собою білок, що секретується у відповідь на механічне напруження [241].

Дані про біомаркери біомеханічного стресу та запалення у хворих на ХСН зі зниженою ФВ наведені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Маркери біомеханічного стресу та запалення у хворих на
ХСНзнФВ ішемічного генезу, М±SD**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
Галектин-3, нг/мл	1,6±0,84	6,67±4,27 ^{^^}	4,24±4,61 [^]	4,51±4,01 [^]
sST2, пг/мл	1016,8±294,7	1355,6±552,1 [^]	1694,6±662,8 ^{^^}	1561,5±761,2 ^{^^}
Фібриноген, г/л	2,5±0,34	3,11±0,46 [^]	3,12±0,61 [^]	3,36±0,63 [^]

Примітки:

- * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001);
- ^ – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^ ^ p<0,001).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною та легкою дисфункцією нирок, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно більш високі рівні галектину-3 (на 76,0%; p<0,01 і на 43,9%; p<0,05), sST2 (на 24,9%; p<0,05 і на 39,9%; p<0,01), фібриногену (на 19,6%; p<0,05 і на 19,9%; p<0,05).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН, у порівнянні з групою збереженої функції нирок, встановлено тенденції до більшого рівня

галектину-3 (на 32,4%; $p>0,05$) та меншого рівня sST2 (на 13,2%; $p>0,05$), фібриногену (на 7,44%; $p>0,05$).

У хворих з легкою ДН, в порівнянні з групою збереженою функції нирок, встановлено тенденцію до більш високих рівнів sST2 (на 7,8%; $p>0,05$).

У хворих з помірною ДН, в порівнянні з групою легкої ДН, не встановлено вірогідної відмінності між показниками.

Звертає на себе увагу достовірне підвищення сироваткового рівня sST2 (рис. 5.1) зі збільшенням ФК за відсутності вірогідної різниці в залежності від ШКФ, що може вказувати на патогенетичне значення цього маркера у розвитку та прогресуванні ХСН.

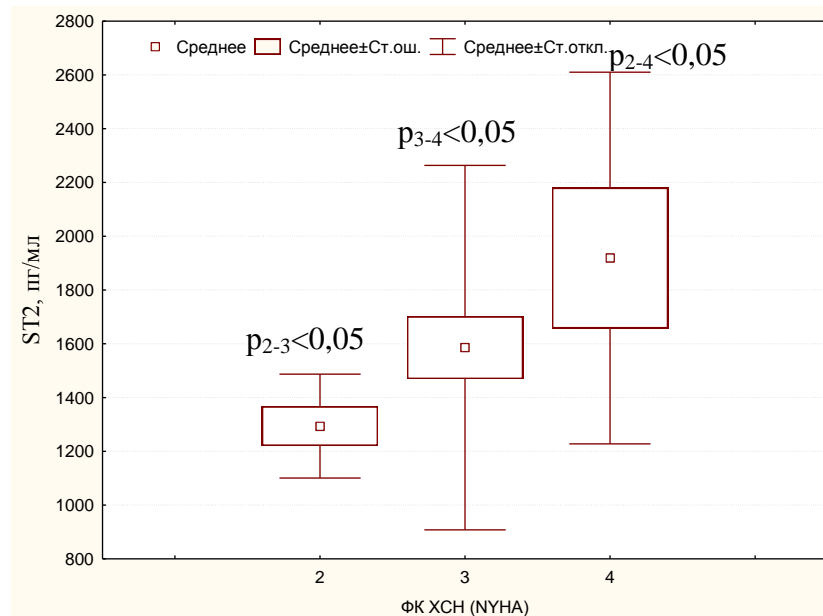


Рис. 5.1. Рівень сироваткового ST2 у хворих на ХСНзНФВ ішемічного генезу в залежності від функціонального класу.

Підвищена секреція мозкового натрійуретичного пептиду є одним з найважливіших біохімічних маркерів нейрогуморальної активації у відповідь на перевантаження об'ємом і розтягнення кардіоміоцитів [104]. У пацієнтів з ХСН поряд з підвищенням рівня альдостерону в плазмі крові, порушується регуляція роботи мінералокортикоїдного рецептора (MR) не тільки в міокарді, але і в макрофагах. Альдостерон і активовані MR -

основні тригери активації запальних цитокінів, ліпоперекісного окислення, зниження антиоксидантного резерву, підвищення тканинного АПФ, експресії АТ₁-рецепторів, рівня інгібітора активатора плазміногена-1 (РАІ-1), зниження NO та продукції ендотеліальних клітин-попередників, що супроводжується посиленням дисфункції ендотелію і зниженням репаративних можливостей судинної мережі [242].

Дані про біомаркери кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСНзнФВ наведені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

**Маркери кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на
ХСНзнФВ ішемічного генезу, М±SD, Me[Q₂₅;Q₇₅]**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольн а група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
Альдостерон, пг/мл	66,5±24,9	158,1±97,2 [^]	162,5±86,7 [^]	133,3±98,0 [^]
NTproBNP, нг/мл	150 [98;189]	650 [541;1402] ^{^^^}	697 [283;900] ^{^^^}	317 [235;1575] ^{^^^}

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001);

2. # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001);

3. ^ – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^^ p<0,001).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною та легкою ДН, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно більш високі рівні

альдостерону (на 57,9%; $p<0,05$ і на 59,1%; $p<0,05$), NTproBNP (у 6,0 раз; $p<0,001$ і у 4,5 рази; $p<0,001$).

У хворих з помірною ДН в порівнянні зі збереженою функцією встановлено більш високі рівні альдостерону (на 15,7%; $p<0,05$) та NTproBNP (на 22,5%; $p<0,05$).

У хворих з помірною ДН, в порівнянні з групою легкої ДН, не встановлено вірогідної відмінності між показниками.

Дані про біомаркери ураження нирок у хворих на ХСНзнФВ наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Маркери ураження нирок у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу, $M\pm SD$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=37)	60–89 (n=91)	≥90 (n=12)
Цистатин С, нг/мл	563,4±232,8	1688,2±399,8 ^^	1291,4±237,6^^ **	1087±131,2^* *
NGAL, нг/мл	23,5±10,6	32,6±15,5^	35,1±25,2^	39,0±15,9^

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$);

2. ^ – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ $p<0,05$; ^^ $p<0,01$; ^^ ^ $p<0,001$).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною та легкою ДН, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно більш високі рівні цистатину С (у 2,9 рази; $p<0,01$ і у 2,3 рази; $p<0,01$), NGAL (на 72,1%; $p<0,05$ і на 33,0%; $p<0,05$).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН, у порівнянні з групою збереженої функції нирок, встановлено достовірно більший рівень цистатину С (на 35,6%; $p<0,05$).

У хворих з легкою ДН, в порівнянні з групою збереженої функції нирок, встановлено вірогідно вищий рівень цистатину С (на 15,8%; $p<0,05$).

У хворих з помірною ДН, в порівнянні з групою легкої ДН, встановлено більш високий рівень цистатину С (на 23,5%; $p<0,05$). Крім того, рівень цистатину С у хворих ХСНзнФВ з IV ФК ХСН був достовірно вище, ніж у хворих III та II ФК (рис. 5.2)

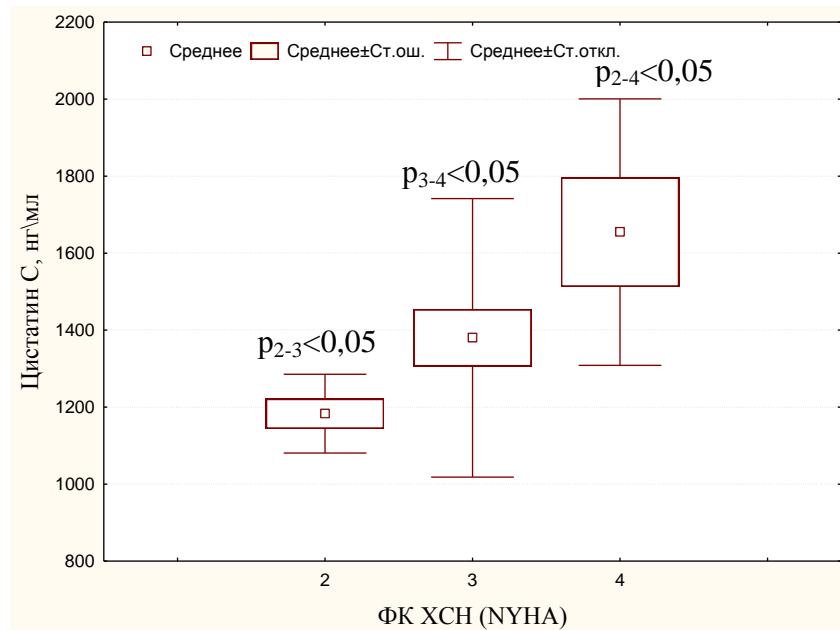


Рис. 5.2. Рівень сироваткового цистатину С у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу в залежності від функціонального класу ХСН.

Отже, у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з помірною ДН встановлено підвищення вмісту ТІМП-1, ММП-9, РІСР, sST2, галектину-3, альдостерону, NTproBNP, цистатину С, NGAL. При помірній ДН, у порівнянні з групою збереженої функції нирок, встановлено більш високі рівні ММП-9 (на 2,9%; $p<0,05$), альдостерону (на 15,7%; $p<0,05$), NTproBNP (на 22,5%; $p<0,05$), цистатину С (на 35,6%; $p<0,05$), на тлі меншого рівня ТІМП-1 (на 16,9%; $p<0,01$), що свідчить про переважання процесів

деградації колагену та більш виражене клубочкове та тубулоінтерстиціальне ураження нирок. Крім того, встановлено достовірне підвищення сироваткового рівня sST2 зі збільшенням ФК ХСН, а рівень цистатину С у хворих ХСНзНФВ з IV ФК ХСН був достовірно вище, ніж у хворих III та II ФК.

5.2. Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними і структурно-функціональними параметрами серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з помірною дисфункцією нирок

Для встановлення взаємозв'язку біомаркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу та запалення з клініко-лабораторними показниками використовували кореляційний аналіз. Кореляційні зв'язки показників у хворих на ХСНзНФВ ішемічного генезу наведені у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу,
біомеханічного стресу та запалення з клініко-лабораторними
показниками у хворих на ХСНзНФВ, r**

Показник, одиниці вимірювання	ТІМП-1, пг/мл	ММП-9, нг/мл	РІСР, пг/мл	Галектин- 3, нг/мл	sST2, пг/мл
1	2	3	4	5	6
ЧСС, уд/хв	r=+0,36*	r=+0,16	r=-0,14	r=+0,15	r=+0,17
ФК ХСН, у.о.	r=+0,31*	r=-0,12	r=-0,02	r=-0,14	r=+0,26
Шкала Борга, бали	r=+0,36*	r=+0,05	r=-0,13	r=-0,06	r=+0,27
ЗХ, ммоль/л	r=-0,46*	r=-0,21	r=-0,08	r=-0,03	r=-0,26
Фібриноген, г/л	r=-0,16	r=+0,34*	r=-0,02	r=-0,04	r=-0,06

Продовж. табл. 5.5

1	2	3	4	5	6
Гемоглобін, г/л	r=-0,10	r=+0,29*	r=+0,05	r=+0,11	r=-0,10
Лімфоцити, %	r=-0,14;	r=-0,21	r=-0,47*	r=-0,38	r=-0,08
Паличкоядерні, %	r=-0,13	r=+0,14	r=-0,09	r=+0,61*	r=-0,03
Сегментоядерні, %	r=+0,18	r=+0,07	r=+0,09	r=-0,46*	r=+0,03
Еозинофіли, %	r=-0,10	r=-0,20	r=-0,12	r=+0,62*	r=+0,22
Білірубін, ммоль/л	r=+0,10	r=+0,22	r=-0,09	r=+0,31*	r=+0,22

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено достовірний прямий зв'язок рівня ТІМП-1 з ЧСС ($r=+0,36$; $p < 0,05$), ФК ХСН ($r=+0,31$; $p < 0,05$); шкалою Борга ($r=+0,36$; $p < 0,01$), зворотній зв'язок з ЗХ ($r=-0,46$; $p < 0,01$); прямий зв'язок рівня ММП-9 з фібриногеном ($r=+0,34$; $p < 0,05$), гемоглобіном ($r=+0,29$; $p < 0,05$); прямий зв'язок концентрації галектину-3 з паличкоядерними нейтрофілами ($r=+0,61$; $p < 0,01$); еозинофілами ($r=+0,62$; $p < 0,01$), білірубіном ($r=0,31$; $p < 0,05$), зворотній зв'язок з сегментоядерними нейтрофілами ($r=-0,46$; $p < 0,01$) та РІСР з лімфоцитами ($r=-0,47$; $p < 0,01$).

Для встановлення взаємозв'язку біомаркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу та запалення з показниками структурно-функціонального стану серця використовували кореляційний аналіз. При проведенні кореляційного аналізу виявлено достовірний прямий зв'язок рівня ТІМП-1 з правим передсердям ($r=+0,73$; $p < 0,05$), цистатином С ($r=+0,73$; $p < 0,05$); концентрації ММП-9 з МК Е ($r=+0,78$; $p < 0,05$), Е/А ($r=+0,96$; $p < 0,05$); рівня РІСР з КСО ($r=+0,64$; $p < 0,05$), ударним об'ємом ($r=+0,63$; $p < 0,05$), галектином-3 ($r=+0,69$; $p < 0,05$); зворотній зв'язок вмісту галектина-3 з ФВ ($r=-0,73$; $p < 0,05$) та прямий зв'язок sST2 з Е/А ($r=+0,96$; $p < 0,05$), що наведено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу,
біомеханічного стресу та запалення зі структурно-функціональними
параметрами серця у хворих на ХСНзНФВ з помірною дисфункцією
нирок, г**

Показник, одиниці вимірювання	ТІМП-1, пг/мл	ММП-9, нг/мл	РІСР, пг/мл	Галектин- 3, нг/мл	sST2, пг/мл
ЛП, см	r=+0,30	r=+0,11	r=+0,09	r=+0,41	r=-0,28
МК А, м/с	r=-0,87	r=-0,81	r=+0,59	r=-0,95*	r=-0,35
МК Е, м/с	r=+0,51	r=+0,78*	r=+0,14	r=+0,26	r=-0,11
Е/А, у.о.	r=+0,21	r=+0,96*	r=-0,08	r=-0,93*	r=+0,96*
КСО, мл	r=-0,09	r=+0,32	r=+0,64*	r=+0,48	r=-0,22
УО, мл	r=+0,42	r=+0,32	r=+0,63*	r=+0,63*	r=-0,33
ФВ, %	r=+0,29	r=+0,11	r=-0,52	r=-0,73*	r=-0,11
ПП, см	r=+0,73*	r=+0,03	r=+0,26	r=+0,02	r=+0,12
Цистатин С, нг/мл	r=+0,73*	r=+0,34	r=+0,19	r=-0,03	r=-0,02
Галектин-3, нг/мл	r=+0,34	r=+0,41	r=+0,69*	r=+1,0	r=-0,12

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний (p<0,05).

Кореляційний аналіз зв'язку маркерів кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок з клініко-лабораторними показниками у хворих на ХСНзНФВ дозволив встановити достовірний прямий зв'язок рівня цистатину С з тривалістю госпіталізації (r=+0,35; p<0,05), відчуттям задишки за шкалою Борга (r=+0,34; p<0,05), ШОЕ (r=+0,31; p<0,05), зворотній зв'язок з ШКФ (r=-0,40; p<0,05), еритроцитами (r=-0,53; p<0,01) та гемоглобіном (r=-0,38; p<0,05); прямий зв'язок концентрації NGAL з

фібриногеном ($r=+0,30$; $p<0,05$), лейкоцитами ($r=+0,30$; $p<0,05$); NTproBNP з тривалістю госпіталізації ($r=+0,47$; $p<0,01$) та з паличкоядерними нейтрофілами ($r=+0,42$; $p<0,05$), що наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

**Взаємозв'язок маркерів кардіоваскулярного ремоделювання,
ураження нирок з клініко-лабораторними показниками у хворих на
ХСНзнФВ, r**

Показник, одиниці вимірювання	Альдостерон, пг/мл	NTproBNP, нг/мл	Цистатин С, нг/мл	NGAL, нг/мл
Ліжко-день, доба	$r=+0,11$	$r=+0,47^*$	$r=+0,35^*$	$r=+0,13$
Шкала Борга, бали	$r=+0,26$	$r=+0,32$	$r=+0,34^*$	$r=+0,17$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$r=+0,01$	$r=-0,25$	$r=-0,40^*$	$r=-0,14$
Еритроцити, 10 ¹² /л	$r=-0,10$	$r=-0,15$	$r=-0,53^*$	$r=-0,16$
Паличкоядерні, %	$r=+0,05$	$r=+0,42^*$	$r=-0,08$	$r=-0,15$
Гемоглобін, г/л	$r=+0,03$	$r=-0,24$	$r=-0,38^*$	$r=-0,05$
ШОЕ, мм/год	$r=+0,08$	$r=-0,06$	$r=+0,31^*$	$r=-0,04$
Фібриноген, г/л	$r=+0,01$	$r=-0,10$	$r=+0,05$	$r=+0,30^*$
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	$r=+0,15$	$r=-0,05$	$r=+0,24$	$r=+0,30^*$

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p<0,05$).

Достовірних кореляційних зв'язків альдостерону з клініко-лабораторними показниками не встановлено.

Результати кореляційного аналізу маркерів кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок зі структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з помірною ДН дозволив встановити достовірний прямий зв'язок рівня цистатину С з діаметром лівого передсердя ($r=+0,70$; $p<0,05$), індексом маси міокарда ЛШ ($r=+0,6$; $p<0,05$); концентрації NGAL з об'ємом лівого передсердя ($r=+0,88$; $p<0,05$), індексом об'єм лівого передсердя ($r=+0,93$;

$p < 0,05$), E/A ($r = +0,62$; $p < 0,05$) та зворотній зв'язок NGAL з ФВ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), що наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Взаємозв'язок маркерів кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок зі структурно-функціональними параметрами серця у хворих на ХСНзФВ з помірною дисфункцією нирок, r

Показник, одиниці вимірювання	Альдостерон, пг/мл	NTproBNP, нг/мл	Цистатин С, нг/мл	NGAL, нг/мл
ЛП, см	$r = +0,41$	$r = +0,21$	$r = +0,70^*$	$r = +0,25$
ОЛП, мл	$r = +0,71$	$r = +0,19$	$r = +0,76$	$r = +0,88^*$
ІОЛП, мл/м ²	$r = +0,57$	$r = +0,43$	$r = +0,68$	$r = +0,93^*$
ІММЛШ, г/м ²	$r = +0,37$	$r = +0,11$	$r = +0,60^*$	$r = +0,46$
КСО, мл	$r = -0,04$	$r = -0,17$	$r = -0,19$	$r = +0,62^*$
ФВ, %	$r = +0,004$	$r = -0,17$	$r = -0,04$	$r = -0,6^*$
E/A, у.о.	$r = +0,79$	$r = +0,11$	$r = +0,44$	$r = +0,96^*$

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$).

Достовірних кореляційних зв'язків альдостерону, NTproBNP з показниками структурно-функціонального стану серця не встановлено.

Отже, у хворих на ХСНзФВ з помірною ДН встановлений тісний взаємозв'язок рівня маркерів екстрацелюлярного матриксу (ММП-9, ТІМП-1, РІСР), біомеханічного стресу (галектин-3), кардіоваскулярного ремоделювання (NTproBNP), ураження нирок (цистатин С) і з клініко-лабораторними та структурно-функціональними показниками серця, що відображають наявність ремоделювання ЛШ, систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

5.3. Стан біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від ниркової функції

Результати дослідження стану індикаторів екстрацелюлярного матриксу у хворих на ХСН зі збереженою ФВ наведені у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Маркери синтезу та деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, $M \pm SD$, $Me[Q_{25}; Q_{75}]$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
ТІМП-1, пг/мл	246,1±135,8	364,5±324,3 [^]	325,1±148,8 [^]	288,4±46,2 [*]
ММП-9, нг/мл	6,4±1,9	9,9±1,5 ^{^^}	9,0±1,6 ^{*^}	9,5±2,3 ^{^^}
РІСР, пг/мл	61 [49;74]	89 [86;98] [^]	84 [78;106] [^]	78 [74;88] [^]

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001);

2. ^ - вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ p<0,05; ^^ p<0,01; ^^ ^ p<0,001).

У хворих на ХСНзбФВ з помірною та легкою ДН, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно більш високий рівень ТІМП-1 (на 32,5%, p<0,05 і на 75,6%, p<0,05), ММП-9 (на 35,3%, p<0,01 і на 28,9%, p<0,01), РІСР (на 31,4%, p<0,05 і на 27,4%, p<0,05).

При порівнянні показників групи помірної ДН зі збереженою функцією нирок виявлено вірогідно більш високий рівень ТІМП-1 (на 20,8%, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз між групою легкої ДН та збереженої функції нирок виявив тенденцію до більшого рівня ТІМП-1 (на 11,3%, $p > 0,05$).

При співставленні групи з помірною та легкою ДН, встановлено більш високий рівень ММП-9 (на 9,1%, $p < 0,05$) та тенденція до вищого рівня РІСР (на 5,6%, $p > 0,05$).

Результати дослідження маркерів біомеханічного стресу та запалення у хворих на ХСН зі збереженою ФВ наведені у табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Маркери біомеханічного стресу та запалення у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, $M \pm SD$, $Me[Q_{25}; Q_{75}]$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
Галектин-3, нг/мл	1,6±0,84	3,5±2,3 ^{^^}	3,7±2,4 ^{^^}	2,3±2,2*
sST2, пг/мл	956 [794;1012]	1386 [1155;1569] [^]	1362 [1165;1534] [^]	997* [886;1180] #

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$);

2. # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$);

3. ^ - вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$; ^^^ $p < 0,001$).

У хворих на ХСНзнФВ з помірною та легкою ДН, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно більш високий рівень галектину-3 (на 54,3%, $p<0,05$ і на 56,7%, $p<0,05$), sST2 (на 26,6%, $p<0,05$ і на 25,3%, $p<0,05$).

При порівнянні показників групи помірної ДН зі збереженою функцією нирок виявлено вірогідно більш високий рівень галектину-3 (на 34,3%, $p<0,05$), sST2 (на 28,1%, $p<0,05$).

Порівняльний аналіз між групою легкої ДН та збереженої функції нирок виявив вірогідно більш високий рівень галектину-3 (на 37,8%, $p<0,05$), sST2 (на 26,8%, $p<0,05$).

При співставленні групи з помірною та легкою ДН, статистично вірогідної різниці між показниками не виявлено.

Характеристика біомаркерів кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу наведена в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Маркери кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, $M\pm SD$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
Альдостерон, пг/мл	66,5±24,9	129,9±123,4 [^]	93,6±83,6 [^]	175,4±31,7 ^{^^}
NTproBNP, нг/мл	61 [52;73]	235 [132;650] [^]	79 [26;431] ^{*^}	180 [26;392] [^]

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$);

2. ^ - вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю ([^] $p<0,05$; ^{^^} $p<0,01$; ^{^^^} $p<0,001$).

У хворих на ХСНзбФВ з помірною та легкою ДН у порівнянні з контрольною групою встановлені більш високі концентрації альдостерону (на 48,8%, $p<0,05$ і на 28,9%, $p<0,05$), NTproBNP (в 2,9 раза, $p<0,05$ і в 2,1 раза, $p<0,05$).

При порівнянні груп помірної ДН зі збереженою функцією нирок, виявлено тенденцію до підвищення NTproBNP (на 11,8%, $p>0,05$).

У хворих на ХСНзбФВ з легкою ДН в порівнянні зі збереженою функцією нирок та з помірною ДН, статистично вірогідної різниці між показниками не виявлено.

Характеристика біомаркерів ураження нирок у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу наведена в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Маркери ураження нирок у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, $M\pm SD$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²		
		30–59 (n=41)	60–89 (n=149)	≥90 (n=53)
Цистатин С, нг/мл	563,4±232,8	1878,2±915,4 ^^^	1206,5±327,4^^	982,3±200,2^ **#
NGAL, нг/мл	23,5±10,6	40,9±26,1^	36,8±17,9^	41,2±13,6^

Примітки:

1. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою помірного зниження ниркової функції (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$);

2. # – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою хворих з легким зниженням ниркової функції (# $p<0,05$; ## $p<0,01$; ### $p<0,001$);

3. ^ - вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою контролю (^ $p<0,05$; ^^ $p<0,01$; ^^^ $p<0,001$).

У хворих на ХСНзбФВ з помірною та легкою ДН у порівнянні з контрольною групою встановлені більш високі концентрації цистатину С (в 3,3 рази, $p < 0,001$ і в 2,1 рази, $p < 0,01$), NGAL (на 57,4%, $p < 0,05$ і на 36,1%, $p < 0,05$). При порівнянні груп помірної ДН зі збереженою функцією нирок, виявлено достовірно більш високі рівні цистатину С (на 47,7%, $p < 0,05$). У хворих на ХСНзбФВ з легкою ДН в порівнянні зі збереженою функцією нирок встановлено вірогідно більш високий рівень цистатину С (на 18,6%, $p < 0,05$). При співставленні показників кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок між групами помірної та легкої ДН вірогідна різниця встановлена тільки для цистатину С (на 35,7%, $p < 0,05$)

Отже, хворі на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною і легкою ДН, в порівнянні з контрольною групою, мали більш високі рівні маркерів міокардіального фіброзу – ТІМП-1, ММП-9, P1СР, галектину-3, sST2, альдостерону, NTproBNP, цистатину С, NGAL. У хворих з помірною ДН в порівнянні зі збереженою функцією нирок встановлено більш високий рівень ТІМП-1 (на 20,8%, $p < 0,05$), галектину-3 (на 34,3%, $p < 0,05$), sST2 (на 28,1%, $p < 0,05$), цистатину С (на 47,7%, $p < 0,05$) та тенденцію до підвищення NTproBNP (на 11,8%, $p > 0,05$).

5.4. Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними і структурно-функціональними параметрами серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з помірною дисфункцією нирок

З метою встановлення зв'язку між маркерами екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними і структурно-функціональними параметрами серця проведений кореляційний аналіз.

Результати кореляційного аналізу маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення із клініко-лабораторними показниками наведені в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу із клініко-лабораторними параметрами у хворих на ХСНзбФВ, r

Показник, одиниці вимірювання	ТІМП-1, пг/мл	ММП-9, нг/мл	РІСР, пг/мл	Галектин-3, нг/мл	sST2, пг/мл
Вік, роки	r=+0,13	r=+0,28	r=+0,04	r=-0,26	r=+0,36*
Шкала Борга, бали	r=+0,27	r=+0,15	r=+0,02	r=-0,06	r=+0,36*
САТ, мм рт.ст.	r=-0,39*	r=+0,11	r=-0,01	r=-0,04	r=+0,004
ДАТ, мм рт.ст.	r=+0,32*	r=+0,11	r=+0,16	r=-0,10	r=+0,006
ЧСС, уд/хв	r=-0,01	r=+0,38*	r=-0,13	r=-0,16	r=+0,21
ШОЕ, мм/год	r=-0,17	r=+0,20	r=-0,05	r=-0,20	r=+0,37*
Білірубін, ммоль/л	r=-0,06	r=-0,41*	r=-0,11	r=-0,08	r=-0,08
Еозинофіли, %	r=-0,11	r=-0,56*	r=-0,12	r=-0,06	r=-0,43
ЗХ, ммоль/л	r=-0,05	r=+0,34*	r=-0,23	r=-0,13	r=+0,06
Еритроцити, $10^{12}/л$	r=+0,35*	r=-0,22	r=-0,16	r=+0,14	r=-0,02
Фібриноген, г/л	r=-0,09	r=+0,07	r=-0,45*	r=+0,01	r=+0,10

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$).

В результаті кореляційного аналізу у хворих на ХСНзбФВ встановлений достовірний прямий зв'язок між sST2 та віком ($r=+0,36$; $p < 0,05$), відчуттям задишки за шкалою Борга ($r=+0,36$; $p < 0,05$), ШОЕ ($r=+0,37$; $p < 0,05$); рівнем ТІМП-1 з ДАТ ($r=+0,32$; $p < 0,05$), еритроцитами ($r=+0,35$; $p < 0,05$); ММП-9 з ЧСС ($r=+0,38$; $p < 0,01$), ЗХ ($r=+0,34$; $p < 0,05$); зворотній зв'язок між ТІМП-1 та САТ ($r=-0,39$; $p < 0,01$); ММП-9 з білірубіном ($r=-0,41$; $p < 0,01$), еозинофілами ($r=-0,56$; $p < 0,05$); РІСР з фібриногеном ($r=-0,45$; $p < 0,01$).

Не встановлено жодного достовірного кореляційного взаємозв'язку між клініко-лабораторними показниками та галектином-3.

Результати кореляційного аналізу маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення зі структурно-функціональними показниками серця у хворих на ХСНзбФВ наведені в табл. 5.14.

Таблиця 5.14

Взаємозв'язок маркерів екстрацелюлярного матриксу зі структурно-функціональними параметрами серця у хворих на ХСНзбФВ з помірною дисфункцією нирок, r

Показник, одиниці вимірювання	ТІМП-1, пг/мл	ММП-9, нг/мл	РІСР, пг/мл	Галектин- 3, нг/мл	sST2, пг/мл
МШПд, см	r=+0,19	r=+0,25	r=-0,41	r=-0,84*	r=-0,003
ТЗСЛШд, см	r=-0,91*	r=-0,14	r=+0,06	r=-0,96	r=+0,19
ОЛП, мл	r=-0,37	r=+0,34	r=+0,25	r=-0,59	r=-0,95*
ІОЛП, мл/м ²	r=-0,38;	r=+0,34	r=+0,24	r=-0,60	r=-0,95*
ДПШ, см	r=-0,36	r=-0,60	r=+0,45	r=-0,06	r=-0,73*;
NTproBNP, нг/мл	r=+0,11	r=-0,84*	r=-0,40	r=+0,17	r=-0,51
ТІМП-1, пг/мл	r=1,0	r=-0,03	r=-0,41	r=-0,92*	r=-0,09

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний (p<0,05).

В результаті кореляційного аналізу встановлений зворотній зв'язок між sST2 та ОЛП (r=-0,95; p<0,05), ІОЛП (r=-0,95; p<0,05), ДПШ (r=-0,73; p<0,05); рівнем галектину-3 з МШПд (r=-0,84; p<0,05), ТІМП-1 з ТЗСЛШд (r=-0,91; p<0,05), ММП-9 з NTproBNP (r=-0,84; p<0,05); концентрацією галектину-3 з ТІМП-1 (r=-0,92; p<0,05).

Не встановлено жодного достовірного кореляційного взаємозв'язку між структурно-функціональними параметрами серця та РІСР.

Дані про кореляційні зв'язки між маркерами кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними показниками у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу наведені в табл. 5.15.

Таблиця 5.15

Взаємозв'язок маркерів нейрогуморальної кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок із клініко-лабораторними показниками у хворих на ХСНзбФВ, r

Показник, одиниці вимірювання	Альдостерон, пг/мл	NTproBNP, нг/мл	Цистатин С, нг/мл	NGAL, нг/мл
Вік, роки	r=-0,06;	r=+0,27	r=+0,31*	r=-0,04
ФК ХСН, у.о.	r=-0,05	r=+0,20	r=+0,35*	r=-0,12
Шкала Борга, бали	r=-0,08	r=+0,35*	r=+0,40*	r=+0,15
САТ, мм рт.ст.	r=+0,28	r=+0,42*	r=+0,31*	r=-0,08
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	r=+0,08	r=-0,15	r=-0,47*	r=-0,13
Еритроцити, 10 ¹² /л	r=-0,33*	r=+0,39*	r=-0,07	r=-0,27
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	r=+0,12	r=-0,06	r=-0,33*	r=+0,05
Паличкоядерні, %	r=-0,05	r=+0,28	r=+0,58*	r=+0,21
Гемоглобін, г/л	r=-0,37*	r=-0,17	r=-0,21	r=-0,42*
Калій, ммоль/л	r=-0,04	r=-0,15	r=-0,05	r=-0,38*

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний (p<0,05).

За допомогою кореляційного аналізу встановлено достовірний прямий зв'язок між концентрацією цистатину С та віком (r=+0,31; p<0,05), ФК ХСН (r=+0,35; p<0,01), відчуттям задишки за шкалою Борга (r=+0,40; p<0,01), САТ (r=+0,31; p<0,05), паличкоядерними нейтрофілами (r=+0,58; p<0,01) та зворотній зв'язок з ШКФ (r=-0,47; p<0,001), лейкоцитами (r=-0,33; p<0,05); прямий зв'язок між рівнем NTproBNP та відчуттям задишки за шкалою Борга (r=+0,35; p<0,05), САТ (r=+0,42; p<0,05), еритроцитами (r=+0,39; p<0,05); зворотній зв'язок встановлений між альдостероном та

еритроцитами ($r=-0,33$; $p<0,05$), гемоглобіном ($r=-0,37$; $p<0,05$); рівнем NGAL та гемоглобіном ($r=-0,42$; $p<0,01$), концентрацією калію ($r=-0,38$; $p<0,05$).

Дані про кореляційні зв'язки між маркерами кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок зі структурно-функціональними показниками серця у хворих на ХСНзбФВ наведені в табл. 5.16.

Таблиця 5.16

Взаємозв'язок маркерів кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок з структурно-функціональними параметрами серця у хворих на ХСНзбФВ з помірною дисфункцією нирок, r

Показник, одиниці вимірювання	Альдостерон, пг/мл	NTproBNP, нг/мл	Цистатин С, нг/мл	NGAL, нг/мл
ФВ, %	$r=+0,03$	$r=-0,88^*$	$r=-0,29$	$r=-0,33$
Ао, см	$r=+0,40$	$r=+0,34$	$r=+0,64^*$	$r=+0,47$
ОЛП, мл	$r=+0,73$	$r=+0,99^*$	$r=-0,06$	$r=-0,57$
ІОЛП, мл/м ²	$r=+0,74$	$r=+0,99^*$	$r=-0,05$	$r=-0,56$
КДР, см	$r=+0,12$	$r=+0,63^*$	$r=+0,47$	$r=+0,25$
КСР, см	$r=+0,13$	$r=+0,63^*$	$r=+0,44$	$r=+0,09$
МШПс, см	$r=+0,77^*$	$r=+0,34$	$r=+0,71$	$r=+0,12$
ТЗСЛШс, см	$r=+0,78^*$	$r=+0,15$	$r=+0,73$	$r=+0,03$
ІММЛШ, г/м ²	$r=+0,30$	$r=+0,6^*$	$r=+0,56$	$r=+0,57$
КДО, мл	$r=+0,17$	$r=+0,64^*$	$r=+0,49$	$r=+0,28$
КСО, мл	$r=+0,16$	$r=+0,69^*$	$r=+0,53$	$r=+0,10$
sST2, пг/мл	$r=-0,76^*$	$r=+0,36$	$r=-0,01$	$r=+0,37$
NTproBNP, нг/мл	$r=+0,34$	$r=+1,0$	$r=+0,84^*$	$r=+0,40$
Галектин-3, нг/мл	$r=+0,39$	$r=+0,17$	$r=-0,04$	$r=-0,83^*$

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p<0,05$).

За допомогою кореляційного аналізу встановлено достовірний прямий зв'язок між концентрацією NTproBNP та ОЛП ($r=+0,99$; $p<0,05$), ІОЛП ($r=+0,99$; $p<0,05$), КДР ($r=+0,63$; $p<0,05$), КСР ($r=+0,63$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,6$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,64$; $p<0,05$), КСО ($r=+0,69$; $p<0,05$); між рівнем цистатину С та діаметром Ао ($r=+0,64$; $p<0,05$), вмістом NTproBNP ($r=+0,84$; $p<0,05$); вмістом альдостерону і МШПс ($r=+0,77$; $p<0,05$), ТЗСЛШс ($r=+0,78$; $p<0,05$). Зворотній зв'язок встановлений між альдостероном та sST2 ($r=-0,76$; $p<0,05$), NGAL та галектином-3 ($r=-0,83$; $p<0,05$), NTproBNP з ФВ ($r=-0,88$; $p<0,05$).

Отже, у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною дисфункцією нирок встановлено тісний кореляційний зв'язок між маркерами екстрацелюлярного матриксу та біомеханічного стресу (sST2, галектин-3, ММП-9), кардіоваскулярного ремоделювання (NTproBNP), ураження нирок (цистатин С) із клініко-лабораторними та структурно-функціональними показниками серця, що відображають ремоделювання ЛШ, систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

5.5. Субаналіз стану біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з артеріальною гіпертензією в анамнезі

З метою оцінки впливу артеріальної гіпертензії на параметри кардіоваскулярного ремоделювання нами проведений субаналіз маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу в залежності від наявності артеріальної гіпертензії в анамнезі.

Результати дослідження стану екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСНзнФВ з АГ наведений в табл. 5.17

Таблиця 5.17

Біомаркери у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу в залежності від наявності АГ в анамнезі, Me[Q₂₅;Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	АГ (+)	АГ (-)
		(n=115)	(n=25)
ТІМП-1, пг/мл	244 [218;294]	347 [241;451]	368 [241;555]
ММП-9, нг/мл	6,2 [5,6;7,9]	9,0 [7,3;10,7]	9,2 [8,5;14,0]*
РІСР, пг/мл	61 [49;74]	94 [84;115]	86 [76;97]
Галектин-3, нг/мл	1,5 [0,9;2,5]	2,7 [0,6;6,8]	6,0 [2,2;9,2]
sST2, пг/мл	1010 [865;1217]	1367 [1088;2134]	1466 [1233;2273]
Фібриноген, г/л	2,5 [2,1;3,8]	3,1 [2,8;3,6]	3,2 [2,8;3,7]
Альдостерон, пг/мл	64 [52;81]	175 [66;230]	196 [116;216]
NTproBNP, нг/мл	61 [52;73]	627 [317;1048]	736 [435;1095]
Цистатин С, нг/мл	560 [428;610]	1367 [1162;1757]	1087 [1000;1246]
NGAL, нг/мл	24,0 [19,5;29,6]	27,6 [21,3;43,5]	44,4 [31,5;46,8]

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою АГ в анамнезі (p<0,05).

Серед досліджених біомаркерів тільки рівень ММП-9 досяг статистично вірогідної різниці між групами з АГ та без АГ в анамнезі (на 2,4%, p<0,05). Ці дані дозволяють зробити висновок, що отримані в попередніх розділах результати, стосовно патогенетичної ролі біомаркерів у

розвитку помірної ДН, мають високу достовірність, і відкидають припущення впливу гіпертонічного ангіосклероза на розвиток дисфункції у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ішемічного генезу.

Результати дослідження біомаркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСНзбФВ наведені в табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Біомаркери у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу в залежності від наявності АГ в анамнезі, Me[Q₂₅;Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	АГ (+)	АГ (-)
		(n=221)	(n=22)
ТІМП-1, пг/мл	244 [218;294]	263 [198;347]	499 [174;982]**
ММП-9, нг/мл	6,2 [5,6;7,9]	9,3 [7,9;10,5]	7,3 [6,6;10,9]*
РІСР, пг/мл	61 [49;74]	87 [78;98]	89 [76;102]
Галектин-3, нг/мл	1,5 [0,9;2,5]	1,7 [0,38;7,34]	8,1 [1,06;10,04]
sST2, пг/мл	1010 [865;1217]	1284 [1151;1528]	1635 [1546;1724]
Фібриноген, г/л	2,5 [2,1;3,8]	3,0 [2,6;3,4]	3,0 [2,7;3,3]
Альдостерон, пг/мл	64 [52;81]	66 [31;174]	53 [32;74]
NTproBNP, нг/мл	61 [52;73]	153 [42;392]	242 [34;471]
Цистатин С, нг/мл	560 [428;610]	1121 [943;1526]	895 [874;1000]
NGAL, нг/мл	24,0 [19,5;29,6]	29,1 [24,6;50,1]	24,0 [16,8 ;50,4]

Примітка.* – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою АГ в анамнезі (* p<0,05; ** p<0,01).

У хворих на ХСНзбФВ з АГ в анамнезі встановлено більш високий рівень ММП-9 (на 21,4%, $p<0,05$) на тлі більш низької концентрації ТІМП-1 (на 47,3%, $p<0,01$). При порівнянні вмісту інших біомаркерів не виявлено вірогідної різниці.

Таким чином, у хворих на ХСНзнФВ з АГ у порівнянні з групою без АГ встановлений більш низький вміст ММП-9 (на 2,4%, $p<0,05$) і навпаки, у хворих на ХСНзбФВ з АГ виявлений більш високий рівень ММП-9 (на 21,4%, $p<0,05$) на тлі більш низької концентрації ТІМП-1 (на 47,3%, $p<0,01$), що свідчить про різні фенотипічні механізми розвитку ХСН, і можна допустити припущення про відсутність впливу АГ на розвиток дисфункції нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу.

5.6. Субаналіз стану біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу в залежності від наявності фібриляції передсердь в анамнезі

Результати дослідження біомаркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСНзнФВ з ФП наведені в табл. 5.19.

Таблиця 5.19

Біомаркери у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу в залежності від наявності ФП в анамнезі, Me[Q₂₅;Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	ФП (+)	ФП (-)
		(n=47)	(n=93)
1	2	3	4
ТІМП-1, пг/мл	244 [218;294]	451 [316;634]	284 [198;451]*

Продовж. табл. 5.19

1	2	3	4
ММП-9, нг/мл	6,2 [5,6;7,9]	10,0 [8,4;11,5]	8,5 [7,0;9,7]*
РІСР, пг/мл	61 [49;74]	92 [80;96]	94 [83;115]
Галектин-3, нг/мл	1,5 [0,9;2,5]	5,49 [2,28;7,02]	2,45 [0,56;8,48]*
sST2, пг/мл	1010 [865;1217]	1441 [1148;2159]	1296 [1101;2192]*
Фібриноген, г/л	2,5 [2,1;3,8]	3,2[2,8;3,6]	3,1 [2,8;3,6]
Альдостерон, пг/мл	64 [52;81]	201 [150;238]	171[53;218]
NTproBNP, нг/мл	61 [52;73]	794 [353;1365]	650 [283;798]
Цистатин С, нг/мл	560 [428;610]	1333 [1162;2000]	1306 [1113;1734]
NGAL, нг/мл	24,0 [19,5;29,6]	34,3 [25,8;46,5]	26,2 [18,6;44,4]*

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою ФП в анамнезі ($p < 0,05$).

У хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою ФВ ЛШ з фібриляцією передсердь виявлена більш висока активність матриксної металопротеїнази-9 (на 14,8%, $p < 0,05$), sST2 (на 10,1%, $p < 0,05$), галектину-3 (на 55,4%, $p < 0,05$), тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 (на 37,0%, $p < 0,05$), NGAL (на 23,6%, $p < 0,05$).

Такі дані можна пояснити з одного боку активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із затримкою рідини, натрію, дилатацією передсердь і розвитком фібриляції передсердь, а з іншого боку при фібриляції передсердь у нирках знижується експресія нейтральних ендопептидаз, відбувається стимуляція розвитку фіброзу, запалення що і призводить до порушення функції.

Результати дослідження біомаркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСНзбФВ з ФП наведені в табл. 5.20.

Таблиця 5.20

Біомаркери у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу в залежності від наявності ФП в анамнезі, Me[Q₂₅;Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=24)	ФП (+)	ФП (-)
		(n=32)	(n=211)
ТІМП-1, пг/мл	244 [218;294]	294 [195;347]	284 [198;347]
ММП-9, нг/мл	6,2 [5,6;7,9]	10,5 [8,3;11,2]	9,3 [7,9;10,3]
РІСР, пг/мл	61 [49;74]	92 [86;98]	84 [78;98]
Галектин-3, нг/мл	1,5 [0,9;2,5]	3,7 [1,7;7,3]	1,1 [0,34;7,8]*
sST2, пг/мл	1010 [865;1217]	1528 [1184;1627]	1281 [1128;1528]*
Фібриноген, г/л	2,5 [2,1;3,8]	2,9 [2,5;3,2]	3,0 [2,6;3,4]
Альдостерон, пг/мл	64 [52;81]	39 [29;207]	66 [32;172]
NTproBNP, нг/мл	61 [52;73]	132 [132;510]	166 [26;412]
Цистатин С, нг/мл	560 [428;610]	1602 [1045;1837]	1060 [925;1371]*
NGAL, нг/мл	24,0 [19,5;29,6]	35,1 [24,0;61,5]	27,9 [24,0;50,1]*

Примітка. * – вірогідність розбіжності показників у порівнянні з групою ФП в анамнезі (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).

У хворих на ХСНзбФВ з ФП в порівнянні з групою без ФП виявлено більш високий рівень галектину-3(на 70,3%, p<0,05), sST2 (на 16,2%, p<0,05), цистатину С (на 33,8%, p<0,05), NGAL (на 20,5%, p<0,05).

Отже, у хворих на ХСНзнФВ з ФП у порівнянні з групою без ФП в анамнезі, достовірно більш високі рівні маркерів біомеханічного стресу (sST2 на 10,1%, $p<0,05$), галектину-3 на 55,4%, $p<0,05$), індикаторів екстрацелюлярного матриксу (ММП-9 на 14,8%, $p<0,05$, ТІМП-1 на 37,0%, $p<0,05$) та маркер тубулярного ураження нирок (NGAL на 23,6%, $p<0,05$). У хворих на ХСН зі збереженою ФВ та ФП в анамнезі в порівнянні з групою без ФП, виявлені більш високі рівні маркерів біомеханічного стресу (галектину-3 на 70,3%, $p<0,05$, sST2 на 16,2%, $p<0,05$), клубочкового та тубулярного ураження нирок (цистатину С на 33,8%, $p<0,05$, NGAL на 20,5%, $p<0,05$).

Таким чином, у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з помірною ДН, у порівнянні зі збереженою функцією нирок, встановлено достовірно менший рівень ТІМП-1 на тлі суттєво більшого рівня ММП-9, цистатину С, що свідчить про переважання процесів деградації колагену та більш виражене порушення клубочкової функції нирок. У хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН встановлений тісний взаємозв'язок рівня маркерів міокардіального фіброзу (ММП-9, ТІМП-1, P1CP), пошкодження нирок (цистатин С, NGAL), клініко-лабораторних і структурно-функціональних показників серця, що відображають ремоделювання ЛШ, систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

При помірній ДН у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, у порівнянні зі збереженою функцією нирок, встановлено більш високий рівень ТІМП-1 (на 20,8%, $p<0,05$), галектину-3 (на 34,3%, $p<0,05$), sST2 (на 28,1%, $p<0,05$), цистатину С (на 47,7%, $p<0,05$) та тенденцію до підвищення NTproBNP (на 11,8%, $p>0,05$).

Наявність АГ асоціюється з більш низьким вмістом ММП-9 (на 2,4%, $p<0,05$), що не має самостійного впливу на розвиток дисфункції нирок у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ішемічного генезу. ФП супроводжується

достовірно більш високими рівнями маркерів біомеханічного стресу, індикаторів екстрацелюлярного матриксу та маркерами тубулярного ураження нирок.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [227, 229, 244-264].

ГЛАВА 6
ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ СЕРЦЕВО-
СУДИННИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ
НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ
НИРОК

6.1. Предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок

Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події (ССП) протягом періоду спостереження (медіана 27,9 місяців) виникли у 92 (65,7%) хворих на ХСНзнФВ, серед яких – повторний фатальний ІМ у 8 (8,7%), раптова серцева смерть у 25 (27,2%) хворих, у 53 пацієнтів (57,6%) виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, у 4 хворих (4,3%) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 2 (2,2%) хворих нефатальний інсульт. Порівняльний аналіз встановив, що в групі пацієнтів з ССП частіше зафіксована ФП (на 22,6%; $p < 0,01$), тютюнопаління (на 18,9%; $p < 0,01$), більш виражена задишка за шкалою Борга (на 11,5%; $p < 0,0001$), нижче офісний САТ (на 6,4%; $p < 0,05$), вище ЧСС (на 8,5%; $p < 0,01$). Аналіз лабораторних маркерів виявив більш високий рівень NTproBNP (в 20 раз; $p < 0,01$), NGAL (на 31,7%; $p < 0,05$) та нижчу ШКФ (на 7,2%; $p < 0,05$). Зміни структурно-функціональних показників характеризуються більш високими ОЛП (на 20,6%; $p < 0,05$), ЮЛП (на 22,3%; $p < 0,01$), КДР (на 6,25%; $p < 0,01$), КДО (на 17,2%; $p < 0,01$), ДПШ (на 11,5%; $p < 0,01$), МК Е/А (на 24,2%; $p < 0,05$), ТЛА_{сист.} (на 25,4%; $p < 0,01$), МР (на 17,9%; $p < 0,01$) та більш низькою ФВ (на 14,4%; $p < 0,0001$). Групи співставні за призначеним лікуванням, окрім статинів, які на 14,4% менше використовувались в групі розвитку кумулятивної кінцевої точки ($p < 0,04$) що наведено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Розподіл хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ залежно від досягнення кумулятивної кінцевої точки, $M \pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	Загальна когорта	Пацієнти з ССП	Пацієнти без ССП	p ₃₋₄
	(n=140)	(n=92)	(n=48)	
1	2	3	4	5
Вік, роки	60,6±8,8	61,6±9,8	58,7±6,2	>0,05
Чоловіки	114 (81,4)	74 (80,4)	40 (83,3)	>0,05
АГ	115 (82,1)	73 (79,3)	42 (87,5)	>0,05
ІМ в анамнезі	106 (75,7)	69 (75,0)	37 (77,1)	>0,05
ФП	47 (33,6)	38 (41,3)	9 (18,7)	<0,01
Паління	32 (22,8)	27 (29,3)	5 (10,4)	<0,01
Дисліпідемія	112 (80)	71 (77,2)	41 (85,4)	>0,05
ЦД	33 (23,6)	21 (22,8)	12 (25)	>0,05
ФК ХСН III–IV	113 (80,7)	78 (84,8)	35 (72,9)	>0,05
Шкала Борга, бали	6 [5;8]	7 [5;8]	5 [4;7]	<0,001
САТ, мм рт.ст.	129,7±21,2	126,7±19,8	135,4±22,9	<0,05
ДАТ, мм рт.ст.	82,4±12,5	81,1±12,7	85,0±11,8	>0,05
ЧСС, уд/хв	86,5±17,4	89,1±16,8	81,5±17,6	<0,01
ІМТ, кг/м ²	29,8±5,6	29,9±5,9	29,4±5,2	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	70,3±15,5	68,5±16,4	73,8±13,3	<0,05
Креатинін, ммоль/л	99,1±19,8	101,4± 21,1	94,8± 16,3	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	524,4 [228,2-747,1]	582,3 [368,1-995,1]	29,5 [1,6-228,2]	<0,01
NGAL, нг/мл	29,4 [21,3-45]	31,2 [23,1-46,8]	21,3 [13,8-23,4]	<0,05
ОЛП, см ³	66,1±26,1	70,5±26,7	56,0±21,7	<0,05
ЮЛП, см ³ /м ²	17,5±6,4	18,8±6,5	14,6±4,9	<0,01

Продовж. табл. 6.1

1	2	3	4	5
КДР ЛШ, см	6,3±0,8	6,4±0,8	6,0±0,7	<0,01
КДО ЛШ, мл	177,2±62,8	187,6±68,5	155,4±41,9	<0,01
ДПШ, см	2,5±0,7	2,6±0,7	2,3±0,5	<0,01
ФВ, %	34,7±7,2	32,8±7,4	38,3±4,9	<0,001
Е/А, ум.од.	1,34±0,64	1,49±0,68	1,13±0,52	<0,05
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	38,6±14,6	41,3±14,5	30,8±12,0	<0,001
МР, ступінь	1,99±0,83	2,12±0,85	1,74±0,73	<0,01
Лікування				
ІАПФ/БРА	115/11 (90,0)	76/6 (89,1)	39/5 (91,7)	>0,05
Бета-блокатори	132 (94,3)	87 (94,6)	45 (93,7)	>0,05
Діуретики	123 (87,8)	81 (88,0)	42 (87,5)	>0,05
АМР	105 (75,0)	76 (82,6)	29 (60,4)	<0,01
Антиагреганти	99 (70,7)	61 (66,3)	38 (79,2)	>0,05
Статини	118 (84,3)	73 (79,3)	45 (93,7)	<0,05
Дигоксин	26 (18,6)	21 (22,8)	5 (10,4)	>0,05
Антагоністи кальцію	20 (14,3)	12 (13,0)	8 (16,7)	>0,05
Аміодарон	26 (18,6)	18 (19,6)	8 (16,7)	>0,05
Івабрадин	21 (15,0)	16 (17,4)	5 (10,4)	>0,05

Для уточнення оптимальної точки розподілу для деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних показників проведений ROC-аналіз. Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик розвитку серцево-судинних подій достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу (cut-off point) для віку (cut-off point>65 років; площа під кривою (AUC) 0,605; 95% ДІ 0,519-0,686; чутливість 39,1%, специфічність 85,4%; $p<0,05$), задишки за шкалою Борга (cut-off point>5

балів; AUC 0,712; 95% ДІ 0,629-0,785; чутливість 72,8%; специфічність 58,3%; $p < 0,001$), що наведено в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Прогностична цінність анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСНзНФВ щодо ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut- off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутливість, %	Специфіч- ність, %	p
Вік, роки	>65	0,605	0,519-0,686	39,1	85,4	<0,05
Шкала Борга, бали	>5	0,712	0,629-0,785	72,8	58,3	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	≤70,27	0,608	0,522-0,689	54,35	70,83	<0,05
САТ, мм рт.ст	<140	0,615	0,529-0,696	88,04	35,42	<0,05
ЧСС, уд/хв.	>79	0,647	0,562-0,726	71,74	62,5	<0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	≤0,86	0,626	0,533-0,713	37,33	88,64	<0,01
NTproBNP, пг/мл	>413,5	0,930	0,815-0,984	74,3	100,0	<0,0001
NGAL, нг/мл	>25,5	0,814	0,679-0,910	69,77	100,0	<0,001
ЮЛП, см ³ /м ²	>21,12	0,696	0,575-0,801	44,9	90,48	<0,01
КДР ЛШ, см	>6,37	0,636	0,550-0,717	50,0	76,09	<0,01
ДПШ, см	>2,47	0,663	0,575-0,744	52,33	79,07	<0,001
КДО ЛШ, мл	>153	0,631	0,542-0,714	63,64	61,9	<0,01
ФВ, %	≤34,23	0,717	0,634-0,791	53,26	82,61	<0,001
Е/А, ум.од.	>1,68	0,655	0,532-0,765	40,48	92,86	<0,01
ТЛА _{сист.} , рт.ст. мм	>31,36	0,715	0,616-0,801	72,97	73,08	<0,001

Окрім того, ризик розвитку серцево-судинних подій достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу для ЧСС (cut-off point >79 уд/хв.; AUC 0,647; 95% ДІ 0,562-0,726; чутливість 71,74%; специфічність 62,5%; $p<0,01$), NTproBNP (cut-off point $>413,5$ пг/мл; AUC 0,930; 95% ДІ 0,815-0,984; чутливість 74,3%; специфічність 100,0%; $p<0,001$), NGAL (cut-off point $>25,5$ нг/мл; AUC 0,814; 95% ДІ 0,679-0,910; чутливість 69,77%; специфічність 100,0%; $p<0,0001$), ІОЛП (cut-off point $>21,12$ мл/м²; AUC 0,696; 95% ДІ 0,575-0,801; чутливість 44,9%; специфічність 90,48%; $p<0,01$), КДР (cut-off point $>6,37$ см; AUC 0,636; 95% ДІ 0,550-0,717; чутливість 50,0%; специфічність 76,09%; $p<0,01$), ДПШ (cut-off point $>2,47$ см; AUC 0,663; 95% ДІ 0,575-0,744; чутливість 52,33%; специфічність 79,07%; $p<0,001$), КДО (cut-off point >153 мл; AUC 0,631; 95% ДІ 0,542-0,714; чутливість 63,64%; специфічність 61,9%; $p<0,01$), Е/А (cut-off point $>1,68$ у.о.; AUC 0,655; 95% ДІ 0,532-0,765; чутливість 40,48%; специфічність 92,86%; $p<0,01$), ТЛА_{сист.} (cut-off point $>31,36$ мм рт.ст.; AUC 0,715; 95% ДІ 0,616-0,801; чутливість 72,97%; специфічність 73,08%; $p<0,001$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень офісного систолічного АТ (cut-off point <140 мм рт.ст.; AUC 0,615; 95% ДІ 0,529-0,696; чутливість 88,04%; специфічність 35,42%; $p<0,05$), ШКФ (cut-off point $\leq 70,27$ мл/хв/1,73м²; AUC 0,608; 95% ДІ 0,522-0,689; чутливість 54,35%; специфічність 70,83%; $p<0,05$), ЛПВЩ (cut-off point $\leq 0,86$ ммоль/л; AUC 0,626; 95% ДІ 0,533-0,713; чутливість 37,33%; специфічність 88,64%; $p<0,01$), ФВ (cut-off point $\leq 34,23$ %; AUC 0,717; 95% ДІ 0,634-0,791; чутливість 53,26%; специфічність 82,61%; $p<0,001$).

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів розвитку серцево-судинних подій був проведений однофакторний та багатофакторний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків Кокса. До однофакторного аналізу включали показники, які відібрали за допомогою ROC-аналізу. Результати одно факторного та багатофакторного аналізу наведені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Прогностичне значення анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ щодо ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки. Результати однофакторного та багатфакторного аналізу

Показник, одиниці виміру	Однофакторний аналіз			Багатфакторний аналіз		
	ВР	95% ДІ	Р	ВР	95% ДІ	р
Вік, роки	1,83	1,20-2,78	<0,01	2,75	1,67-4,50	<0,001
ЧСС, уд/хв.	2,52	1,60-3,96	<0,001	2,26	1,32-3,87	<0,01
САТ, мм рт.ст.	2,27	1,21-4,27	<0,01	1,83	1,02-3,64	<0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	1,73	1,14-2,59	<0,01	1,73	1,09-2,75	<0,05
ФВ, %	2,41	1,59-3,65	<0,001	1,94	1,21-3,11	<0,01
ЛПВЩ, ммоль\л	2,34	1,46-3,75	<0,001	1,83	1,12-2,99	<0,01
Паління	2,29	1,45-3,59	<0,001	–	–	–
ПТІ, %	3,12	1,69-5,77	<0,001	–	–	–
NTproBNP, пг/мл	3,21	1,54-6,69	<0,001	–	–	–
NGAL, нг/мл	2,35	1,20-4,61	<0,01	–	–	–
ЮЛП, см ³ /м ²	2,39	1,35-4,22	<0,01	–	–	–
КДР, см	1,69	1,12-2,54	<0,01	–	–	–
ДПШ, см	2,43	1,58-3,74	<0,001	–	–	–
КДО, мл	1,84	1,19-2,85	<0,01	–	–	–
Е/А, ум.од.	2,23	1,19-4,13	<0,01	–	–	–
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	2,46	1,47-4,11	<0,001	–	–	–
Фібриляція передсердь	1,81	1,20-2,75	<0,01	–	–	–

Примітка: ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне ($p < 0,05$) прогностичне значення щодо розвитку ССП у трирічний період спостереження: вік ($BP=1,83$; 95 % ДІ=1,20-2,78; $p < 0,01$), ЧСС ($BP=2,52$; 95 % ДІ=1,60-3,96; $p < 0,001$), САТ ($BP=2,27$; 95 % ДІ=1,21-4,27; $p < 0,01$), ШКФ ($BP=1,73$; 95 % ДІ=1,14-2,59; $p < 0,01$), ФВ ($BP=2,41$; 95 % ДІ=1,59-3,65; $p < 0,001$), ЛПВЩ ($BP=2,34$; 95 % ДІ=1,46-3,75; $p < 0,001$), тютюнопаління ($BP=2,29$; 95 % ДІ=1,45-3,59; $p < 0,001$), ПТІ ($BP=3,12$; 95 % ДІ=1,69-5,77; $p < 0,001$), NTproBNP ($BP=3,21$; 95 % ДІ=1,54-6,69; $p < 0,001$), NGAL ($BP=2,35$; 95 % ДІ=1,20-4,61; $p < 0,01$), ІОЛП ($BP=2,39$; 95 % ДІ=1,35-4,22; $p < 0,01$), КДР ($BP=1,69$; 95 % ДІ=1,12-2,54; $p < 0,01$), ДПШ ($BP=2,43$; 95 % ДІ=1,58-3,74; $p < 0,001$), КДО ($BP=1,84$; 95 % ДІ=1,19-2,85; $p < 0,01$), МК Е/А ($BP=2,23$; 95 % ДІ=1,19-4,13; $p < 0,01$), ТЛА_{сист.} ($BP=2,46$; 95 % ДІ=1,47-4,11; $p < 0,001$), ФП ($BP=1,81$; 95 % ДІ=1,20-2,75; $p < 0,01$).

З метою визначення незалежних предикторів розвитку ССП у хворих на ХСНхнФВ за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса було проаналізовано 18 показників.

За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу віку >65 років ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу достовірно збільшується у 2,75 раза (95 % ДІ 1,67-4,50; $p < 0,001$), ЧСС >79 уд/хв – у 2,26 раза (95 % ДІ 1,32-3,87; $p < 0,01$), а при наявності нижчих, ніж оптимальна точка розподілу, значень САТ ≤ 140 мм рт.ст. – ризик збільшується у 1,83 раза (95 % ДІ 1,02-3,64; $p < 0,05$), ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73м² – у 1,73 раза (95 % ДІ 1,09-2,75; $p < 0,05$), ФВ $\leq 34,23$ % – у 1,94 раза (95 % ДІ 1,21-3,11; $p < 0,01$), ЛПВЩ $\leq 0,86$ ммоль/л у 1,83 раза (95 % ДІ 1,12-2,99; $p < 0,01$).

Незалежні предиктори ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ наведені на рис. 6.1.

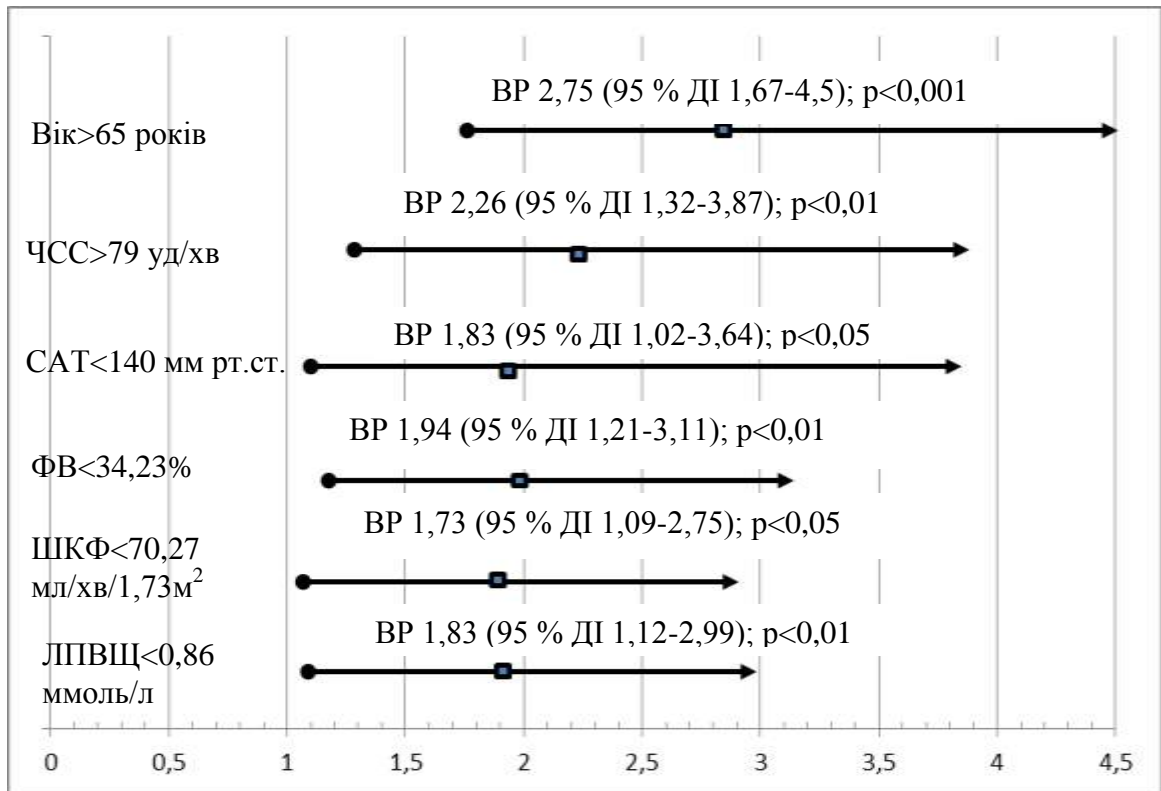


Рис. 6.1. Незалежні предиктори ризику розвитку всіх несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ.

Результати ROC-аналізу у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ щодо ризику трирічної смертності наведені в табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Прогностична цінність щодо ризику розвитку трирічної смертності деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСНзФВ. Результати ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
1	2	3	4	5	6	7
Вік, роки	>66	0,810	0,735-0,871	69,7	83,2	<0,001
ХСН, ФК	>3	0,649	0,564-0,728	24,2	95,5	<0,01

Продовж. табл. 6.4

1	2	3	4	5	6	7
Шкала Борга, бали	>7	0,740	0,659-0,810	57,6	78,5	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	≤67,56	0,685	0,602-0,761	69,7	67,3	<0,001
Креатинін, ммоль/л	>105	0,579	0,492-0,661	51,5	74,8	>0,05
ЧСС, уд/хв.	>80	0,621	0,535-0,702	72,7	48,6	<0,05
ЗХ, ммоль/л	≤3,53	0,633	0,543-0,716	45,2	82,7	<0,01
ТГ, ммоль/л	≤1,01	0,679	0,587-0,761	69,2	67	<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	≤0,46	0,673	0,580-0,757	65,4	68,9	<0,001
ПТІ, %	≤71	0,614	0,524-0,699	51,5	74,7	<0,05
ТТГ, нг/мл	>1,55	0,725	0,543-0,865	90,9	54,5	<0,05
Тромбоцити, 10 ⁹	≤230	0,668	0,535-0,784	77,3	60,5	<0,01
Питома вага сечі, у.о.	≤1014	0,652	0,567-0,730	75,8	53,3	<0,01
NTproBNP, пг/мл	696,18	0,781	0,635-0,889	62,5	90,0	<0,001
Цистатин С, нг/мл	1386,36	0,824	0,666-0,928	68,7	86,4	<0,001
ТІМП-1, пг/мл	>241,64	0,750	0,586-0,874	93,7	47,8	<0,01
ДПШ, см	>4,08	0,663	0,568-0,749	76,3	59,1	<0,01
МР, ст.	>1	0,636	0,550-0,716	90,9	27,6	<0,01
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	>45,83	0,636	0,534-0,730	55,6	72,6	<0,05

Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик трирічної смертності достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу для віку (cut-off point >66 років; площа під кривою (AUC) 0,810; 95% ДІ 0,735-0,871; чутливість 69,7%, специфічність 83,2%; $p < 0,001$), ХСН (cut-off point >3ФК; AUC 0,649; 95% ДІ 0,564-0,728; чутливість 24,2%, специфічність 95,5%; $p < 0,01$), задишки за шкалою Борга (cut-off point >7; AUC 0,740; 95% ДІ 0,659-0,810; чутливість 57,6%, специфічність 78,5%; $p < 0,001$), ЧСС (cut-off point >80; AUC 0,621; 95% ДІ 0,535-0,702; чутливість 72,7%, специфічність 48,6%; $p < 0,05$), ТТГ (cut-off point >1,55 нг/мл; AUC 0,725; 95% ДІ 0,543-0,865; чутливість 90,9%, специфічність 54,5%; $p < 0,05$), NTproBNP (cut-off point >696,18 пг/мл; AUC 0,781; 95% ДІ 0,635-0,889; чутливість 62,5%, специфічність 90,0%; $p < 0,001$), цистатин С (cut-off point >1386,36 нг/мл; AUC 0,824; 95% ДІ 0,666-0,928; чутливість 68,7%, специфічність 86,4%; $p < 0,001$), ТІМП-1 (cut-off point >241,64 пг/мл; AUC 0,750; 95% ДІ 0,586-0,874; чутливість 93,7%, специфічність 47,8%; $p < 0,01$), ДПШ (cut-off point >4,08 см; AUC 0,663; 95% ДІ 0,568-0,749; чутливість 76,3%, специфічність 59,1%; $p < 0,01$), МР (cut-off point >1 ст.; AUC 0,636; 95% ДІ 0,550-0,716; чутливість 90,9%, специфічність 27,6%; $p < 0,01$), ТЛА_{сист.} (cut-off point >45,83 мм рт.ст.; AUC 0,636; 95% ДІ 0,534-0,730; чутливість 55,6%, специфічність 72,6%; $p < 0,05$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень ШКФ (cut-off point $\leq 67,56$; AUC 0,685; 95% ДІ 0,602-0,761; чутливість 69,7%, специфічність 67,3%; $p < 0,001$), ЗХ (cut-off point $\leq 3,53$ ммоль/л; AUC 0,633; 95% ДІ 0,543-0,716; чутливість 45,2%, специфічність 82,7%; $p < 0,01$), ТГ (cut-off point $\leq 1,01$ ммоль/л; AUC 0,679; 95% ДІ 0,587-0,761; чутливість 69,2%, специфічність 67%; $p < 0,001$), ЛПДНЦ (cut-off point $\leq 0,46$ ммоль/л; AUC 0,673; 95% ДІ 0,580-0,757; чутливість 65,4%, специфічність 68,9%; $p < 0,001$), ПТІ (cut-off point ≤ 71 %; AUC 0,614; 95% ДІ 0,524-0,699; чутливість 51,5%, специфічність 74,7%; $p < 0,05$), тромбоцити (cut-off point $\leq 230 \cdot 10^9$; AUC 0,668; 95% ДІ 0,535-0,784; чутливість 77,3%, специфічність 60,5%; $p < 0,01$), питома вага сечі (cut-off

point ≤ 1014 у.о.; AUC 0,652; 95% ДІ 0,567-0,730; чутливість 75,8%, специфічність 53,3%; $p < 0,01$).

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів трирічної смертності був проведений однофакторний та багатофакторний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків Кокса (табл. 6.5). До однофакторного аналізу включали показники, які відібрали за допомогою ROC-аналізу.

Таблиця 6.5

Прогностичне значення щодо ризику розвитку трирічної смертності деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ. Результати однофакторного та багатофакторного аналізу

Показник, одиниці виміру	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	ВР	95% ДІ	Р	ВР	95% ДІ	р
1	2	3	4	5	6	7
Фібриляція передсердь	4,28	1,09-18,87	<0,001	12,94	2,20-75,85	<0,01
Цистатін С, нг/мл	3,33	1,16-9,55	<0,05	9,4	1,71-51,39	<0,01
Вік, роки	7,05	3,35-14,83	<0,001	–	–	–
ЧСС, уд/хв.	2,84	1,32-6,12	<0,01	–	–	–
Шкала Борга, бали	4,42	2,21-8,82	<0,001	–	–	–
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	3,22	1,56-6,62	<0,001	–	–	–
ХСН, ФК	3,24	1,46-7,18	<0,01	–	–	–
ЗХ, ммоль/л	3,30	1,62-6,71	<0,001	–	–	–
ТГ, ммоль/л	4,74	2,05-10,93	<0,001	–	–	–
ЛПДНЩ, ммоль/л	4,27	1,89-9,61	<0,001	–	–	–

Продовж. табл. 6.5

1	2	3	4	5	6	7
Питома вага сечі, у.о.	3,32	1,50-7,34	<0,01	–	–	–
Тромбоцити, 10 ⁹	3,90	1,44-10,56	<0,01	–	–	–
ПТІ, %	3,27	1,64-6,52	<0,001	–	–	–
ТІМП-1, пг/мл	8,15	1,08-61,35	<0,05	–	–	–
NTproBNP, пг/мл	5,28	1,90-14,68	<0,001	–	–	–
Креатинін, ммоль/л	2,66	1,34-5,25	<0,01	–	–	–
ДПШ, см	3,83	1,54-9,52	<0,01	–	–	–
МР, ст.	3,57	1,09-11,64	<0,05	–	–	–
ГЛА _{сист.} , мм рт.ст.	3,02	1,41-6,44	<0,01	–	–	–

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику розвитку трирічної смертності у хворих на ХСНзНФВ ішемічного генезу та ДН: вік (ВР 7,05; 95 % ДІ 3,35-14,83; $p<0,001$), фібриляція передсердь (ВР 4,28; 95% ДІ 1,09-18,87; $p<0,001$); цистатин С (ВР 3,33; 95% ДІ 1,16-9,55; $p<0,05$); ЧСС (ВР 2,84; 95% 1,32-6,12; $p<0,01$), задишка за шкалою Борга (ВР 4,42; 95% ДІ 2,21-8,82; $p<0,001$), ШКФ (ВР 3,22; 95% ДІ 1,56-6,62; $p<0,001$), ФК ХСН (ВР 3,24; 95% ДІ 1,46-7,18; $p<0,01$), ЗХ (ВР 3,30; 95% ДІ 1,62-6,71; $p<0,001$), ТГ (ВР 4,74; 95% ДІ 2,05-10,93; $p<0,001$), ЛПДНЩ (ВР 4,27; 95% ДІ 1,89-9,61; $p<0,001$), питома вага сечі (ВР 3,32; 95% ДІ 1,50-7,34; $p<0,01$), тромбоцити (ВР 3,90; 95% ДІ 1,44-10,56; $p<0,01$), ПТІ (ВР 3,27; 95% ДІ 1,64-6,52; $p<0,001$), ТІМП-1 (ВР 8,15; 95% ДІ 1,08-61,35; $p<0,05$), NTproBNP (ВР 5,28; 95% ДІ 1,90-14,68; $p<0,001$), креатинін (ВР 2,66; 95% ДІ 1,34-5,25; $p<0,01$), ДПШ (ВР

3,83; 95% ДІ 1,54-9,520,003; $p < 0,01$), МР (ВР 3,57; 95% ДІ 1,09-11,64; $p < 0,05$), ТЛА_{сист.} (ВР 3,02; 95% ДІ 1,41-6,44; $p < 0,01$).

З метою визначення незалежних предикторів ризиків розвитку трирічної смертності за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса було проаналізовано 19 показників. За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу цистатину С $> 1386,36$ нг/мл ризик розвитку трирічної смертності у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 9,4 раза (95 % ДІ 1,71-51,39; $p < 0,01$) та за наявності ФП у 12,94 раза (95% ДІ 2,20-75,85, $p < 0,01$).

Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу (cut-off point) для КДР (cut-off point $> 6,37$ см; AUC 0,618; 95% ДІ 0,532-0,700; чутливість 56,6%, специфічність 66,2%; $p < 0,01$), КСР (cut-off point $> 5,18$ см; AUC 0,621; 95% ДІ 0,535-0,702; чутливість 54,7%, специфічність 72,9%; $p < 0,01$), КДО (cut-off point $> 169,1$ мл; AUC 0,652; 95% ДІ 0,564-0,733; чутливість 58,8%, специфічність 65,8%; $p < 0,01$), КСО (cut-off point $> 126,7$ мл; AUC 0,675; 95% ДІ 0,587-0,754; чутливість 51,0%, специфічність 79,7%; $p < 0,001$), Е/А (cut-off point $> 1,25$ у.о.; AUC 0,656; 95% ДІ 0,532-0,765; чутливість 65,5%, специфічність 64,8%; $p < 0,05$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень віку (cut-off point ≤ 66 років; площа під кривою (AUC) 0,639; 95% ДІ 0,554-0,719; чутливість 83,0%, специфічність 36,1%; $p < 0,01$), САТ (cut-off point < 130 мм рт.ст.; AUC 0,601; 95% ДІ 0,514-0,682; чутливість 74,5%, специфічність 44,8%; $p < 0,05$), галектин-3 (cut-off point $\leq 0,09$ пг/мл; AUC 0,779; 95% ДІ 0,617-0,895; чутливість 62,5%, специфічність 87,0%; $p < 0,001$), цистатин С (cut-off point $\leq 1386,36$ нг/мл; AUC 0,734; 95% ДІ 0,566-0,864; чутливість 87,5%, специфічність 54,4%; $p < 0,01$), ФВ (cut-off point $< 28,23$ %; AUC 0,670; 95% ДІ 0,585-0,748; чутливість 39,6%, специфічність 89,4%; $p < 0,001$).

Результати ROC-аналізу анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних маркерів у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ щодо ризику госпіталізації з приводу декомпенсації наведені в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Прогностична цінність щодо ризику госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН протягом трьох років деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ.

Результати ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутли вість, %	Специ фічність, %	p
Вік, роки	≤66	0,639	0,554-0,719	83	36,1	<0,01
САТ, мм рт.ст.	<130	0,601	0,514-0,682	74,5	44,8	<0,05
Галектин-3, пг/мл	≤0,09	0,779	0,617-0,895	62,5	87,0	<0,001
Цистатин С, нг/мл	≤1386,36	0,734	0,566-0,864	87,5	54,4	<0,01
КДР, см	>6,37	0,618	0,532-0,700	56,6	66,2	<0,01
КСР, см	>5,18	0,621	0,535-0,702	54,7	72,9	<0,01
КДО, мл	>169,1	0,652	0,564-0,733	58,8	65,8	<0,01
КСО, мл	>126,7	0,675	0,587-0,754	51,0	79,7	<0,001
ФВ, %	<28,23	0,670	0,585-0,748	39,6	89,4	<0,001
Е/А, у.о.	>1,25	0,656	0,532-0,765	65,5	64,8	<0,05

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів ризику госпіталізації з приводу декомпенсації у хворих на ХСНзнФВ був проведений однофакторний та багатофакторний регресійний покроковий

аналіз пропорційних ризиків Кокса (табл. 6.7). До однофакторного аналізу включали показники, які відібрали за допомогою ROC-аналізу.

Таблиця 6.7

Прогностичне значення щодо ризику госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН протягом трьох років деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ. Результати однофакторного та багатофакторного аналізу

Показник, одиниці виміру	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	ВР	95% ДІ	Р	ВР	95% ДІ	р
ФВ, %	4,11	2,34-7,20	<0,001	4,82	1,43-16,19	<0,01
САТ, мм ртс.т.	2,02	1,08-3,78	<0,05	–	–	–
Галектин-3, пг/мл	3,15	1,14-8,68	<0,05	–	–	–
Цистатин С, нг/мл	4,32	0,98-18,9	<0,05	–	–	–
КДР, см	2,25	1,31-3,86	<0,01	–	–	–
КСР, см	2,95	1,71-5,07	<0,001	–	–	–
КДО, мл	2,43	1,39-4,25	<0,001	–	–	–
КСО, мл	3,56	2,05-6,18	<0,001	–	–	–
Е/А, у.о.	2,27	1,05-4,90	<0,05	–	–	–
АГ	2,77	1,57-4,89	<0,001	–	–	–
Тютюнопаління	2,79	1,56-5,00	<0,001	–	–	–

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації у хворих на ХСНзнФВ з дисфункцією нирок: САТ (ВР 2,02; 95 % ДІ 1,08-3,78; $p<0,05$), галектин-3 (ВР 3,15; 95% ДІ 1,14-8,68; $p<0,05$), цистатин С (ВР 4,32; 95% ДІ 0,98-18,9; $p<0,05$), КДР (ВР 2,25; 95% ДІ 1,31-3,86; $p<0,01$), КСР (ВР 2,95; 95% ДІ 1,71-5,07; $p<0,001$), КДО (ВР 2,43; 95% ДІ 1,39-4,25; $p<0,001$), КСО

(ВР 3,56; 95% ДІ 2,05-6,18; $p < 0,001$), ФВ (ВР 4,11; 95% ДІ 2,34-7,20; $p < 0,001$), Е/А (ВР 2,27; 95% ДІ 1,05-4,90; $p < 0,05$), АГ (ВР 2,77; 95% ДІ 1,57-4,89; $p < 0,001$), тютюнопаління (ВР 2,79; 95% ДІ 1,56-5,00; $p < 0,001$).

З метою визначення незалежних предикторів ризику госпіталізації з приводу декомпенсації за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса було проаналізовано 11 показників. Встановлено, що при наявності нижчих, ніж оптимальна точка розподілу, значень ФВ ризик госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 4,8 рази (95 % ДІ 1,43-16,19; $p < 0,01$).

Отже, незалежними предикторами розвитку несприятливих ССП у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією протягом трирічного спостереження є: вік понад 65 років, ЧСС понад 79 уд/хв, САТ менше ніж 140 мм рт.ст., ШКФ менше ніж 70,27 мл/хв/1,73м², ФВ лівого шлуночка $\leq 34,23\%$ та рівень ЛПВЩ $\leq 0,86$ ммоль/л. Незалежними предикторами трирічної смертності є елевація цистатину С ($> 1386,36$ нг/мл) та ФП. Ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації протягом трьох років у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 4,8 рази при ФВ $< 28,23\%$.

6.2. Предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок

Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події протягом періоду спостереження (медіана 47,7 місяців) виникли у 54 (22,2%) пацієнтів, серед яких – раптова серцева смерть у 7

(2,8%), повторний фатальний інфаркт міокарда у 5 (2,1%), виникла необхідність в госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності у 32 (13,2%), нефатальний повторний ІМ у 5 (2,1%), нефатальний інсульт у 5 (2,1%) хворих.

Загальна характеристика хворих на ХСНзбФВ з ДН, що досягли сумарної кумулятивної кінцевої точки, наведена в табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Загальна характеристика хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцію нирок, $M \pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	Загальна когорта	Пацієнти з ССП	Пацієнти без ССП	p 3-4
	(n=243)	(n=54)	(n=189)	
1	2	3	4	5
Вік, роки	58,7±9,3	63,3±9,8	57,4±8,7	<0,001
Чоловіки	200 (82,3)	46 (85,2)	154 (81,5)	>0,05
АГ	221 (90,9)	52 (96,3)	169 (89,4)	>0,05
ІМ в анамнезі	165 (67,9)	43 (79,6)	122 (64,5)	<0,05
ФП,	32 (13,2)	18 (33,3)	14 (7,4)	<0,001
Паління	72 (29,6)	17 (31,5)	55 (29,1)	>0,05
ЛПНЩ>1,8 ммоль/л,	194 (79,8)	44 (81,5)	150 (79,4)	>0,05
ЦД	40 (16,5)	11 (20,4)	29 (15,3)	>0,05
ФК ХСН III–IV	131 (53,9)	36 (66,7)	95 (50,3)	<0,05
Шкала Борга, бали	4[3;5]	5 [4;6]	4 [3;5]	<0,001
САТ, мм рт.ст.	137,7±19,5	133,1±15,9	139,0±20,3	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	84,9±11,1	81,8±10,6	85,7±11,1	<0,05
ЧСС, уд/мин	73,9±12,8	78,2±17,6	72,7±10,8	<0,05
ІМТ, кг/м ²	30,3±5,4	31,4±5,4	30,0±5,3	>0,05
ШКФ, мл/мин/1,73м ²	78,1±18,1	71,2±18,5	80,0±17,5	<0,001

Продовж. табл. 6.8

1	2	3	4	5
Креатинін, ммоль/л	91,4±17,3	98,7±18,4	89,2±16,5	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	153 [42-431]	451 [235-908]	42 [26-153]	<0,001
Цистатин С, нг/мл	1087 [925-1424]	1285 [1045-1837]	955 [895-1276]	<0,01
ОЛП, см ³	45,0±16,4	53,7±24,5	41,9±10,9	<0,05
ЮЛП, см ³ /м ²	11,5±3,8	13,8±5,7	10,6±2,5	<0,01
КДР, см	5,23±0,55	5,44±0,61	5,17±0,52	<0,001
КДО, мл	118,1±32,8	132,8±45,3	113,5±26,4	<0,01
ТЗСЛШ, см	1,20±0,18	1,27±0,16	1,18±0,18	<0,001
ФВ, %	59,2±8,4	56,6±8,1	60,0±8,4	<0,01
ІММЛЖ, г/м ²	136,7±29,7	153,5±31,6	131,4±27,1	<0,001
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	27,1±8,8	30,7±10,8	25,6±7,4	<0,01
МР, степень	1,12±0,7	1,42±0,9	1,03±0,6	<0,01
Лікування				
ІАПФ/БРА	214/25 (98,3)	51/2 (98,1)	163/23 (98,4)	>0,05
Бета-блокатори	222 (91,3)	49 (90,7)	173 (91,5)	>0,05
Діуретики	130 (53,5)	31 (57,4)	99 (52,4)	>0,05
АМР	40 (16,5)	13 (24,1)	27 (14,3)	>0,05
Антиагреганти	229 (94,2)	49 (90,7)	180 (95,2)	>0,05
Статини	233 (95,9)	51 (94,4)	182 (96,3)	>0,05
Дигоксин	8 (3,3)	3 (5,6)	5 (2,64)	>0,05
Антагоністи кальція	64 (26,3)	14 (25,9)	50 (26,4)	>0,05
Триметазидин	75 (30,9)	16 (29,6)	59 (31,2)	>0,05

Пацієнти, які досягли сумарної кумулятивної кінцевої точки, були достовірно старші за віком (на 9,3%; $p < 0,001$), частіше мали ІМ (на 15,1%; $p < 0,05$) і ФП (на 25,9%; $p < 0,001$) в анамнезі, більше пацієнтів з ФК по

НУНА III-IV (на 16,4%; $p < 0,05$), більш високий бал задишки за шкалою Борга (на 19,6%; $p < 0,001$). Об'єктивно відзначається більш низьке середнє ДАТ (на 4,5%; $p < 0,05$) і висока ЧСС (на 7,0%; $p < 0,05$). Дані лабораторних досліджень свідчать про вищий рівень креатиніну (на 9,6%; $p < 0,001$), NTproBNP (в 10 раз; $p < 0,001$), цистатину С (на 25,7%; $p < 0,01$) і нижче розрахункова ШКФ (на 11,0%; $p < 0,001$). Аналіз структурно-функціональних показників виявив в групі ССП достовірно вищі ОЛП (на 21,9%; $p < 0,05$), ІОЛП (на 23,2%; $p < 0,01$), КДР (на 4,9%; $p < 0,001$), КДО (на 14,5%; $p < 0,01$), ТЗСЛШд (на 7,1%; $p < 0,001$), ІММЛШ (на 14,4%; $p < 0,001$), ТЛА_{сист.} (на 16,6%; $p < 0,01$), ступеня МР (на 27,5%; $p < 0,01$) і нижче ФВ (на 5,7%; $p < 0,01$). Відмінностей стосовно базисної терапії не встановлено.

Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик розвитку серцево-судинних подій у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з ДН достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу для віку (cut-off point > 61 роки; AUC 0,677; 95% ДІ 0,615-0,736; чутливість 61,11%; специфічність 67,72%; $p < 0,001$), ЧСС (cut-off point > 82 уд/хв; AUC 0,593; 95% ДІ 0,528-0,655; чутливість 37,04%; специфічність 84,04%; $p < 0,05$), шкали Борга (cut-off point > 4 бали; AUC 0,733; 95% ДІ 0,672-0,787; чутливість 68,52%; специфічність 70,21%; $p < 0,001$), креатиніну (cut-off point > 95 ммоль/л; AUC 0,683; 95% ДІ 0,620-0,741; чутливість 57,41%; специфічність 77,78%; $p < 0,001$), NTproBNP (cut-off point $> 79,33$ пг/мл; AUC 0,902; 95% ДІ 0,734-0,981; чутливість 92,86%; специфічність 73,33%; $p < 0,001$), цистатина С (cut-off point > 979 нг/мл; AUC 0,766; 95% ДІ 0,614-0,880; чутливість 94,44%; специфічність 57,69%; $p < 0,001$), ІОЛП (cut-off point $> 12,96$; AUC 0,699; 95% ДІ 0,564-0,763; чутливість 52,0%; специфічність 84,06%; $p < 0,01$), КДР (cut-off point $> 5,43$ см; AUC 0,653; 95% ДІ 0,589-0,712; чутливість 59,26%; специфічність 71,12%; $p < 0,001$), ТЗСЛЖ (cut-off point $> 1,24$ см; AUC 0,657; 95% ДІ 0,593-0,717; чутливість 70,37%; специфічність 61,5%; $p < 0,001$), КДО (cut-off point > 153 мл; AUC 0,625; 95%

ДІ 0,558-0,688; чутливість 33,96%; специфічність 94,19%; $p < 0,01$), ІММЛШ (cut-off point > 140 г/м²; AUC 0,703; 95% ДІ 0,638-0,762; чутливість 66,04%; специфічність 67,26%; $p < 0,001$), МР (cut-off point > 1 ступінь; AUC 0,617; 95% ДІ 0,553-0,679; чутливість 38,89%; специфічність 82,89%; $p < 0,01$), ТЛА_{сист.} (cut-off point $> 30,2$ мм рт.ст.; AUC 0,647; 95% ДІ 0,547-0,739; чутливість 50,0%; специфічність 84,72%; $p < 0,05$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень ДАТ (cut-off point < 85 мм рт.ст.; AUC 0,593; 95% ДІ 0,529-0,656; чутливість 68,52%; специфічність 51,6%; $p < 0,05$), ШКФ (cut-off point $\leq 71,25$ мл/хв./1,73м²; AUC 0,670; 95% ДІ 0,607-0,729; чутливість 66,67%; специфічність 70,90%; $p < 0,001$), ФВ (cut-off point $\leq 52,55$ %; AUC 0,615; 95% ДІ 0,550-0,676; чутливість 40,74%; специфічність 79,14%; $p < 0,01$). Результати ROC-аналізу у пацієнтів з ХСНзбФВ наведено в табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Результати ROC-аналізу у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутли вість, %	Специ фічніс ть, %	p
1	2	3	4	5	6	7
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$\leq 71,25$	0,670	0,607-0,729	66,67	70,90	$< 0,001$
ЮЛП, см ³ /м ²	$> 12,96$	0,699	0,564-0,763	52,0	84,06	$< 0,01$
Вік, роки	> 61	0,677	0,615-0,736	61,11	67,72	$< 0,001$
Шкала Борга, бали	> 4	0,733	0,672-0,787	68,52	70,21	$< 0,0001$
ДАТ, мм рт.ст.	< 85	0,593	0,529-0,656	68,52	51,6	$< 0,05$
ЧСС, уд/мин	> 82	0,593	0,528-0,655	37,04	84,04	$< 0,05$

Продовж. табл. 6.9

1	2	3	4	5	6	7
МР, ступінь	>1	0,617	0,553-0,679	38,89	82,89	<0,01
NTproBNP, пг/мл	>79,33	0,902	0,734-0,981	92,86	73,33	<0,001
Креатинін, ммоль/л	>95	0,683	0,620-0,741	57,41	77,78	<0,001
Цистатин С, нг/мл	>979	0,766	0,614-0,880	94,44	57,69	<0,001
КДР, см	>5,43	0,653	0,589-0,712	59,26	71,12	<0,001
ТЗСЛШ, см	>1,24	0,657	0,593-0,717	70,37	61,5	<0,001
КДО, мл	>153	0,625	0,558-0,688	33,96	94,19	<0,01
ФВ, %	≤52,55	0,615	0,550-0,676	40,74	79,14	<0,01
ІММЛЖ, г/м ²	>140	0,703	0,638-0,762	66,04	67,26	<0,001
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст	>30,2	0,647	0,547-0,739	50,0	84,72	<0,05

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів розвитку ССС було проведено однофакторний і багатфакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса. Встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне ($p < 0,05$) прогностичне значення для розвитку ССП в трирічний період спостереження: ШКФ (ВР 3,99; 95% ДІ 2,27-7,01; $p < 0,001$), ІОЛП (ВР 4,54; 95% ДІ 2,07-9,95; $p < 0,001$), вік (ВР 2,82; 95% ДІ 1,63-4,87; $p < 0,001$), фібриляція передсердь (ВР 3,98; 95% ДІ 2,26-6,99; $p < 0,001$), інфаркт міокарда (ВР 1,94; 95% ДІ 1,01-3,76; $p < 0,05$), ЧСС (ВР 2,56; 95% ДІ 1,48-4,44; $p < 0,001$), ДАТ (ВР 2,04; 95% ДІ 1,15-3,62; $p < 0,01$), шкала Борга (ВР 4,04; 95% ДІ 2,28-7,16; $p < 0,001$), ФВ (ВР 2,11; 95% ДІ 1,22-3,65; $p < 0,01$), креатинін (ВР 3,74; 95% ДІ 2,15-6,40; $p < 0,001$), гематокрит (ВР 2,3; 95% ДІ 1,33-3,98; $p < 0,01$), NTproBNP (ВР 14,3; 95% ДІ 1,87-109,6; $p < 0,01$), цистатин С (ВР 13,5; 95% ДІ 1,81-100,8; $p < 0,01$), що наведені в табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Прогностичне значення анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів з ХСНзбФВ ЛШ щодо розвитку сумарної кумулятивної кінцевої точки. Результати однофакторного і багатфакторного аналізу

Показник, одиниці виміру	Однофакторний аналіз			Багатфакторний аналіз		
	ВР	95% ДІ	p	ВР	95% ДІ	p
1	2	3	4	5	6	7
ЮЛП, см ³ /м ²	4,54	2,07-9,95	<0,001	9,69	2,50-37,5	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	3,99	2,27-7,01	<0,001	6,91	1,73-27,5	<0,01
Вік, роки	2,82	1,63-4,87	<0,001	–	–	–
Фибриляція передсердь	3,98	2,26-6,99	<0,001	–	–	–
Інфаркт міокарда	1,94	1,01-3,76	<0,05	–	–	–
ЧСС, уд/хв.	2,56	1,48-4,44	<0,001	–	–	–
ДАТ, мм рт.ст	2,04	1,15-3,62	<0,01	–	–	–
Шкала Борга, бали	4,04	2,28-7,16	<0,001	–	–	–
Креатинін, ммоль/л	3,74	2,15-6,40	<0,001	–	–	–
Гематокрит, %	2,3	1,33-3,98	<0,01	–	–	–
NTproBNP, пг/мл	14,3	1,87-109,6	<0,01	–	–	–
Цистатин С, нг/мл	13,5	1,81-100,8	<0,01	–	–	–
ФВ, %	2,11	1,23-3,67	<0,01	–	–	–
КДР, см	2,92	1,70-5,02	<0,001	–	–	–
ІММЛЖ, г/м ²	3,25	1,84-5,73	<0,001	–	–	–
КДО, мл	5,42	3,06-9,62	<0,001	–	–	–
МР, ступень	2,58	1,5-4,46	<0,001	–	–	–
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст	3,64	1,78-7,46	<0,001	–	–	–

Примітка: ВР- відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал

Окрім того, залежними факторами ризику для розвитку ССП у хворих на ХСНзбФВ є – ФВ (ВР 2,11; 95% ДІ 1,23-3,67; $p<0,01$), КДР (ВР 2,92; 95% ДІ 1,70-5,02; $p<0,001$), ІММЛШ (ВР 3,25; 95% ДІ 1,84-5,73; $p<0,001$), КДО (ВР 5,42; 95% ДІ 3,06-9,62; $p<0,001$), МР (ВР 2,58; 95% ДІ 1,5-4,46; $p<0,001$), ТЛА_{сист.} (ВР 3,64; 95% ДІ 1,78-7,46; $p<0,001$).

З метою визначення незалежних предикторів розвитку ССП за допомогою покрокового багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу для ІОЛП $>12,96 \text{ см}^3/\text{м}^2$ ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу достовірно збільшується в 9,69 рази (95% ДІ 2,50-37,5; $p<0,001$), а при наявності більш низьких, ніж оптимальна точка розподілу, значень ШКФ $\leq 71,25 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$ – ризик збільшується в 6,91 рази (95% ДІ 1,73-27,5; $p<0,01$). З метою оцінки кумулятивного виживання в когорті пацієнтів з ХСНзбФВ ішемічного генезу виконаний аналіз за методом Каплана-Майера з побудовою кривих (рис.6.2 і 6.3).

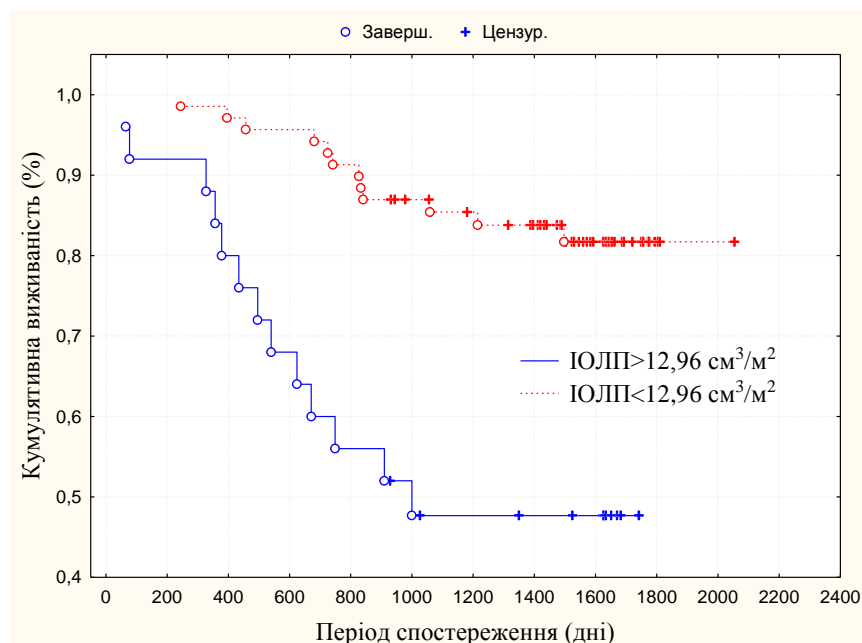


Рис. 6.2. Кумулятивна виживаність у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ в залежності від ІОЛП (Log-rank test $p<0,001$).

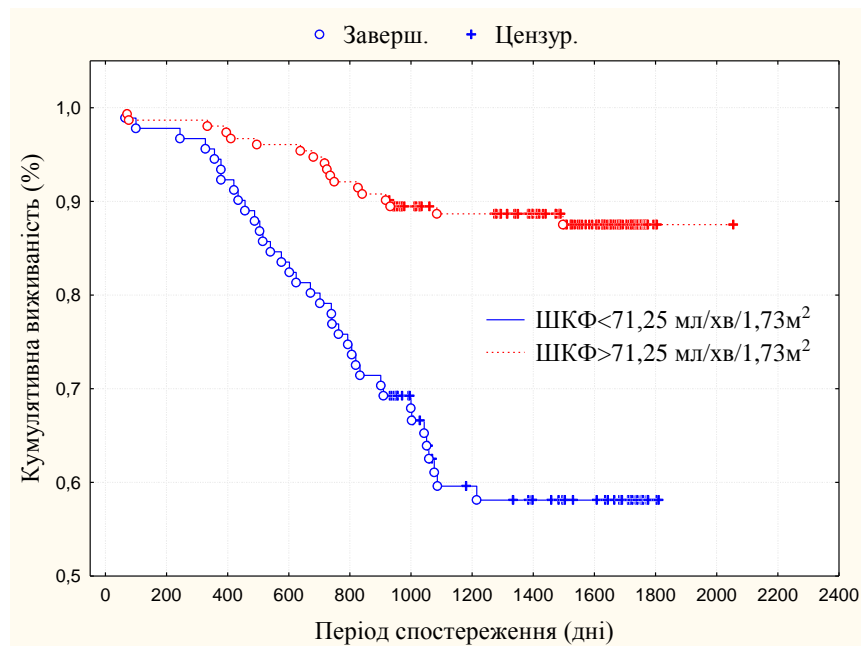


Рис. 6.3. Кумулятивна виживаність у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ в залежності від ШКФ (Log-rank test $p < 0,001$).

Аналіз методом Каплан-Майєра з побудовою кривих продемонстрував достовірне зменшення часу до настання події при $\text{ЮЛП} > 12,96 \text{ см}^3/\text{м}^2$ і $\text{ШКФ} \leq 71,25 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$.

Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик трирічної смертності достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу (cut-off point) для віку (cut-off point > 72 років; площа під кривою (AUC) 0,761; 95% ДІ 0,702-0,813; чутливість 46,7%, специфічність 95,6%; $p < 0,001$), шкала Борга (cut-off point > 4 балів; AUC 0,792; 95% ДІ 0,735-0,841; чутливість 80,0%, специфічність 64,3%; $p < 0,001$), креатинін (cut-off point $> 89,7$ ммоль/л; AUC 0,731; 95% ДІ 0,670-0,786; чутливість 80,0%; специфічність 61,0%; $p < 0,01$), ММП-9 (cut-off point $> 11,19$ нг/мл; AUC 0,791; 95% ДІ 0,641-0,898; чутливість 74,3%; специфічність 90,0%; $p < 0,05$), цистатин С (cut-off point $> 1333,33$ нг/мл; AUC 0,841; 95% ДІ 0,699-0,933; чутливість 100%; специфічність 75%; $p < 0,01$), КДР (cut-off point $> 5,1$ см; AUC 0,662;

95% ДІ 0,599-0,722; чутливість 93,3%; специфічність 42,5%; $p < 0,05$), КСР (cut-off point $>3,43$ см; AUC 0,656; 95% ДІ 0,592-0,716; чутливість 73,3%; специфічність 57,1%; $p < 0,05$), ІММЛШ (cut-off point >144 г/м²; AUC 0,699; 95% ДІ 0,634-0,758; чутливість 73,3%; специфічність 67,6%; $p < 0,05$), ТЛА_{сист.} (cut-off point $>27,3$ мм рт.ст.; AUC 0,743; 95% ДІ 0,647-0,825; чутливість 87,5%; специфічність 60,6%; $p < 0,01$), ЧССн (cut-off point >56 уд/хв.; AUC 0,828; 95% ДІ 0,734-0,900; чутливість 100%; специфічність 62,4%; $p < 0,01$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень ШКФ (cut-off point $\leq 71,25$ мл/хв/1,73м²; AUC 0,714; 95% ДІ 0,653-0,770; чутливість 80,0%; специфічність 65,4%; $p < 0,001$). Результати ROC-аналізу у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ щодо ризику трирічної смертності наведені в табл. 6.11.

Таблиця 6.11

**Прогностична цінність щодо ризику трирічної смертності
анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у
пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду
ЛШ за результатами ROC-аналізу**

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутли вість, %	Специ фічніс ть, %	p
1	2	3	4	5	6	7
Вік, роки	>72	0,761	0,702-0,813	46,7	95,6	$<0,01$
Шкала Борга, бали	>4	0,792	0,735-0,841	80,0	64,3	$<0,001$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$\leq 71,25$	0,714	0,653-0,770	80,0	65,4	$<0,001$
ЧСС, уд/хв.	>80	0,630	0,566-0,691	53,3	77,1	$<0,01$

Продовж. табл. 6.11

1	2	3	4	5	6	7
Креатинін, ммоль/л	>89,7	0,731	0,670-0,786	80,0	61,0	<0,01
Сечовина, ммоль/л	>7,43	0,944	0,743-0,992	–	–	<0,001
ММП-9, нг/мл	>11,19	0,791	0,641-0,898	74,3	90,0	<0,05
Цистатин С, нг/мл	>1333,33	0,841	0,699-0,933	100	75	<0,01
КДР, см	>5,1	0,662	0,599-0,722	93,3	42,5	<0,05
КСР, см	>3,43	0,656	0,592-0,716	73,3	57,1	<0,05
ІММЛШ, г/м ²	>144	0,699	0,634-0,758	73,3	67,6	<0,01
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	>27,3	0,743	0,647-0,825	87,5	60,6	<0,01
ЧСС _н , уд/хв.	>56	0,828	0,734-0,900	100	62,4	<0,01

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів трирічної смертності був проведений однофакторний та багатфакторний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків Кокса. До однофакторного аналізу включали показники, які відібрали за допомогою ROC-аналізу. В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику розвитку трирічної смертності у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з ДН: ММП-9 (ВР 12,66; 95% ДІ 1,32-120,7; $p<0,05$), вік (ВР 13,32; 95% ДІ 4,79-37,01; $p<0,001$), ІММЛШ (ВР 5,61; 95% ДІ 1,79-17,54; $p<0,01$), ТЛА_{сист.} (ВР 10,4; 95% ДІ 1,29-83,9; $p<0,05$), рівень задишки за шкалою Борга (ВР 7,64; 95% ДІ 2,16-26,94; $p<0,001$), ШКФ (ВР 8,09; 95% ДІ 2,29-28,55; $p<0,001$), креатинін (ВР 6,38; 95% ДІ 1,81-22,50; $p<0,01$), ЧСС (ВР 3,8; 95% ДІ 1,38-10,43; $p<0,01$),

NTproBNP (BP 26,9; 95% ДІ 2,38-305,9; $p < 0,01$), КДР (BP 10,24; 95% ДІ 1,36-77,14; $p < 0,05$), КДО (BP 3,71; 95% ДІ 1,34-10,23; $p < 0,01$), що наведено в табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Прогностичне значення щодо ризику трирічної смертності деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду

ЛШ. Результати однофакторного та багатфакторного аналізу

Показник, одиниці виміру	Однофакторний аналіз			Багатфакторний аналіз		
	BP	95% ДІ	P	BP	95% ДІ	p
ММП-9, нг/мл	12,66	1,32-120,7	<0,05	11,58	1,21-110,39	<0,05
Вік, роки	13,32	4,79-37,01	<0,001	4,55	1,02-20,21	<0,05
ІММЛШ, г/м ²	5,61	1,79-17,54	<0,01	5,18	0,99-27,07	<0,05
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	10,4	1,29-83,9	<0,05	7,82	0,91-67,9	<0,05
Шкала Борга, бали	7,64	2,16-26,94	<0,001	–	–	–
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	8,09	2,29-28,55	<0,001	–	–	–
Креатинін, ммоль/л	6,38	1,81-22,50	<0,01	–	–	–
ЧСС, уд/хв.	3,8	1,38-10,43	<0,01	–	–	–
NTproBNP, пг/мл	26,9	2,38-305,9	<0,01	–	–	–
КДР, см	10,24	1,36-77,14	<0,05	–	–	–
КДО, мл	3,71	1,34-10,23	<0,01	–	–	–

З метою визначення незалежних предикторів ризику розвитку трирічної смертності за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса було проаналізовано 11 показників. За результатами багатфакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу ММП-9 >11,19 нг/мл ризик розвитку трирічної смертності у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 11,58

раза (95 % ДІ 1,21-110,39; $p < 0,05$), віку >72 років у 4,55 раза (95% ДІ 1,02-20,21; $p < 0,05$), ІММЛЖ >144 г/м² у 5,18 раза (95% ДІ 0,99-27,07; $p < 0,05$), ТЛА_{сист.} $>27,3$ мм рт.ст. у 7,82 раза (95% ДІ 0,91-67,9; $p < 0,05$).

Результати ROC-аналізу деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних маркерів у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ щодо ризику госпіталізації з приводу декомпенсації наведені в табл. 6.13.

Таблиця 6.13

Прогностична цінність щодо ризику госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН протягом трьох років деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ. Результати ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95% ДІ	Чутли вість, %	Специ фічніс ть, %	p
1	2	3	4	5	6	7
Шкала Борга, бали	>4	0,731	0,671-0,786	75,0	65,6	$<0,001$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$\leq 70,93$	0,695	0,633-0,752	75,0	68,9	$<0,001$
Креатинін, ммоль/л	>95	0,740	0,680-0,794	70,8	74,4	$<0,001$
ЛПВЩ, ммоль/л	$\leq 1,02$	0,635	0,568-0,698	72,7	54,2	$<0,01$
NTproBNP, пг/мл	>431	0,847	0,665-0,952	71,4	90,9	$<0,001$
Альдостерон, нг/мл	$>54,58$	0,734	0,561-0,867	87,5	57,1	$<0,05$

Продовж. табл. 6.13

1	2	3	4	5	6	7
Цистатин С, нг/мл	>1664,84	0,779	0,629-0,890	54,7	94,3	<0,01
ЮЛП, см ³ /м ²	>18,44	0,544	0,448-0,657	30,0	100,0	<0,05
ІММЛШ, г/м ²	>142,8	0,672	0,606-0,733	62,5	65,7	<0,01
ДПШ, см	>3,9	0,653	0,580-0,721	52,6	81,9	<0,05
КДО, мл	>124,4	0,631	0,565-0,694	56,5	65,8	<0,05
КСО, мл	>47,66	0,706	0,642-0,765	82,0	58,7	<0,001
ФВ, %	≤50,7	0,706	0,644-0,763	54,2	84,8	<0,001
КДР, см	>5,38	0,653	0,589-0,713	70,8	65,5	<0,01
ТЗСЛШД, см	>1,24	0,673	0,609-0,731	74,0	57,6	<0,01

Під час ROC-аналізу встановлено, що ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації достовірно зростає при перевищенні оптимальної точки розподілу (cut-off point) шкали Борга (cut-off point >4 балів; площа під кривою (AUC) 0,731; 95% ДІ 0,6710,786; чутливість 75,0%, специфічність 65,6%; p<0,001), креатинін (cut-off point >95 ммоль/л; AUC 0,740; 95% ДІ 0,680-0,794; чутливість 70,8%; специфічність 74,4%; p<0,001), NTproBNP (cut-off point >431 пг/мл; AUC 0,847; 95% ДІ 0,665-0,952; чутливість 71,4%; специфічність 90,9%; p<0,001), альдостерон (cut-off point >54,58 нг/мл; AUC 0,734; 95% ДІ 0,561-0,867; чутливість 87,5%; специфічність 57,1%; p<0,05), цистатин С (cut-off point >1664,84 нг/мл; AUC 0,779; 95% ДІ 0,629-0,890; чутливість 54,7%; специфічність 94,3%; p<0,01), ЮЛП (cut-off point >18,44 см³/м²; AUC 0,554; 95% ДІ 0,448-0,657; чутливість 30,0%; специфічність 100,0%; p<0,05), ІММЛШ (cut-off point >142,8 г/м²; AUC 0,672; 95% ДІ 0,606-0,733; чутливість 62,5%; специфічність 65,7%; p<0,01), ДПШ (cut-off point >3,9 см; AUC 0,653; 95% ДІ 0,580-0,721; чутливість 52,6%; специфічність 81,9%; p<0,05), КДО (cut-off point >124,4 мл; AUC 0,631; 95% ДІ 0,565-0,694; чутливість 56,5%; специфічність 65,8%; p<0,05),

КСО (cut-off point $>47,66$ мл; AUC 0,706; 95% ДІ 0,642-0,765; чутливість 82,0%; специфічність 58,7%; $p<0,001$), КДР (cut-off point $>5,38$ см; AUC 0,653; 95% ДІ 0,589-0,713; чутливість 70,8%; специфічність 65,5%; $p<0,01$), ТЗСЛШд (cut-off point $>1,24$ см; AUC 0,673; 95% ДІ 0,609-0,731; чутливість 74,0%; специфічність 57,6%; $p<0,01$), на тлі менших, ніж оптимальна точка розподілу, значень ШКФ (cut-off point $\leq 70,93$ мл/хв/1,73м²; AUC 0,695; 95% ДІ 0,633-0,752; чутливість 75,0%; специфічність 68,9%; $p<0,001$), ЛПВЩ (cut-off point $\leq 1,02$ ммоль/л; AUC 0,635; 95% ДІ 0,568-0,698; чутливість 72,7%; специфічність 54,2%; $p<0,01$), ФВ (cut-off point $\leq 50,7\%$; AUC 0,706; 95% ДІ 0,644-0,763; чутливість 54,2%; специфічність 84,8%; $p<0,001$).

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів ризику госпіталізації з приводу декомпенсації у хворих на ХСНзбФВ був проведений однофакторний та багатофакторний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків Кокса. До однофакторного аналізу включали показники, які відібрали за допомогою ROC-аналізу.

В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок: рівень задишки за шкалою Борга (ВР 5,58; 95 % ДІ 2,22-14,01; $p<0,001$), ІОЛП (ВР 26,08; 95 % ДІ 6,39-106,39; $p<0,001$), КСО (ВР 6,38; 95 % ДІ 2,18-18,66; $p<0,001$), швидкість клубочкової фільтрації (ВР 5,25; 95 % ДІ 2,18-12,63; $p<0,001$), креатинін (ВР 6,83; 95 % ДІ 2,84-16,43; $p<0,001$), ЛПВЩ (ВР 2,11; 95 % ДІ 0,83-5,37; $p<0,05$), NTproBNP (ВР 8,92; 95 % ДІ 1,70-46,63; $p<0,01$), альдостерон (ВР 7,07; 95 % ДІ 0,87-57,05; $p<0,05$), цистатин С (ВР 9,51; 95 % ДІ 2,52-35,85; $p<0,001$), ІММЛШ (ВР 3,19; 95 % ДІ 1,40-7,26; $p<0,01$), ДПШ (ВР 4,42; 95 % ДІ 1,80-10,86; $p<0,001$), КДО (ВР 2,58; 95 % ДІ 1,13-5,88; $p<0,05$), ФВ (ВР 5,67; 95 % ДІ 2,55-12,63; $p<0,001$), КДР (ВР 4,19; 95 % ДІ 1,74-10,08; $p<0,001$),

ТЗСЛШд (ВР 4,00; 95 % ДІ 1,59-10,05; $p < 0,01$), фібриляція передсердь (ВР 4,88; 95 % ДІ 2,14-11,15; $p < 0,001$), що наведено в табл. 6.14.

Таблиця 6.14

**Прогностичне значення щодо ризику госпіталізації з приводу
декомпенсації ХСН протягом трьох років деяких анамнестичних,
клінічних, гемодинамічних та біологічних факторів у пацієнтів на ХСН
ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ. Результати
однофакторного та багатфакторного аналізу**

Показник, одиниці виміру	Однофакторний аналіз			Багатфакторний аналіз		
	ВР	95% ДІ	P	ВР	95% ДІ	p
Шкала Борга, бали	5,58	2,22-14,01	<0,001	13,81	1,68- 114,49	<0,01
ЮЛП, см ³ /м ²	26,08	6,39-106,39	<0,001	4,34	1,01-18,62	<0,05
КСО, мл	6,38	2,18-18,66	<0,001	8,63	1,05-71,03	<0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	5,25	2,18-12,63	<0,001	–	–	–
Креатинін, ммоль/л	6,83	2,84-16,43	<0,001	–	–	–
ЛПВЩ, ммоль/л	2,11	0,83-5,37	<0,05	–	–	–
NTproBNP, пг/мл	8,92	1,70-46,63	<0,01	–	–	–
Альдостерон, нг/мл	7,07	0,87-57,05	<0,05	–	–	–
Цистатин С, нг/мл	9,51	2,52-35,85	<0,001	–	–	–
ІММЛШ, г/м ²	3,19	1,40-7,26	<0,01	–	–	–
ДПШ, см	4,42	1,80-10,86	<0,001	–	–	–
КДО, мл	2,58	1,13-5,88	<0,05	–	–	–
ФВ, %	5,67	2,55-12,63	<0,001	–	–	–
КДР, см	4,19	1,74-10,08	<0,001	–	–	–
ТЗСЛШд, см	4,00	1,59-10,05	<0,01	–	–	–
ФП	4,88	2,14-11,15	<0,001	–	–	–

З метою визначення незалежних предикторів госпіталізації з приводу декомпенсації за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса було проаналізовано 16 показників. За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при наявності вищих, ніж оптимальна точка розподілу, значень задишки за шкалою Борга ризик госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 13,81 раза (95 % ДІ 1,68-114,49; $p < 0,01$), ІОЛП у 4,34 раза (95% ДІ 1,01-18,62; $p < 0,05$), КСО у 8,63 раза (95% ДІ 1,05-71,03; $p < 0,05$).

Незалежними предикторами розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду ЛШ і нирковою дисфункцією протягом трьох років спостереження є: індекс об'єму лівого передсердя $> 12,96 \text{ см}^3/\text{м}^2$ і швидкість клубочкової фільтрації $\leq 71,25 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$. Незалежними предикторами трирічної смертності рівень ММП-9 $> 11,19 \text{ нг/мл}$, ІММЛШ $> 144 \text{ г/м}^2$, вік > 72 років та $\text{TЛА}_{\text{сист.}} > 27,3 \text{ мм рт.ст.}$. Незалежними предикторами госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років є: КСО $> 47,66 \text{ мл}$, ІОЛП $18,44 \text{ см}^3/\text{м}^2$, рівень задишки за шкалою Борга > 4 балів.

Таким чином, незалежними предикторами ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ та нирковою дисфункцією протягом трирічного спостереження є: вік понад 65 років, частота серцевих скорочень понад 79 уд/хв, систолічний артеріальний тиск менше ніж 140 мм рт.ст., швидкість клубочкової фільтрації менше ніж $70,27 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 34,23\%$ та рівень ЛПВЩ $\leq 0,86 \text{ ммоль/л}$. Незалежними предикторами ризику розвитку трирічної смертності є елевація цистатину С ($> 1386,36 \text{ нг/мл}$) та фібриляція передсердь. Ризик повторних госпіталізацій

з приводу декомпенсації протягом трьох років у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується при ФВ <28,23%. У хворих на ХСН зі збереженою ФВ ішемічного генезу та ДН незалежними предикторами виникнення несприятливих ССП протягом трьох років є: індекс об'єму лівого передсердя $>12,96 \text{ см}^3/\text{м}^2$ і швидкість клубочкової фільтрації $\leq 71,25 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$; незалежними предикторами трирічної смертності: ММП-9 $>11,19 \text{ нг/мл}$, ІММЛШ $>144 \text{ г/м}^2$, вік >72 років та $\text{TЛА}_{\text{сист.}} >27,3 \text{ мм рт.ст.}$; незалежними предикторами ризику госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років є: КСО $>47,66 \text{ мл}$, ІОЛП $>18,44 \text{ см}^3/\text{м}^2$, рівень задишки за шкалою Борга >4 балів.

6.3. Особливості клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від отриманої точки розподілу швидкості клубочкової фільтрації

За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що зниження ШКФ менше $70,27 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$, незалежний предиктор ризику виникнення комбінованої кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ. Нами прийнято рішення провести аналіз клінічного стану, параметрів кардіогемодинаміки, біомаркерів фіброзу, біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСНзнФВ в залежності від отриманої нами точки розподілу ШКФ.

В групі хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з $\text{ШКФ} \leq 70,27 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ в порівнянні з групою $\text{ШКФ} > 70,27 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ встановлено більший вік досліджуваних (на 9,5%; $p < 0,001$), більшу кількість осіб жіночої статі (на 35,5%, $\chi^2 = 26,5$; $p < 0,001$), в анамнезі частіше ФП (на 19,7%, $\chi^2 = 6,07$; $p < 0,01$),

більше пацієнтів з ожирінням (на 17,3%, $\chi^2=4,24$; $p<0,05$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 21,4%, $\chi^2=8,96$; $p<0,05$).

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзФВ в залежності від стану ниркової функції наведена в табл. 6.15.

Таблиця 6.15

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзФВ в залежності від стану ниркової функції, $M\pm SD$, n (%)

Показник, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м ² (n=63)	ХСН з ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м ² (n=77)	p
	Вік, роки	63 [57;71]	
Чоловіки	39 (61,9)	75 (97,4)	<0,001
Інфаркт міокарда в анамнезі	48 (76,2)	58 (75,3)	>0,05
Анамнез ІХС, роки	5,3 \pm 4,2	4,3 \pm 4,1	>0,05
АГ	56 (88,9)	59 (76,6)	>0,05
Цукровий діабет	18 (28,6)	15 (19,5)	>0,05
Фібриляція передсердь	28 (44,4)	19 (24,7)	<0,05
Паління	7 (11,1)	25 (32,5)	<0,05
Дисліпідемія	50 (79,4)	62 (80,5)	>0,05
ФК ХСН III-IV NYHA	57 (90,5)	56 (72,7)	>0,05
ФК ХСН, од	3,03 \pm 0,54	2,8 \pm 0,56	<0,05
ІМТ, кг/м ²	30,8 \pm 6,3	28,9 \pm 4,9	>0,05
Ожиріння	33 (52,4)	27 (35,1)	<0,05
Ліжко-день, доба	14,8 \pm 3,3	13,9 \pm 3,9	>0,05

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м² достовірно частіше висували скарги на набряки

гомілок (на 41,7%, $\chi^2=24,5$; $p<0,001$), серцебиття (на 18,2%, $\chi^2=4,83$; $p<0,05$), збільшення маси тіла (на 28,1%, $\chi^2=12,5$; $p<0,001$).

Аналіз даних суб'єктивного обстеження хворих на ХСНзФВ з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² наведений в табл. 6.16.

Таблиця 6.16

Частота основних суб'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м ²	p
	(n=63)	(n=77)	
Задишка	63 (100)	77 (100)	НД
Шкала Борга, бали	7 [5;8]	6 [4;7]	$<0,001$
Ортопноє	50 (79,4)	58 (75,3)	$>0,05$
Пароксизмальна нічна задишка	48 (76,2)	53 (68,8)	$>0,05$
Знижена переносність фізичних навантажень	49 (77,8)	67 (87,0)	$>0,05$
Слабкість, швидка втомлюваність	52 (82,5)	60 (77,9)	$>0,05$
Набрякання гомілок	50 (79,4)	29 (37,7)	$<0,001$
Серцебиття	45 (71,4)	41 (53,2)	$<0,05$
Нічний кашель	32 (50,8)	33 (42,8)	$>0,05$
Збільшення маси тіла (> 2 кг/тиждень)	30 (47,6)	15 (19,5)	$<0,001$

Аналіз даних об'єктивного обстеження хворих на ХСНзФВ виявив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 42,4%, $\chi^2=25,03$; $p<0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 28,8%, $\chi^2=10,06$; $p<0,001$), ритм галопу (на 38,1%, $\chi^2=20,90$; $p<0,001$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 33,2%, $\chi^2=16,62$;

$p < 0,001$), вологі хрипи (на 28,8%, $\chi^2 = 11,43$; $p < 0,001$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 25,2%, $\chi^2 = 8,77$; $p < 0,01$), акцент II тону над легеневою артерією (на 33,8%, $\chi^2 = 17,91$; $p < 0,001$), тахіпное (на 25,1%, $\chi^2 = 9,90$; $p < 0,001$), гепатомегалію (на 32,5%, $\chi^2 = 14,69$; $p < 0,001$) та асцит (на 16,4%, $\chi^2 = 5,06$; $p < 0,05$), що наведено в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Частота основних об'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзнФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	ХСН з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ $> 70,27$ мл/хв/1,73 м ²	p
	(n=63)	(n=77)	
Набухання та пульсація яремних вен	48 (76,2)	26 (33,8)	$< 0,001$
Зміщення верхівкового поштовху вліво	50 (79,4)	39 (50,6)	$< 0,001$
III тон (ритм галопу)	51 (80,9)	33 (42,8)	$< 0,001$
Перкуторне розширення меж серця	52 (82,5)	38 (49,3)	$< 0,001$
Вологі хрипи	41 (65,1)	28 (36,3)	$< 0,001$
Перкуторна тупість над нижніми відділами легень	42 (66,7)	32 (41,5)	$< 0,01$
Акцент II тону над легеневою артерією	54 (85,7)	40 (51,9)	$< 0,001$
Тахікардія/тахісистоія	28 (44,4)	26 (33,7)	$> 0,05$
Тахіпное (> 16 на хв.)	51 (80,9)	43 (55,8)	$< 0,001$
Гепатомегалія	45 (71,4)	30 (38,9)	$< 0,001$
Асцит	21 (33,3)	13 (16,9)	$< 0,05$

Аналіз показників структурно-функціонального стану серця встановив тенденцію до більш високих показників лівого передсердя, кінцево-діастолічного розміру, індексу маси міокарда ЛШ, кінцево-діастолічного розміру, систолічного тиску у легеневій артерії та меншої фракції викиду, але не виявив вірогідних розбіжностей між групами, що наведено у табл. 6.18.

Таблиця 6.18

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ в залежності від ШКФ, М±SD

Показник, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 70,27	ХСН з ШКФ $>$ 70,27	р
	мл/хв/1,73 м ² (n=63)	мл/хв/1,73 м ² (n=77)	
1	2	3	4
Ао, см	3,31±0,45	3,39±0,42	>0,05
ЛП, см	4,54±0,67	4,39±0,66	>0,05
ОЛП, см ³	64,1±22,1	67,4±28,5	>0,05
ЮЛП, см ³ /м ²	17,4±5,7	17,6±6,9	>0,05
ТМШПД, см	1,25±0,20	1,28±0,25	>0,05
КДР, см	6,36±0,83	6,26±0,79	>0,05
ТЗСЛШД, см	1,14±0,22	1,16±0,20	>0,05
ТМШПс, см	1,59±0,28	1,56±0,32	>0,05
КСР, см	4,99±0,89	4,89±1,01	>0,05
ТЗСЛШс, см	1,58±0,35	1,62±0,28	>0,05
ІММЛШ, г/м ²	185,4±46,3	178,5±46,0	>0,05
ПШ, см	2,49±0,73	2,52±0,65	>0,05
ПП, см	4,28±0,95	4,17±0,84	>0,05

Продовж. табл. 6.18

1	2	3	4
КДО, мл	181,2±65,0	173,7±61,2	>0,05
КСО, мл	120,9±49,9	113,4±51,6	>0,05
ФВ, %	33,8±7,1	35,4±7,2	>0,05
УІ, мл/м ²	30,4±9,5	28,7±5,9	>0,05
УО, мл	59,6±21,9	57,6±13,8	>0,05
МК Е, см/с	0,89±0,24	0,91±0,22	>0,05
МК А, см/с	0,75±0,25	0,76±0,26	>0,05
Е/А, од	1,39±0,76	1,31±0,55	>0,05
Е _{ann} , см/с	0,08±0,02	0,09±0,03	>0,05
Е/Е _{ann} , од	10,1±3,8	9,9±3,1	>0,05
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	40,5±15,5	36,8±13,5	>0,05
МР, ст.	2,1±0,9	1,9±0,8	>0,05

Аналіз діастолічної функції у хворих на ХСН зі зниженою ФВ в залежності від ШКФ наведений в табл. 6.19.

Таблиця 6.19

Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ в залежності від ШКФ, n (%)

Тип діастолічного наповнення	ХСН з ШКФ≤70,27	ХСН з ШКФ>70,27	p
	мл/хв/1,73 м ² (n=63)	мл/хв/1,73 м ² (n=77)	
1	2	3	4
Нормальний	4 (6,4)	19 (24,7)	<0,01
Порушення релаксації	18 (28,6)	32 (41,5)	>0,05

Продовж. табл. 6.18

1	2	3	4
Псевдонормальний	26 (41,2)	16 (20,8)	<0,01
Рестриктивний	15 (23,8)	10 (13,0)	>0,05
Псевдонормальний +рестриктивний	41 (65,0)	26 (33,8)	<0,001

Аналіз діастолічної функції виявив у хворих першої групи більшу кількість осіб з псевдонормальним типом ДД (на 20,4%, $\chi^2=6,93$; $p<0,01$) та меншу кількість осіб з нормальною діастолічною функцією (на 18,3%, $\chi^2=8,48$; $p<0,01$). В групі з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² на 31,2% ($\chi^2=13,61$; $p<0,001$) частіше виявлені прогностично більш несприятливі типи діастолічного наповнення.

При оцінці даних добового моніторування АТ у хворих на ХСНзНФВ з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² у порівнянні з пацієнтами з ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м² (табл. 6.20) зафіксовано вірогідно ($p<0,05$) нижчі показники ДАТ за добу (на 5,8%), за день (на 12,0%), СВ САТ за день (на 16,4%) та вищі ПАТ за день (на 2,5%), ЧСС за добу (на 9,9%) і ніч (на 13,6%).

Таблиця 6.20

Показники артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією при офісному вимірюванні та ДМАТ, М \pm SD

Показник АТ, одиниці виміру	ХСН з		p
	ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м ² (n=16)	ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м ² (n=16)	
1	2	3	4
САТ24, мм рт.ст.	114,9 \pm 12,5	121,2 \pm 17,3	>0,05
ДАТ24, мм рт.ст.	65,9 \pm 10,5	73,8 \pm 9,9	<0,05

Продовж. табл. 6.20

1	2	3	4
ПАТ ₂₄ , мм рт.ст.	48,7±9,7	47,4±9,9	>0,05
ЧСС ₂₄ , уд/хв.	75,7±16,8	68,2±10,4	<0,01
ПД ₂₄ , у.о.	7644,2±2321,7	8021,7±1937,7	>0,05
СВСАТ ₂₄ , мм рт.ст.	12,9±2,9	15,4±5,9	>0,05
СВДАТ ₂₄ , мм рт.ст.	9,6±2,4	11,3±3,0	>0,05
ДІСАТ ₂₄ , у.о.	5,8±7,2	7,1±10,9	>0,05
ДІДАТ ₂₄ , у.о.	8,7±8,5	10,8±12,6	>0,05
САТ _д , мм рт.ст.	116,9±13,1	124,5±15,1	>0,05
ДАТ _д , мм рт.ст.	68,1±10,4	77,4±8,6	<0,01
ПАТ _д , мм рт.ст.	48,7±10,1	47,5±8,9	<0,05
ЧСС _д , уд.хв	79,3±16,8	74,0±11,1	>0,05
ПД _д , у.о.	7950,7±2372,2	8555,3±1896,2	>0,05
СВСАТ _д , мм рт.ст.	11,7±3,1	14,0±6,7	<0,05
СВДАТ _д , мм рт.ст.	9,0±3,2	10,1±3,1	>0,05
САТ _н , мм рт.ст.	109,0±13,5	115,8±22,9	>0,05
ДАТ _н , мм рт.ст.	62,2±11,9	68,8±13,9	>0,05
ПАТ _н , мм рт.ст.	47,0±12,3	46,5±10,5	<0,05
ЧСС _н , уд/хв.	70,3±18,7	60,7±9,6	<0,05
ПД _н , у.о.	7032,3±2587,2	7139,6±2195,2	>0,05
СВСАТ _н , мм рт.ст.	10,9±4,3	12,0±5,9	>0,05
СВДАТ _н , мм рт.ст.	7,3±3,1	8,9±3,5	>0,05

При порівнянні груп, у хворих на ХСНзпФВ з більш низьким значенням ШКФ реєструється недостатнє зниження артеріального тиску в нічний час («non-dipper») для систолічного артеріального тиску і для діастолічного артеріального тиску (на 32,3% і на 12,5%; $p > 0,05$, відповідно). Недостатнє нічне зниження артеріального тиску веде до підвищення

навантаження тиском, а значне зниження викликає гіперфузію нирок, що сприяє прогресуванню ураження органів серцево - судинної системи [265].

Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на ХСНзнФВ з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² наведені в табл. 6.21.

Таблиця 6.21

**Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на
ХСНзнФВ з дисфункцією нирок, n (%)**

Показник АТ, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м ² (n=16)	ХСН з ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м ² (n=16)	χ^2 , p
САТ ₂₄ \geq 130 мм рт.ст.	2 (12,5)	3 (18,7)	$\chi^2=0,24$; p $>$ 0,05
ДАТ ₂₄ \geq 80 мм рт.ст.	3 (18,7)	3 (18,7)	$\chi^2=0$; p=1,0
СВСАТ ₂₄ \geq 15, мм рт.ст.	5 (31,2)	5 (31,2)	$\chi^2=0$; p=1,0
СВДАТ ₂₄ \geq 14, мм рт.ст.	1 (6,2)	3 (18,7)	$\chi^2=1,14$; p $>$ 0,05
САГ _д \geq 135 мм рт.ст.	2 (12,5)	3 (18,7)	$\chi^2=0,24$; p $>$ 0,05
ДАГ _д \geq 85 мм рт.ст.	1 (6,2)	2 (12,5)	$\chi^2=0,37$; p $>$ 0,05
СВСАТ _д \geq 15 мм рт.ст.	4 (25)	4 (25)	$\chi^2=0$; p=1,0
СВДАТ _д \geq 14 мм рт.ст.	1 (6,2)	2 (12,5)	$\chi^2=0,37$; p $>$ 0,05
САГ _н \geq 120 мм рт.ст.	4 (25)	4 (25)	$\chi^2=0$; p=1,0
ДАГ _н \geq 70 мм рт.ст.	3 (18,7)	7 (43,7)	$\chi^2=2,33$; p $>$ 0,05
СВСАТ _н \geq 15, мм рт.ст.	3 (18,7)	3 (18,7)	$\chi^2=0$; p=1,0
СВДАТ _н \geq 12, мм рт.ст.	–	3 (18,7)	$\chi^2=3,31$; p $>$ 0,05
Нон-діппер САТ	10 (63,5)	5 (31,2)	$\chi^2=3,14$; p $>$ 0,05
Найт-пікер САТ	3 (18,7)	3 (18,7)	$\chi^2=0$; p=1,0
Овер-діппер САТ	–	1 (6,2)	$\chi^2=1,03$; p $>$ 0,05
Нон-діппер ДАТ	7 (43,7)	5 (31,2)	$\chi^2=0,53$; p $>$ 0,05
Найт-пікер ДАТ	3 (18,7)	2 (12,5)	$\chi^2=0,24$; p $>$ 0,05
Овер-діппер ДАТ	4 (25)	2 (12,5)	$\chi^2=0,82$; p $>$ 0,05

Аналіз біологічних маркерів встановив, що у хворих першої групи більш висока концентрація P1СР (на 9,3%; $p<0,01$), цистатина С (на 26,4%; $p<0,01$), NGAL (на 25,1%; $p<0,01$), NTproBNP (на 40,2%; $p<0,05$), sST2 (на 19,6%; $p<0,05$), що наведено у табл. 6.22.

Таблиця 6.22

Маркери екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСН з ФВ ішемічного генезу, $M\pm SD$

Показник, одиниці вимірювання	ХСН з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ $>70,27$ мл/хв/1,73 м ²	р
	(n=63)	(n=77)	
ТІМП-1, пг/мл	421,7 \pm 269,5	374,1 \pm 165,7	$>0,05$
ММП-9, нг/мл	8,9 \pm 2,0	9,9 \pm 2,4	$>0,05$
P1СР, пг/мл	97 [88;120]	88 [78;94]	$<0,01$
Галектин-3, нг/мл	3,7 [1,3;6,6]	4,9 [0,3;8,5]	$>0,05$
sST2, пг/мл	1780 \pm 146	1431 \pm 112	$<0,05$
Фібриноген, г/л	3,12 \pm 0,56	3,15 \pm 0,60	$>0,05$
Альдостерон, пг/мл	199 [67;218]	171 [39;227]	$>0,05$
NTproBNP, нг/мл	775 [467;1365]	463 [283;768]	$<0,05$
Цистатин С, нг/мл	1668 \pm 691	1228 \pm 230	$<0,01$
NGAL, нг/мл	34,2 \pm 4,8	25,6 \pm 3,6	$<0,01$

Таким чином, у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $>70,27$ мл/хв/1,73 м² встановлено більший вік досліджуваних (на 9,5%; $p<0,001$), більшу кількість осіб жіночої статі (на 35,5%; $p<0,001$), в анамнезі частіше ФП (на 19,7%; $p<0,01$), більше пацієнтів з ожирінням (на 17,3%; $p<0,05$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 21,4%; $p<0,05$); хворі частіше

висували скарги на задишку (на 14,7%; $p < 0,001$), набрякання гомілок (на 41,7 %; $p < 0,001$), серцебиття (на 18,2%; $p < 0,05$), збільшення маси тіла (на 28,1%; $p < 0,001$); при об'єктивному обстеженні виявлено суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 42,4%; $p < 0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 28,8%; $p < 0,001$), ритм галопу (на 38,1%; $p < 0,001$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 33,2%; $p < 0,001$), вологі хрипи (на 28,8%; $p < 0,001$), приглушення перкуторного звуку над нижніми відділами легень (на 25,2%; $p < 0,01$), акцент II тону над легеневою артерією (на 33,8%; $p < 0,001$), тахіпное (на 25,1%; $p < 0,001$), гепатомегалію (на 32,5%; $p < 0,001$) та асцит (на 16,4%; $p < 0,05$); аналіз показників структурно-функціонального стану серця встановив тенденцію до більш високих показників лівого передсердя, кінцево-діастолічного розміру, індексу маси міокарда ЛШ, кінцево-діастолічного об'єму, систолічного тиску у легеневій артерії та меншої фракції викиду, але не виявив вірогідних розбіжностей між групами. Аналіз діастолічної функції виявив в групі з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² домінування прогностично більш несприятливих типів діастолічного наповнення (на 31,2%; $p < 0,001$). При оцінці даних добового моніторингу АТ у хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² у порівнянні з пацієнтами з ШКФ $> 70,27$ мл/хв/1,73 м² зафіксовано нижчі показники діастолічного АТ за добу (на 5,8%; $p < 0,05$), за день (на 12,0%; $p < 0,05$), стандартного відхилення для систолічного АТ за день (на 16,4%, $p < 0,05$) та вищі пульсовий АТ за день (на 2,5%; $p < 0,05$) і ніч (на 1,1%; $p < 0,05$), частота серцевих скорочень за добу (на 9,9%, $p < 0,01$) і ніч (на 13,6%, $p < 0,05$), реєструється недостатнє зниження АТ в нічний час («non-dipper») для САТ і для ДАТ (на 32,3% і на 12,5%; $p > 0,05$, відповідно). Аналіз біологічних маркерів встановив, що у хворих першої групи більш висока концентрація PCRP (на 9,3%; $p < 0,01$), цистатина С (на 26,4%; $p < 0,01$), NGAL (на 25,1%; $p < 0,01$), NTproBNP (на 40,2%; $p < 0,05$) та sST2 (на 19,6%; $p < 0,05$).

6.4. Особливості клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від отриманої точки розподілу швидкості клубочкової фільтрації

За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що зниження ШКФ менше 71,25 мл/хв/1,73 м², незалежний предиктор ризику виникнення сумарної кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ. Нами прийнято рішення провести додатковий аналіз клініко-демографічних параметрів у хворих на ХСНзбФВ в залежності від отриманої точки розподілу ШКФ (табл. 6.23).

Таблиця 6.23

Клініко-демографічна характеристика хворих на ХСНзбФВ в залежності від стану ниркової функції, М±SD, n (%)

Показник, одиниці виміру	ХСН з ШКФ≤71,25 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ>71,25 мл/хв/1,73 м ²	P
	(n=91)	(n=152)	
1	2	3	4
Вік, роки	63 [56;70]	56 [50;62]	<0,001
Чоловіки	59 (64,8)	141 (92,8)	<0,001
Інфаркт міокарда в анамнезі	65 (71,4)	100 (65,8)	>0,05
Анамнез ІХС, роки	4 [1;6]	2 [1;5]	<0,01
АГ	84 (92,3)	137 (90,1)	>0,05
Цукровий діабет	17 (18,7)	23 (15,1)	>0,05
Фібриляція передсердь	22 (24,2)	10 (6,6)	<0,001

Продовж. табл. 6.23

1	2	3	4
Паління	20 (21,9)	52 (34,2)	<0,05
Дисліпідемія	76 (83,5)	118 (77,6)	>0,05
ФК ХСН III-IV NYHA	54 (59,3)	77 (50,6)	>0,05
ФК ХСН, од	2,62±0,58	2,49±0,56	>0,05
ІМТ, кг/м ²	31,5±5,9	29,6±4,9	<0,05
Ожиріння	45 (49,4)	79 (51,9)	>0,05
Ліжко-день, доба	13,1±2,9	12,7±2,6	>0,05

В групі хворих ХСНзбФВ з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м² встановлено старший вік досліджуваних (на 11,1%; $p<0,001$), більшу кількість осіб жіночої статі (на 28,0%, $\chi^2=30,48$; $p<0,001$), більш тривалий стаж ІХС (на 28,0%; $p<0,01$), вище ІМТ (на 6,0%; $p<0,05$), в анамнезі частіше ФП (на 17,6%, $\chi^2=15,41$; $p<0,001$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 12,3%, $\chi^2=4,09$; $p<0,05$).

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак у хворих на ХСНзбФВ наведений в табл. 6.24.

Таблиця 6.24

Частота основних суб'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзбФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м ²	p
	(n=91)	(n=152)	
1	2	3	4
Задишка	91 (100)	145 (95,4)	<0,05
Шкала Борга, бали	5 [4;6]	4 [3;5]	<0,001
Ортопноє	40 (43,9)	30 (19,7)	<0,001

Продовж. табл. 6.24

1	2	3	4
Пароксизмальна нічна задишка	25 (27,5)	47 (30,9)	>0,05
Знижена переносність фізичних навантажень	86 (94,5)	137 (90,1)	>0,05
Слабкість, швидка втомлюваність	86 (94,5)	150 (98,7)	<0,05
Набрякання гомілок	40 (43,9)	19 (12,5)	<0,001
Серцебиття	80 (87,9)	111 (73,0)	<0,01
Нічний кашель	50 (54,9)	71 (46,7)	>0,05
Збільшення маси тіла (> 2 кг/тиждень)	33 (36,3)	34 (22,3)	<0,01

Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з ШКФ>71,25 мл/хв/1,73м² частіше висували скарги на задишку (на 4,6%; p<0,05), та її відчуття за шкалою Борга (на 16,7%; p<0,001), набряки гомілок (на 31,4%, $\chi^2=30,64$; p<0,001), серцебиття (на 14,9%, $\chi^2=7,50$; p<0,01), збільшення маси тіла (на 14%, $\chi^2=5,50$; p<0,01). Аналіз даних об'єктивного обстеження хворих на ХСНзбФВ з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² наведений в табл. 6.25.

Таблиця 6.25

Частота основних об'єктивних клінічних симптомів у хворих на ХСНзбФВ в залежності від стану ниркової функції, n (%)

Симптоми, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ>71,25 мл/хв/1,73 м ²	p
	(n=91)	(n=152)	
1	2	3	4
III тон (ритм галопу)	28 (30,7)	45 (29,6)	>0,05
Вологі хрипи	36 (39,6)	51 (33,5)	>0,05

Продовж. табл. 6.25

1	2	3	4
Зміщення верхівкового поштовху вліво	56 (61,5)	99 (65,1)	>0,05
Набухання та пульсація яремних вен	31 (34,0)	30 (19,7)	<0,01
Перкуторне розширення меж серця	74 (81,3)	90 (59,2)	<0,001
Перкуторна тупість над нижніми відділами легень	48 (52,7)	65 (42,8)	>0,05
Акцент II тону над легеневою артерією	47 (51,6)	84 (55,3)	>0,05
Тахікардія/тахісистолія	15 (16,5)	11 (7,2)	<0,05
Тахіпное (>16 на хв.)	48 (52,7)	61 (40,1)	<0,05
Гепатомегалія	50 (54,9)	29 (19,1)	<0,001
Асцит	22 (24,1)	10 (6,6)	<0,001

Аналіз даних об'єктивного обстеження хворих на ХСНзбФВ з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² встановив суттєве (p<0,05) переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 14,3%, $\chi^2=6,22$), тахікардію (на 9,3%, $\chi^2=5,09$), гепатомегалію (на 35,8%, $\chi^2=33,37$), асцит (на 17,5%, $\chi^2=15,41$) та перкуторне розширення меж серця (на 30,6%, $\chi^2=12,68$).

Аналіз параметрів структурно-функціонального ремоделювання серця виявив, що у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду ЛШ із ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ХСН з ШКФ>71,25 мл/хв/1,73 м² більш високі значення ОЛП (на 17,9%; p<0,05), індексу ОЛП (на 18,3%; p<0,01), E_{ann} (на 10,0%; p<0,001), E/E_{ann} (на 19,6%; p<0,001), ТЛА_{сист.} (на 21,4%; p<0,001), ступінь мітральної регургітації (на 17,6%; p<0,05), що наведено в табл. 6.26.

Таблиця 6.26

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ в залежності від ШКФ, М±SD

Показник, одиниці виміру	ХСН з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м ²	р
	(n=91)	(n=152)	
1	2	3	4
Ао, см	3,36±0,45	3,37±0,34	>0,05
ЛП, см	3,88±0,44	3,79±0,43	>0,05
ОЛП, см ³	51,2±21,3	42,0±12,5	<0,05
ЮЛП, см ³ /м ²	13,1±4,9	10,7±2,9	<0,01
ТМШПд, см	1,34±0,18	1,32±0,16	>0,05
КДР, см	5,24±0,64	5,23±0,50	>0,05
ТЗСЛШд, см	1,22±0,18	1,19±0,18	>0,05
ТМШПс, см	1,68±0,25	1,72±0,22	>0,05
КСР, см	3,45±0,68	3,37±0,50	>0,05
ТЗСЛШс, см	1,73±0,25	1,74±0,29	>0,05
ІММЛШ, г/м ²	140,4±32,3	134,3±27,8	>0,05
ПШ, см	2,23±0,47	2,27±0,41	>0,05
ПП, см	3,67±0,73	3,55±0,45	>0,05
КДО, мл	122,6±41,1	115,3±26,3	>0,05
КСО, мл	51,6±24,6	46,2±15,3	>0,05
ФВ, %	58,2±9,1	59,9±7,9	>0,05
УІ, мл/м ²	34,4±9,1	35,2±10,5	>0,05
УО, мл	68,9±19,6	68,9±17,7	>0,05

Продовж. табл. 6.26

1	2	3	4
ХОК, л/хв	3,99±1,14	4,05±1,06	>0,05
МК E, см/с	0,82±0,21	0,79±0,19	>0,05
МК A, см/с	0,83±0,21	0,78±0,18	>0,05
E/A, од	0,99±0,33	1,06±0,35	>0,05
E _{ann} , см/с	0,09±0,03	0,10±0,02	<0,001
E/E _{ann} , од	9,38±3,5	7,54±2,5	<0,001
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	31,3±10,6	24,6±6,4	<0,001
МР, ст.	1,25±0,73	1,03±0,68	<0,05

Оцінка параметрів діастолічної функції у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ в залежності від ШКФ наведена в табл. 6.27.

Таблиця 6.27

Діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ в залежності від ШКФ, n (%)

Тип діастолічного наповнення	ХСН з ШКФ≤71,25 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ>71,25 мл/хв/1,73 м ²	p
	(n=91)	(n=152)	
Нормальний	9 (9,9)	40 (26,3)	<0,01
Порушення релаксації	36 (39,6)	62 (40,8)	>0,05
Псевдонормальний	45 (49,4)	47 (30,9)	<0,01
Рестриктивний	1 (1,1)	3 (2,0)	>0,05
Псевдонормальний+рестриктивний	46 (50,5)	50 (32,9)	<0,01

У пацієнтів на ХСНзбФВ з ШКФ ≤71,25 мл/хв/1,73 м² частіше реєструється псевдонормальний тип ДД (на 18,5%, $\chi^2=8,31$; p<0,01) та рідше

нормальні параметри діастолічної функції (на 16,4%, $\chi^2=9,54$; $p<0,01$). В групі з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² на 17,6% ($\chi^2=7,42$; $p<0,01$) частіше виявлені прогностично більш несприятливі типи діастолічного наповнення (псевдонормальний і рестриктивний).

Показники артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією наведено в табл. 6.28.

Таблиця 6.28

Показники артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією при офісному вимірюванні та ДМАТ, М \pm SD

Показник АТ, одиниці виміру	ХСН з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м ² (n=49)	ХСН з ШКФ $> 71,25$ мл/хв/1,73 м ² (n=49)	p
1	2	3	4
САТ24, мм рт.ст.	123,9 \pm 18,7	120,3 \pm 16,1	>0,05
ДАТ24, мм рт.ст.	69,6 \pm 10,1	71,4 \pm 9,9	>0,05
ПАТ24, мм рт.ст.	54,4 \pm 14,2	49,5 \pm 9,9	<0,05
ЧСС24, уд/хв.	63,3 \pm 7,6	59,9 \pm 7,7	<0,01
ПД24, у.о.	7399,4 \pm 1498,3	7668,3 \pm 1588,8	>0,05
СВСАТ24, мм рт.ст.	14,0 \pm 2,9	13,9 \pm 3,4	>0,05
СВДАТ24, мм рт.ст.	10,3 \pm 2,2	11,4 \pm 3,1	<0,05
ДІСАТ24, у.о.	6,9 \pm 7,9	9,1 \pm 7,2	>0,05
ДІДАТ24, у.о.	10,9 \pm 9,7	14,2 \pm 8,5	<0,05
САТд, мм рт.ст.	127,8 \pm 17,5	124,4 \pm 16,3	>0,05
ДАТд, мм рт.ст.	72,8 \pm 10,2	75,5 \pm 11,2	>0,05
ПАТд, мм рт.ст.	54,9 \pm 13,7	49,4 \pm 8,3	<0,05
ЧССд, уд.хв	67,0 \pm 7,9	61,2 \pm 8,4	<0,001
ПДд, у.о.	7824,3 \pm 1555,1	8368,8 \pm 1819,4	>0,05
СВСАТд, мм рт.ст.	13,1 \pm 3,5	12,3 \pm 3,4	>0,05

Продовж. табл. 6.28

1	2	3	4
СВДАТ _д , мм рт.ст.	9,1±2,6	9,9±2,8	>0,05
САТ _н , мм рт.ст.	119,2±21,9	112,3±14,9	<0,05
ДАТ _н , мм рт.ст.	64,6±10,5	65,1±10,2	>0,05
ПАТ _н , мм рт.ст.	54,4±15,6	47,8±8,1	<0,01
ЧСС _н , уд/хв.	58,8±7,6	54,9±7,1	<0,01
ПДн, у.о.	6604,8±1522,3	6607,8±1467,4	>0,05
СВСАТ _н , мм рт.ст.	11,9±3,6	12,2±3,8	>0,05
СВДАТ _н , мм рт.ст.	8,8±2,4	9,7±2,9	>0,05

При оцінці даних добового моніторингу АТ у хворих на ХСНзбФВ з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² у порівнянні з пацієнтами з ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м², зафіксовано нижчі показники стандартне відхилення діастолічного артеріального тиску за добу (на 9,6%; $p<0,05$), добового індексу ДАТ за добу (на 23,2%; $p<0,05$), вище частота серцевих скорочень за добу (на 5,4%; $p<0,05$), за день (на 8,6%; $p<0,05$) і за ніч (на 6,6%; $p<0,05$). Вищими виявилися пульсовий АТ за добу (на 9,0%; $p<0,05$), за день (на 10,0%; $p<0,05$), за ніч (на 12,9%; $p<0,05$) та систолічний артеріальний тиск за ніч (на 5,8%; $p<0,05$).

При порівнянні груп, у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м², в порівнянні з групою хворих на хронічну серцеву недостатність з ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м² встановлено меншу варіабельність діастолічного артеріального тиску за добу (на 14,3%; $p<0,05$), більшу кількість осіб з систолічною артеріальною гіпертензією в нічний час (на 24,5%; $p<0,05$), з недостатнім («non-dipper», на 22,4%; $p<0,01$) та меншу кількість з надмірним («over-dipper», на 26,5%; $p<0,001$) зниженням артеріального тиску в нічний час, що наведено в табл. 6.29.

Таблиця 6.29

**Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на
ХСНзбФВ та дисфункцією нирок, n (%)**

Показник АТ, одиниці виміру	ХСН з		χ^2, p
	ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м ² (n=49)	ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м ² (n=49)	
САТ ₂₄ \geq 130 мм рт.ст.	15 (30,6)	11 (22,4)	$\chi^2=0,84; p>0,05$
ДАТ ₂₄ \geq 80 мм рт.ст.	6 (12,2)	10 (20,4)	$\chi^2=1,2; p>0,05$
СВСАТ ₂₄ \geq 15 мм рт.ст.	23 (46,9)	19 (38,8)	$\chi^2=0,67; p>0,05$
СВДАТ ₂₄ \geq 14 мм рт.ст.	3 (6,12)	10 (20,4)	$\chi^2=4,35; p<0,05$
САГ _д \geq 135 мм рт.ст.	13 (26,5)	12 (24,5)	$\chi^2=0,05; p>0,05$
ДАГ _д \geq 85 мм рт.ст.	5 (10,2)	10 (20,4)	$\chi^2=1,97; p>0,05$
СВСАГ _д \geq 15 мм рт.ст.	13 (26,5)	11 (22,4)	$\chi^2=0,22; p>0,05$
СВДАГ _д \geq 14 мм рт.ст.	2 (4,08)	4 (8,16)	$\chi^2=0,74; p>0,05$
САГ _н \geq 120 мм рт.ст.	22 (44,9)	10 (20,4)	$\chi^2=6,68; p>0,05$
ДАГ _н \geq 70 мм рт.ст.	16 (32,7)	10 (20,4)	$\chi^2=1,88; p>0,05$
СВСАГ _н \geq 15 мм рт.ст.	10 (20,4)	10 (20,4)	$\chi^2=0; p=1,0$
СВДАГ _н \geq 12 мм рт.ст.	4 (8,16)	10 (20,4)	$\chi^2=3,0; p>0,05$
Нон-діппер САТ	20 (40,8)	21 (42,9)	$\chi^2=0,04; p>0,05$
Найт-пікер САТ	9 (18,4)	4 (8,16)	$\chi^2=2,22; p>0,05$
Овер-діппер САТ	2 (4,08)	4 (8,16)	$\chi^2=0,71; p>0,05$
Нон-діппер ДАТ	20 (40,8)	9 (18,4)	$\chi^2=5,93; p<0,01$
Найт-пікер ДАТ	3 (6,12)	3 (6,12)	$\chi^2=0; p=1,0$
Овер-діппер ДАТ	2 (4,08)	15 (30,6)	$\chi^2=12,0; p<0,001$

При дослідженні біомаркерів у хворих на ХСНзбФВ з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м² встановлено

суттєво більш високі рівні NTproBNP (в 3,3 раза; $p < 0,01$) та цистатину С (на 33,2%; $p < 0,01$), що представлено в табл. 6.30.

Таблиця 6.30

**Маркери екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу,
запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у
хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, $M \pm SD$**

Показник, одиниці вимірювання	ХСН з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м ²	ХСН з ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м ²	p
	(n=91)	(n=152)	
ТІМП-1, пг/мл	354,4 \pm 84,5	314,8 \pm 42,5	$>0,05$
ММП-9, нг/мл	9,16 \pm 1,67	9,35 \pm 1,82	$>0,05$
РІСР, пг/мл	89 [80;98]	83 [76;96]	$>0,05$
Галектин-3, нг/мл	4,03 \pm 3,68	3,57 \pm 4,85	$>0,05$
sST2, пг/мл	1360 \pm 338	1335 \pm 556	$>0,05$
Фібриноген, г/л	2,96 \pm 0,55	3,06 \pm 0,53	$>0,05$
Альдостерон, пг/мл	107 [32;168]	53 [25;207]	$>0,05$
NTproBNP, нг/мл	672,8 \pm 189,3	201,9 \pm 77,6	$<0,01$
Цистатин С, нг/мл	1631 \pm 721	1090 \pm 271	$<0,01$
NGAL, нг/мл	40,5 \pm 5,4	36,2 \pm 3,8	$>0,05$

Таким чином, у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м² встановлено більший вік досліджуваних (на 9,5%; $p < 0,001$), більшу кількість осіб жіночої статі (на 35,5%; $p < 0,001$), в анамнезі частіше ФП (на 19,7%; $p < 0,01$), більше пацієнтів з ожирінням (на 17,3%; $p < 0,05$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 21,4%; $p < 0,05$); хворі частіше висували скарги на задишку (на 14,7%; $p < 0,001$), набрякання гомілок (на 41,7 %; $p < 0,001$), серцебиття (на 18,2%; $p < 0,05$), збільшення маси тіла (на

28,1%; $p < 0,001$); при об'єктивному обстеженні виявлено суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 42,4%; $p < 0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 28,8%; $p < 0,001$), ритм галопу (на 38,1%; $p < 0,001$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 33,2%; $p < 0,001$), вологі хрипи (на 28,8%; $p < 0,001$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 25,2%; $p < 0,01$), акцент II тону над легеневою артерією (на 33,8%; $p < 0,001$), тахіпное (на 25,1%; $p < 0,001$), гепатомегалію (на 32,5%; $p < 0,001$) та асцит (на 16,4%; $p < 0,05$); аналіз показників структурно-функціонального стану серця встановив тенденцію до більш високих показників ЛП, КДР, ІММЛШ, КДО, ТЛАСист. та меншої ФВ, але не виявив вірогідних розбіжностей між групами. Аналіз діастолічної функції виявив в групі з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² домінування прогностично більш несприятливих типів діастолічного наповнення (на 31,2%; $p < 0,001$). При оцінці даних добового моніторингування АТ у хворих на ХСНзФВ з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² у порівнянні з пацієнтами з ШКФ $> 70,27$ мл/хв/1,73 м² зафіксовано нижчі показники ДАТ за добу (на 5,8%; $p < 0,05$), за день (на 12,0%; $p < 0,05$), СВСАТ за день (на 16,4%, $p < 0,05$) та вищі ПАТ за день (на 2,5%; $p < 0,05$) і ніч (на 11,1%; $p < 0,05$), ЧСС за добу (на 9,9%; $p < 0,01$) і ніч (на 13,6%; $p < 0,05$), реєструється недостатнє зниження АТ в нічний час («non-dipper») для САТ і для ДАТ (на 32,3% і на 12,5%; $p > 0,05$, відповідно). Аналіз біологічних маркерів встановив, що у хворих першої групи більш висока концентрація PСР (на 9,3%; $p < 0,01$), цистатина С (на 26,4%; $p < 0,01$), NGAL (на 25,1%; $p < 0,01$), NTproBNP (на 40,2%; $p < 0,05$) та sST2 (на 19,6%; $p < 0,05$).

У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $> 71,25$ мл/хв/1,73 м² виявлено старший вік досліджуваних (на 11,1%; $p < 0,001$), більше кількість осіб жіночої статі (на 28,0%; $p < 0,001$), більш тривалий стаж ІХС (на 28,0%; $p < 0,01$), вище індекс маси тіла (на 6,0%; $p < 0,05$), в анамнезі частіше фібриляція передсердь (на 17,6%; $p < 0,001$) та менше осіб, що зловживають

тютюнопалінням (на 12,3%; $p < 0,05$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² в порівнянні з ШКФ $> 71,25$ мл/хв/1,73 м² частіше висували скарги на задишку (на 4,6%; $p < 0,05$), та її відчуття за шкалою Борга (на 16,7%; $p < 0,001$), набрякання гомілок (на 31,4%; $p < 0,001$), серцебиття (на 14,9%; $p < 0,01$), збільшення маси тіла (на 14%; $p < 0,01$).

Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 14,3%; $p < 0,01$), тахікардію (на 9,3%; $p < 0,05$), гепатомегалію (на 35,8%; $p < 0,001$), асцит (на 17,5%; $p < 0,001$) та перкуторне розширення меж серця (на 30,6%; $p < 0,001$). Аналіз параметрів структурно-функціонального ремоделювання серця виявив, що у пацієнтів першої групи більш високі значення об'єм лівого передсердя (на 17,9%; $p < 0,05$), індекс об'єму лівого передсердя (на 18,3%; $p < 0,01$), E_{ann} (на 10,0%; $p < 0,001$), E/E_{ann} (на 19,6%; $p < 0,001$), $\text{TЛА}_{\text{сист.}}$ (на 21,4%; $p < 0,001$), ступінь мітральної регургітації (на 17,6%; $p < 0,05$). Частіше реєструється псевдонормальний тип діастолічної дисфункції (на 18,5%; $p < 0,01$) та рідше нормальні параметри діастолічної функції (на 16,4%; $p < 0,01$). В групі з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² на 17,6% ($p < 0,01$) частіше виявлені прогностично більш несприятливі типи діастолічного наповнення (псевдонормальний і рестриктивний). Зафіксовано нижчі показники стандартного відхилення для ДАТ за добу (на 9,6%; $p < 0,05$), добового індексу ДАТ за добу (на 23,2%; $p < 0,05$), вище частота серцевих скорочень за добу (на 5,4%; $p < 0,05$), за день (на 8,6%; $p < 0,05$) і за ніч (на 6,6%; $p < 0,05$). Вищими виявилися пульсовий АТ за добу (на 9,0%; $p < 0,05$), за день (на 10,0%; $p < 0,05$), за ніч (на 12,9%; $p < 0,05$) та САТ за ніч (на 5,8%; $p < 0,05$), менша варіабельність ДАТ за добу (на 14,3%; $p < 0,05$), більша кількість осіб з систолічною АГ в нічний час (на 24,5%; $p > 0,05$), з недостатнім («non-dipper», на 22,4%; $p < 0,01$) та менша кількість з надмірним («over-dipper», на 26,5%; $p < 0,001$) зниженням АТ в нічний час. При дослідженні біомаркерів у хворих на ХСНзбФВ з ШКФ $\leq 71,25$

мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ>71,25 мл/хв/1,73 м² встановлено суттєво більш високі рівні NTproBNP (в 3,3 раза; $p<0,01$) та цистатину С (на 33,2%; $p<0,01$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [221, 266, 267, 268, 269].

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З ДИСФУНКЦІЄЮ НИРОК

Пацієнти отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю» [206], рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012, 2016) та Асоціації кардіологів України (2012, 2016) з використанням інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину, бета-адреноблокаторів, діуретиків, антикоагулянтів, антиагрегантів, гіполіпідемічних засобів, нітратів, триметазидину за потреби.

7.1. Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок

Питання призначення оптимального лікування хворих на ХСН з дисфункцією нирок залишається невизначеним, у зв'язку з обмеженою доказовою базою. Основними принципами лікування для такої категорії пацієнтів є: зменшення пре- та постнавантаження; зменшення ГЛШ; лікування міокардіальної ішемії; блокада нейрогуморальної активності, особливо симпатичної нервової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [270]. В документах по веденню хворих на ХСН відсутні чіткі рекомендації стосовно лікування хворих з помірною та тяжкою ДН, у зв'язку з тим, що в більшості рандомізованих клінічних дослідженнях ДН є критерієм виключення [271]. Тому, однією із задач нашого дослідження було оцінити ефективність комплексного лікування хворих на ХСН в залежності від ФВ та наявної ДН в умовах реальної клінічної практики.

Несприятливі серцево-судинні події протягом періоду спостереження виникли у 92 (65,7 %) хворих, серед яких – повторний фатальний ІМ у 8 (8,7%), раптова серцева смерть у 25 (27,2%) хворих, у 53 пацієнтів (57,6%) виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, у 4 хворих (4,3%) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 2 (2,2%) хворих нефатальний інсульт.

В якості твердих клінічних кінцевих точок враховувалися всі фатальні і нефатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ, ішемічний інсульт і раптову серцеву смерть, всі випадки СН і госпіталізації в зв'язку з цією причиною, зареєстровані протягом періоду спостереження після підписання інформованої згоди. Комбінована кумулятивна кінцева точка поєднувала всі події.

Вживаність хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу протягом періоду спостереження в залежності від отриманої нами точки розподілу ШКФ наведена на рисунку 7.1. Відмінності між групами статистичної достовірності (ВР 1,75; 95% ДІ 1,15-2,66; $p < 0,01$).

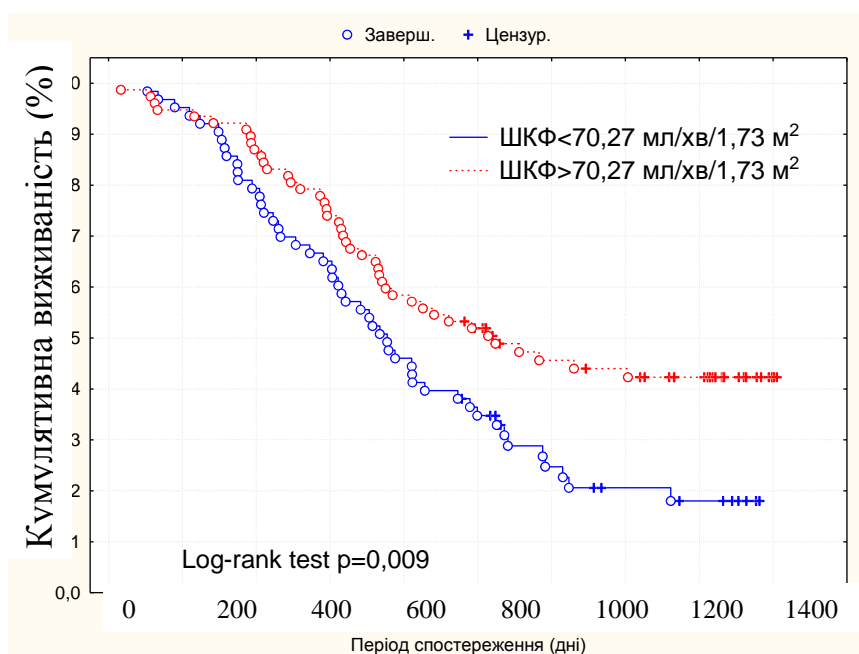


Рис. 7.1. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзнФВ з дисфункцією нирок в залежності від отриманої нами точки розподілу ШКФ.

Вплив фармакотерапії на кумулятивні кінцеві точки. Аналіз результатів спостереження за хворими на ХСН ішемічного генезу з нирковою дисфункцією виявив що включення в стандартну терапію статинів (рис. 7.2) знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 51 % (відносний ризик (ВР) 0,49; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,26-0,91; $p < 0,05$).

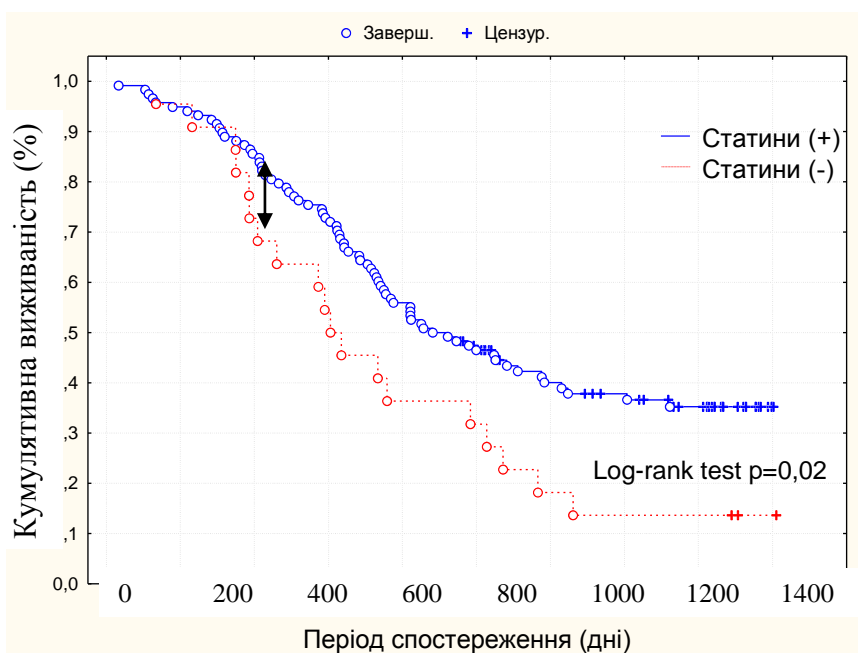


Рис. 7.2. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення статинотерапії.

Перспективною виглядає інформація, отримана в нашому дослідженні, щодо відсутності додаткового позитивного ефекту при збільшенні інтенсивності статинотерапії. За результатами Log-rank тесту, в результаті порівняння виживаності у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок встановлено достовірні відмінності між групою аторвастатину та розувастатину (ВР 0,37; 95% ДІ 0,21-0,69; $p < 0,001$). Отже, за наявності ДН перевагу, при вирішенні питання вибору гіполіпідемічного препарату, слід надавати аторвастатину. Вплив на виникнення кумулятивної кінцевої точки інтенсивної статинотерапії та виду статину наведені на рис. 7.3 та рис. 7.4.

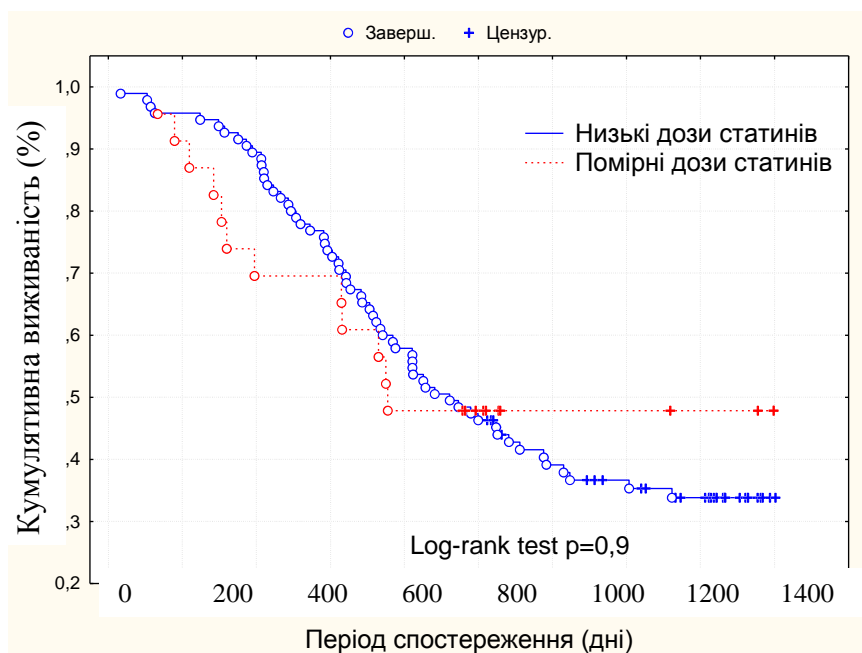


Рис. 7.3. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНЗнФВ з дисфункцією нирок в залежності від інтенсивності статинотерапії.

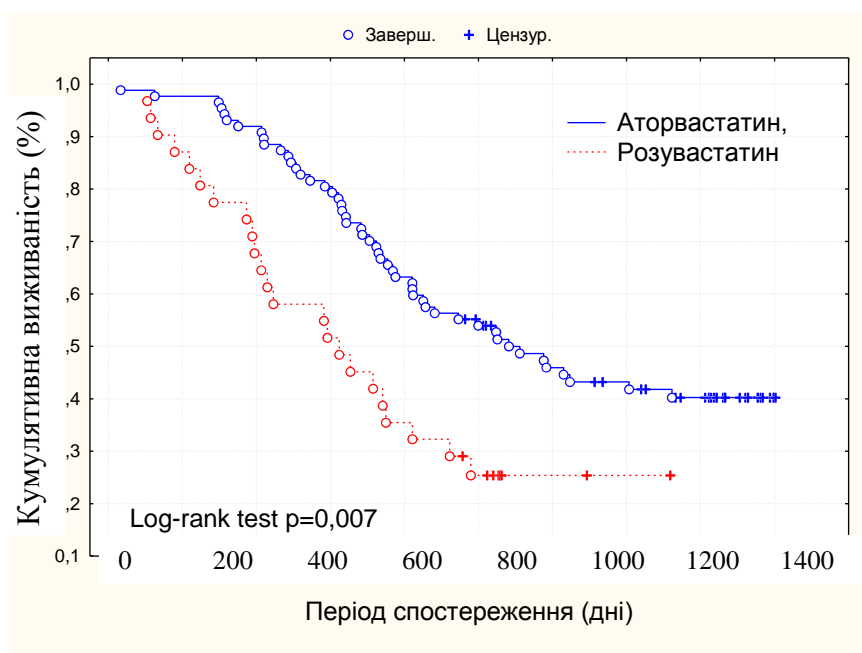


Рис. 7.4. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНЗнФВ з дисфункцією нирок в залежності від статину.

В нашому дослідженні встановлено, що включення в терапію хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією триметазидину (рис. 7.5) знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 43% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,34-0,95; $p < 0,05$).

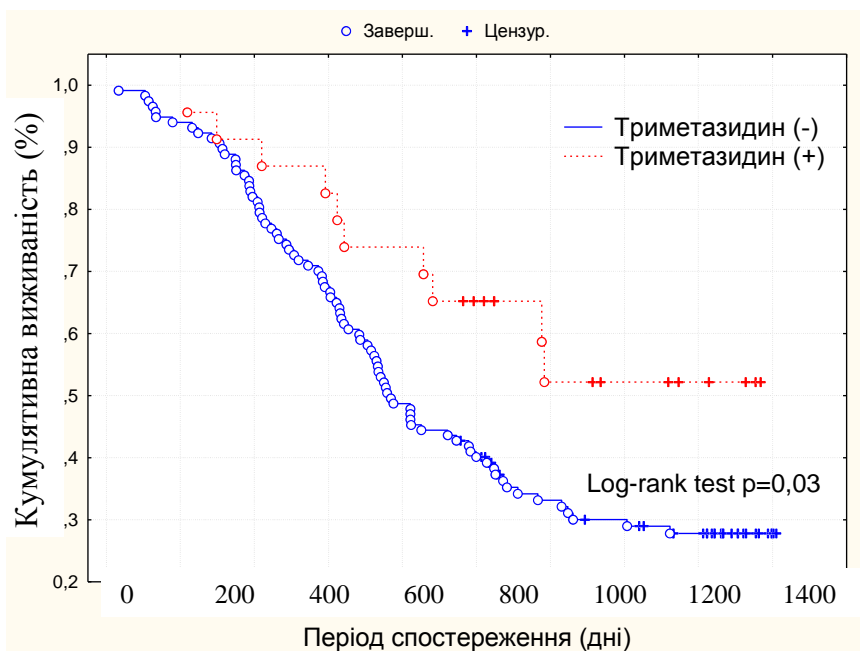


Рис. 7.5. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від включення триметазидину.

Встановлено, що включення в терапію хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією нітратів знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 47 % (ВР 0,53; 95% ДІ 0,31-0,89; $p < 0,01$). За результатами дослідження критерію Гехана-Вілкоксона встановлено, що при порівнянні виживаності між групою застосування аспірину і групою без антитромботичної терапії, встановлено вірогідні відмінності (ВР 0,64; 95% ДІ 0,41-0,99; $p < 0,05$). Слід зауважити, що така ж різниця зберігається і для групи з використанням клопідогрелю в порівнянні з групою без антитромботичного засобу (ВР 0,64; 95% ДІ 0,38-0,98; $p < 0,05$). Вплив нітратів, аспірину, клопідогрелю на виникнення

кумулятивної кінцевої точки наведено на рис. 7.6, рис. 7.7 і рис. 7.8, відповідно.

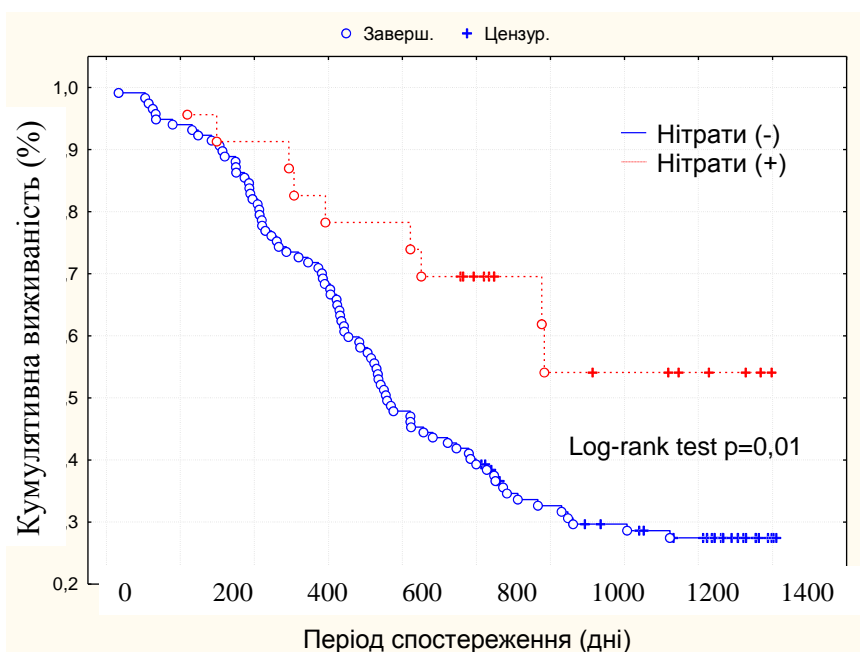


Рис. 7.6. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від включення нітратів.

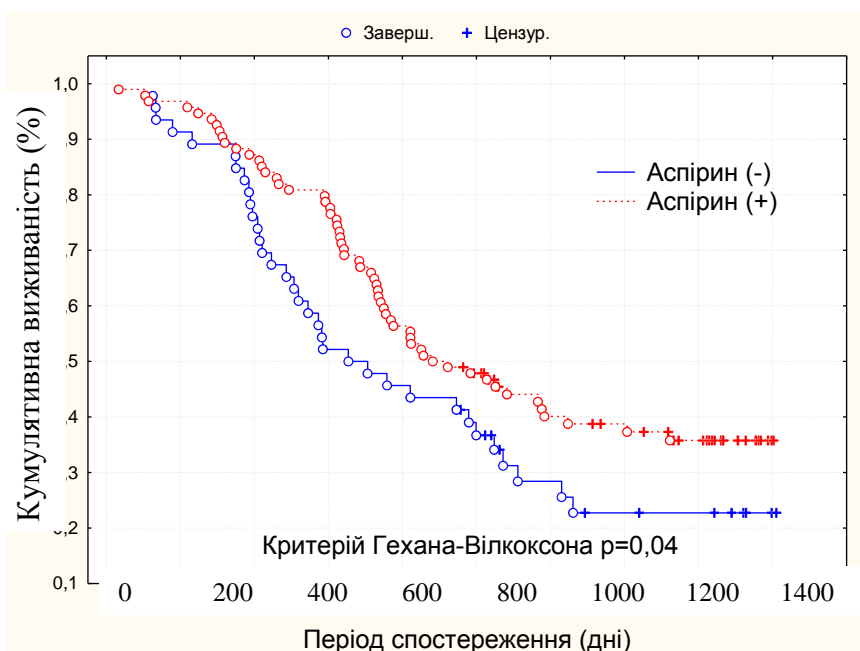


Рис. 7.7. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від анти тромботичної терапії.

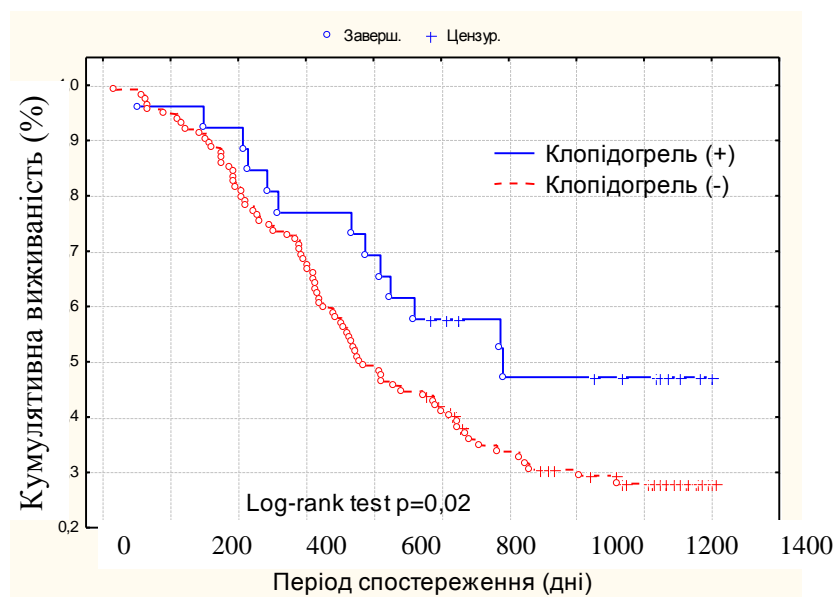


Рис. 7.8. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзнФВ з дисфункцією нирок в залежності від антитромботичної терапії.

Включення в стандартну фармакотерапію інгібіторів АПФ (ВР 1,09; 95% ДІ 0,64-1,84; $p > 0,05$), блокаторів рецепторів ангіотензину II (ВР 0,75; 95% ДІ 0,36-1,55; $p > 0,05$), бета-блокаторів (ВР 1,17; 95% ДІ 0,51-2,71; $p > 0,05$), діуретиків (ВР 1,07; 95% ДІ 0,58-1,99; $p > 0,05$), аміодарону (ВР 1,03; 95% ДІ 0,61-1,74; $p > 0,05$) вірогідно не впливало на виникнення кумулятивної кінцевої точки. Включення АМР не суттєво збільшувало кількість серцево-судинних подій протягом періоду спостереження (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,58-2,59; $p > 0,05$), що ймовірно пов'язано із застосуванням більш високих доз. Проте, включення АМР до терапії у хворих з помірною ДН вірогідно збільшувало кількість серцево-судинних подій протягом періоду спостереження (ВР 1,88; 95 % ДІ 1,21-2,94; $p < 0,01$), що ймовірно пов'язано із застосуванням більш високих доз, так і збільшенням ризику гіперкаліємії. За даними критерію Log-rank тесту включення дигоксину в оптимальну терапію хворих на ХСНзнФВ вірогідно збільшувало ризик настання кумулятивної точки в порівнянні з групою без використання дигоксину (ВР 1,90; 95% ДІ 1,06-3,39; $p < 0,05$). Вплив неселективних АМР

та дигоксину на виникнення кумулятивної кінцевої точки наведено на рис. 7.9, рис. 7.10, рис. 7.11 і рис. 7.12, відповідно.

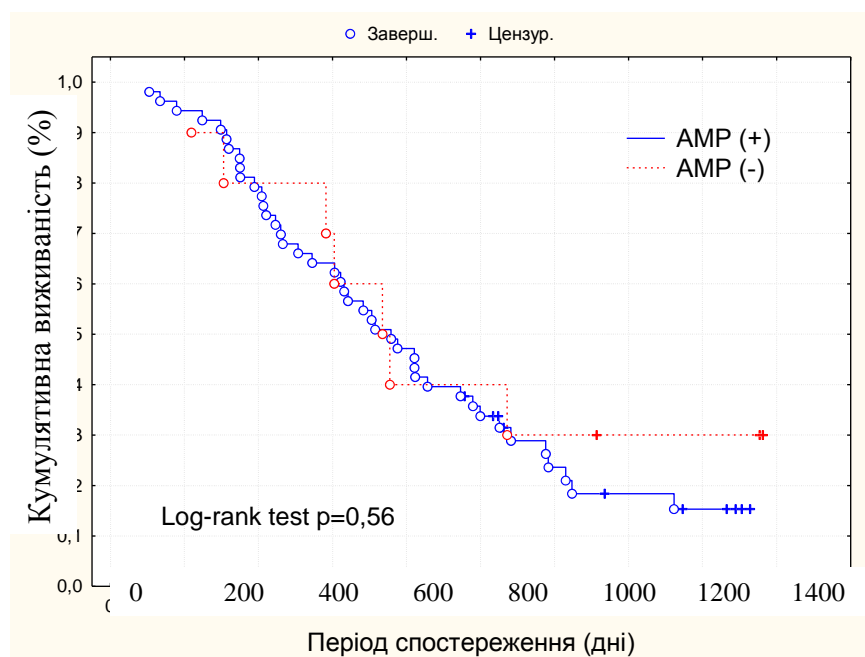


Рис. 7.9. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від антиальдостеронової терапії.

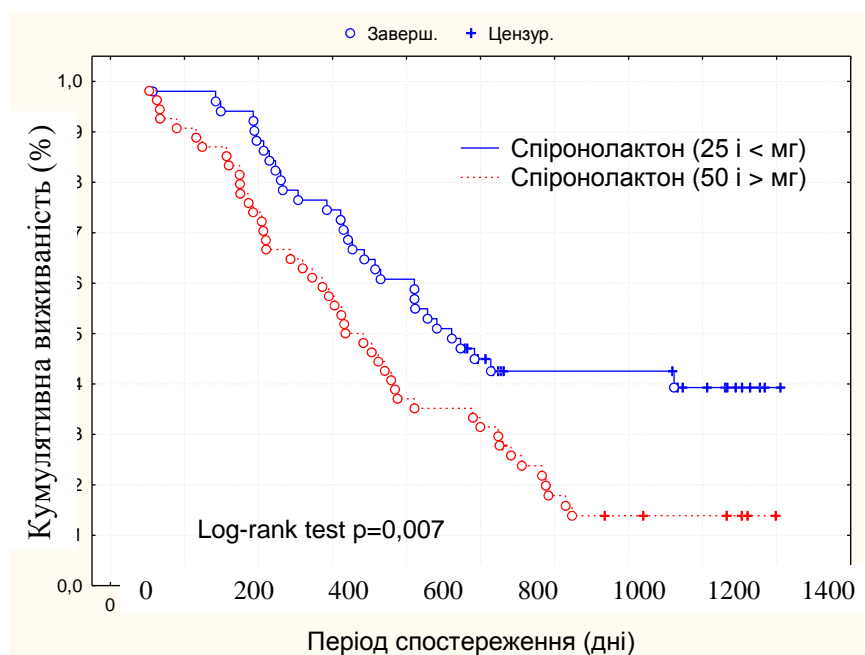


Рис. 7.10. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від дози АМР.

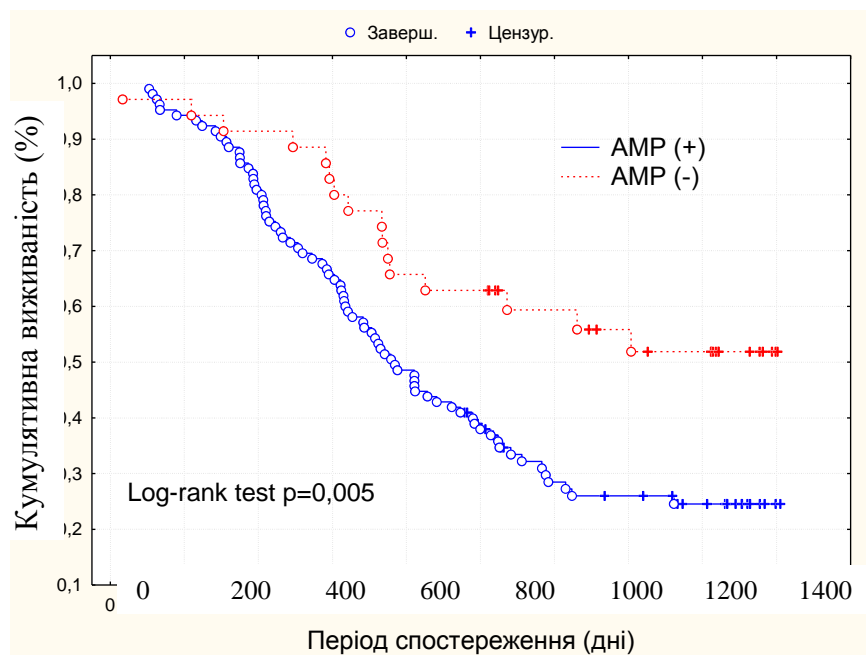


Рис. 7.11. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзнФВ з помірною дисфункцією нирок в залежності від антиальдостеронової терапії.

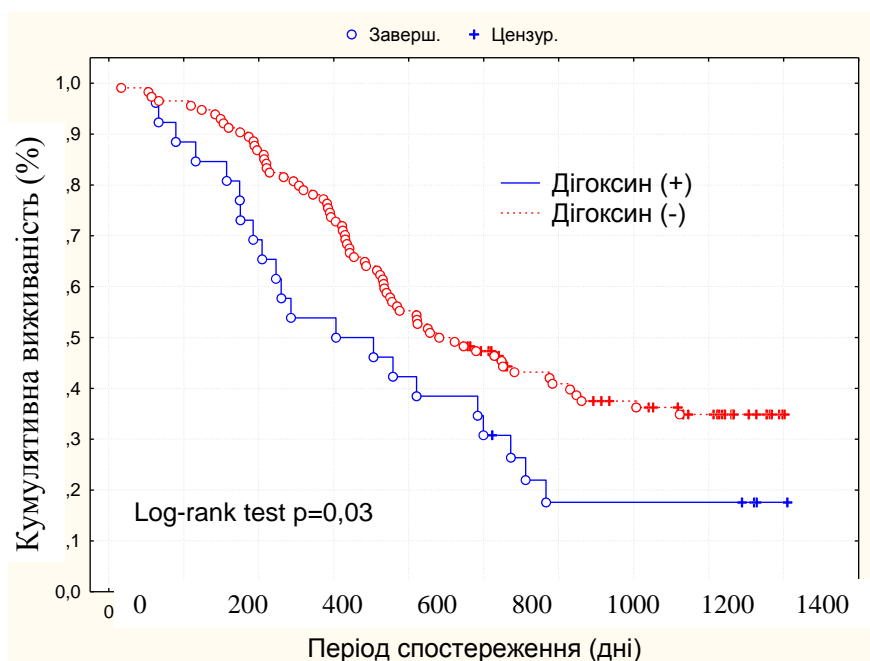


Рис. 7.12. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзнФВ з дисфункцією нирок в залежності від застосування серцевих глікозидів.

Отже, у хворих на ХСНзФВ з дисфункцією нирок включення в оптимальну терапію триметазидину, нітратів та статинів супроводжувалось зниженням ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки.

Вплив фармакотерапії на раптову серцеву смерть. Немає ніяких доказів щодо переваги антитромботичної терапії (в тому числі ацетилсаліцилової кислоти) у хворих на ХСН неішемічної етіології, в той час як існує значний ризик шлунково-кишкових кровотеч, пов'язаних з цим лікуванням особливо у літніх пацієнтів. Але наявність в нашому дослідженні ішемічної хвороби серця, як основного етіологічного чинника, обумовлює доцільність використання антитромботичних засобів. Включення аспірину (7.13) знижувало ризик виникнення РСС на 75 % (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,12-0,53; $p < 0,001$).

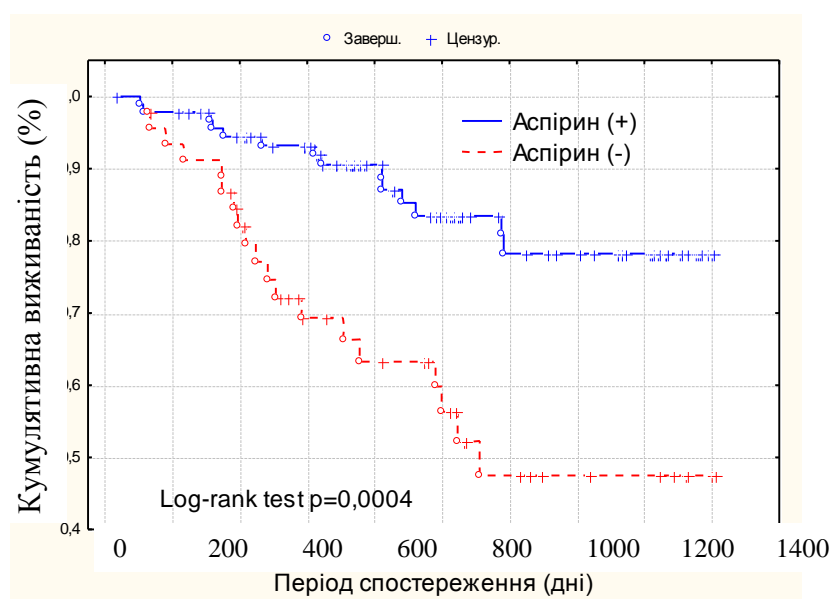


Рис. 7.13. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без РСС хворих на ХСНзФВ з дисфункцією нирок в залежності від антитромботичної терапії.

Призначення інгібіторів АПФ ($p > 0,05$), БРА ($p > 0,05$), антагоністів кальцію ($p > 0,05$), бета-блокаторів ($p > 0,05$), статинів ($p > 0,05$), нітратів ($p > 0,05$), триметазидину ($p > 0,05$) суттєво не впливало на ризик виникнення РСС. В той же час, включення аміодарону в оптимальну терапію призвело

до зниження РСС (рис. 7.14) на 57% (ВР 0,43; 95 % ДІ 0,18-0,98; $p < 0,01$). Використання АМР (рис. 7.15) призводило до суттєвого збільшення ризику РСС (ВР 2,43; 95 % ДІ 1,02-7,03; $p < 0,01$), а використання дигоксину до тенденції збільшення РСС (ВР 2,55; 95% ДІ 0,91-7,11; $p > 0,05$).

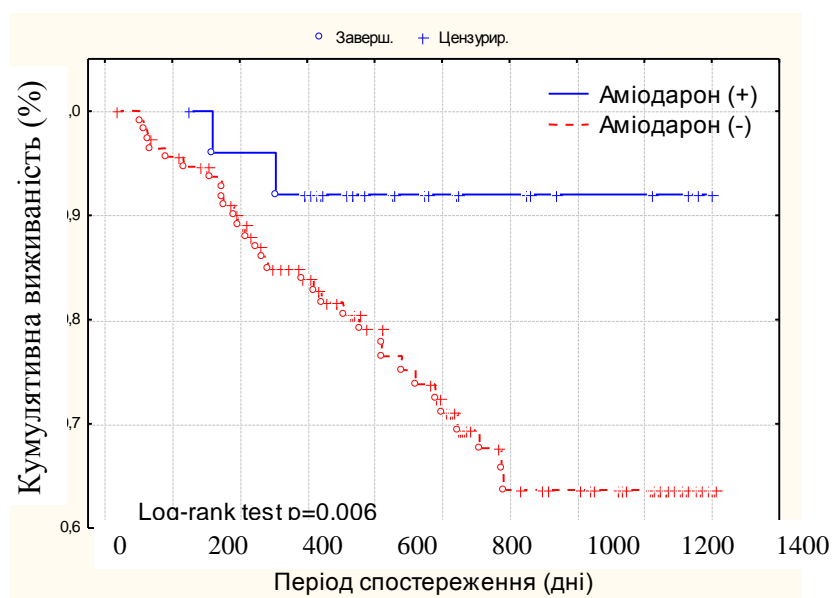


Рис. 7.14. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без РСС хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від застосування аміодарону.

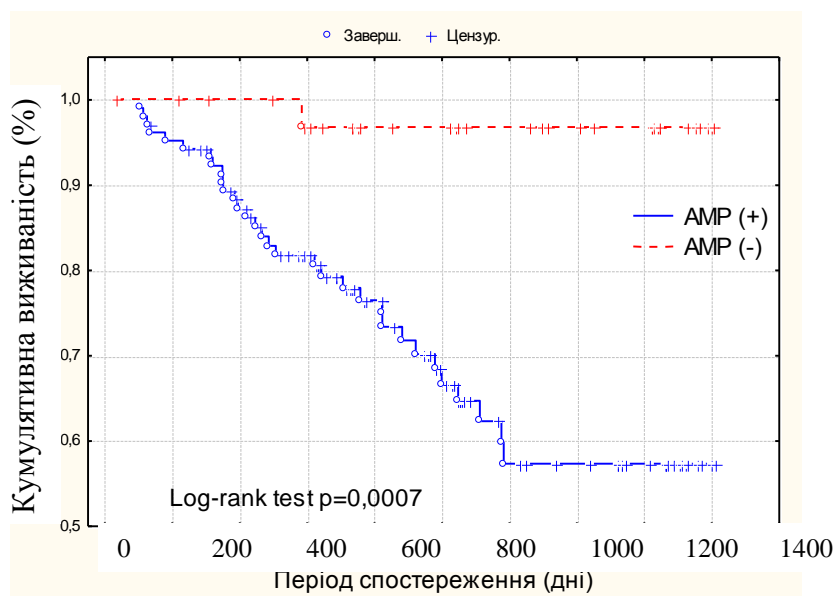


Рис. 7.15. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без РСС хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від застосування АМР.

Таким чином, у хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок включення в оптимальну терапію аспірину, аміодарону знижувало, а застосування АМР та діоксину підвищувало ризик виникнення раптової серцевої смерті.

Вплив фармакотерапії на потребу в госпіталізації з приводу декомпенсації хронічної серцевої недостатності. Щодо впливу на перебіг захворювання: включення нітратів на 55 % (ВР 0,45; 95 % ДІ 0,23-0,89; $p < 0,05$), статинів на 68 % (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14-0,72; $p < 0,01$) знизило потребу в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ. Нами не встановлено суттєвого впливу на ризик госпіталізації включення в стандартну терапію інгібіторів АПФ ($p > 0,05$), блокаторів рецепторів ангіотензину II ($p > 0,05$), бета-блокаторів ($p > 0,05$), антагоністів кальцію ($p > 0,05$), діуретиків ($p > 0,05$), триметазидину ($p > 0,05$).

Вплив на ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН включення в оптимальну терапію нітратів та статинів наведений на рис. 7.16 та рис. 7.17, відповідно.

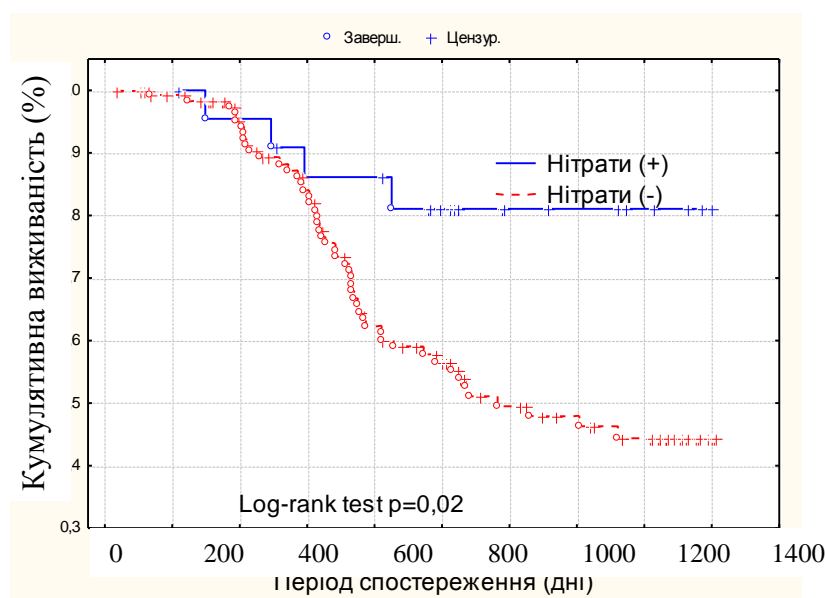


Рис. 7.16. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзНФВ з дисфункцією нирок в залежності від включення нітратів.

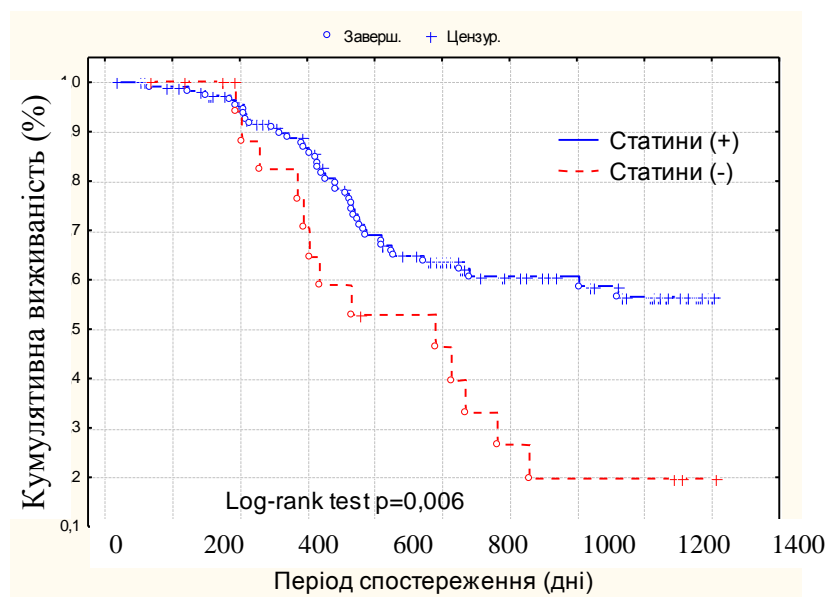


Рис. 7.17. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзнФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення статинів.

Отже, застосування нітратів та статинотерапії дозволяє знизити ризик госпіталізації з приводу декомпенсації у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією.

Вплив фармакотерапії на розвиток атеротромботичних подій. При аналізі впливу стандартної фармакотерапії на ризик розвитку атеротромботичних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ та нирковою дисфункцією майже досягло межі статистичної вірогідності для ІАПФ (ВР 0,47; 95% ДІ 0,32-1,06; $p>0,05$), не виявлено статистично значимої різниці для БРА ($p>0,05$), бета-блокаторів ($p>0,05$), антагоністів кальцію ($p>0,05$), АМР ($p>0,05$), статинів ($p>0,05$), нітратів ($p>0,05$), діуретиків ($p>0,05$), триметазидину ($p>0,05$).

Отже, за результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ при ШКФ $<70,27$ мл/хв/1,73 м² ризик виникнення сумарної кумулятивної кінцевої точки зростає в 1,75 раза ($p<0,01$). Встановлено що включення статинів в стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР

0,49; 95 % ДІ 0,26-0,91; $p < 0,05$ відповідно), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14-0,72; $p < 0,01$). Позитивний вплив не залежав від інтенсивності статинотерапії ($p > 0,05$), проте перевагу слід надавати аторвастатину ($p < 0,01$). Знижує ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки включення триметазидину (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,34-0,95; $p < 0,05$), нітратів (ВР 0,53; 95 % ДІ 0,31-0,89; $p < 0,01$), застосування АМР за наявності помірної ДН (ВР 1,88; 95 % ДІ 1,21-2,94; $p < 0,01$), особливо у дозі вище 50 мг ($p < 0,01$) збільшує його. Використання дигоксину асоціювалось зі збільшенням ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 1,9; 95% ДІ 1,06-3,39; $p < 0,05$). Додаткове призначення нітратів знижувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,45; 95 % ДІ 0,23-0,89; $p < 0,05$). Призначення антитромботичних засобів (як для аспірину ($p < 0,05$) так і для клопідогрелю ($p < 0,05$), в порівнянні з відсутністю антитромботичної терапії, знижувало ризик досягнення кумулятивної кінцевої точки. Включення аспірину та аміодарону знижувало ризик РСС на 75 % (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,12-0,53; $p < 0,001$) та 57% (ВР 0,43; 95 % ДІ 0,18-0,98; $p < 0,01$), відповідно. Навпаки, використання АМР призводило до суттєвого збільшення (ВР 2,43; 95 % ДІ 1,02-7,03; $p < 0,01$), а дигоксину до тенденції збільшення ризику РСС (ВР 2,55; 95% ДІ 0,91-7,11; $p > 0,05$). Нами встановлена тенденція для ІАПФ ($p > 0,05$) щодо зниження ризику розвитку атеротромботичних ускладнень у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ з нирковою дисфункцією.

7.2. Вплив фармакотерапії на довгостроковий прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з дисфункцією нирок

Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події протягом періоду спостереження виникли у 54 (22,2%) пацієнтів, серед яких - раптова серцева смерть у 7 (2,8%), повторний

фатальний інфаркт міокарда у 5 (2,1%), госпіталізація в зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності у 32 (13,2%), нефатальний повторний ІМ у 5 (2,1%), нефатальний інсульт у 5 (2,1%).

В якості твердих клінічних кінцевих точок враховувалися всі фатальні і нефатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ і раптову серцеву смерть, всі випадки СН і госпіталізації в зв'язку з цією причиною, зареєстровані протягом періоду спостереження після підписання інформованої згоди. Комбінована кумулятивна клінічна точка поєднувала всі події.

Вживаність хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу протягом періоду спостереження в залежності від отриманої точки розподілу ШКФ наведена на рисунку 7.18. Встановлена статистично достовірна різниця між групами (ВР 4,45; 95% ДІ 2,53-7,85; $p < 0,001$).

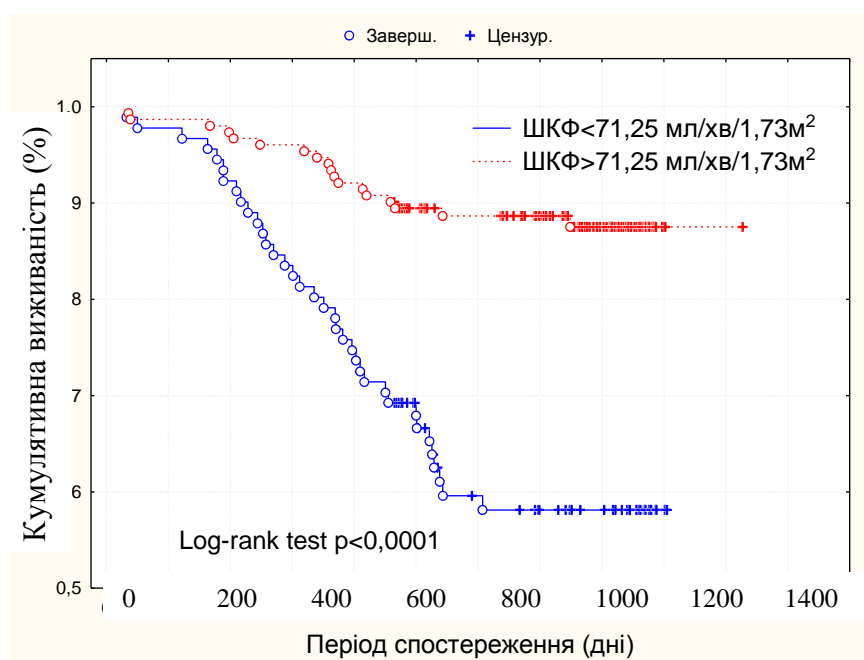


Рис. 7.18. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від отриманої точки розподілу ШКФ.

Вплив фармакотерапії на кумулятивні кінцеві точки. У хворих на ХСНзбФВ використання торасеміду (рис. 7.19) супроводжувалося

зниженням несприятливих ССП на 80% (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$), при застосуванні менше 2 діуретиків (рис. 7.20).

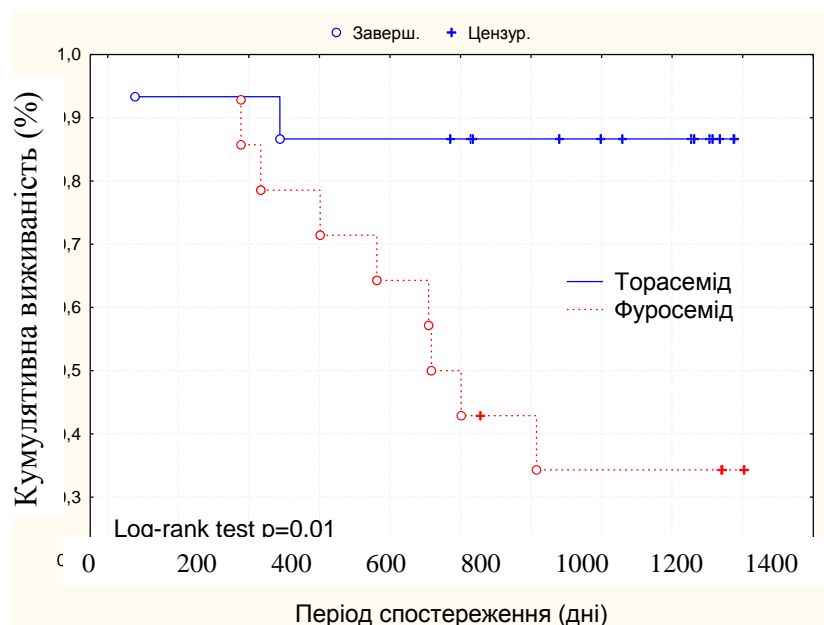


Рис. 7.19. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення петльового діуретика.

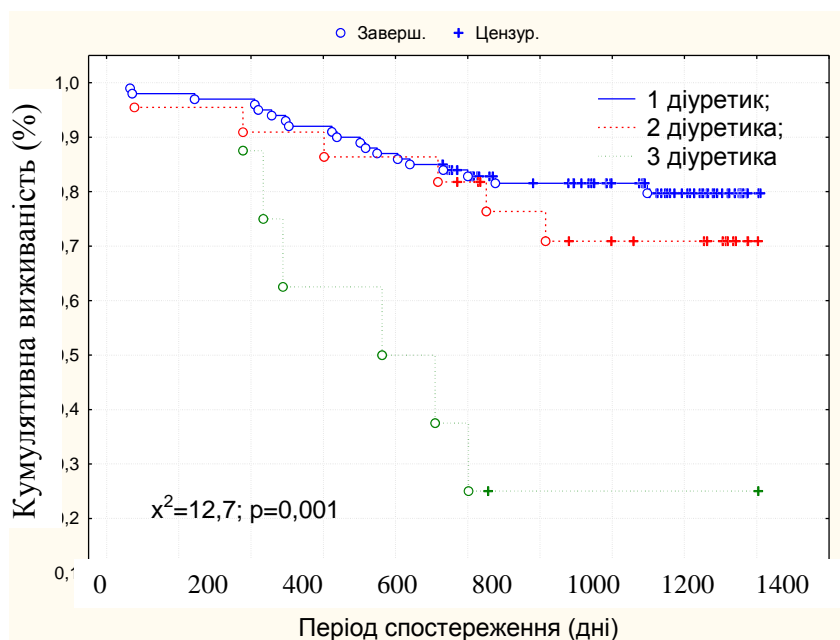


Рис. 7.20. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від кількості діуретичних засобів.

Включення блокаторів рецепторів ангіотензину II надавало позитивний вплив і знижувало ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 54% (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21-0,97; $p < 0,05$), а включення аміодарону (рис. 7.21) супроводжувалося збільшенням числа несприятливих серцево-судинних подій (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$).

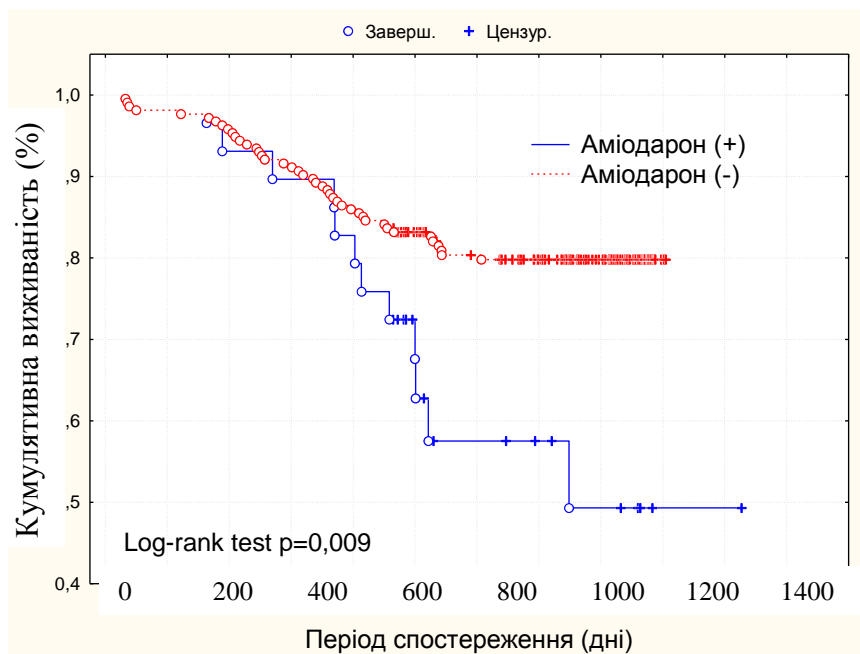


Рис. 7.21. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від застосування аміодарону.

Стосовно впливу статинів нами отримана тенденція до зниження ризику кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,62; 95% ДІ 0,15-2,51; $p > 0,05$), але при співставленні молекул позитивний вплив отриманий тільки для групи пацієнтів (рис. 7.22), що отримували аторвастатин (ВР 0,18; 95% ДІ 0,08-0,42; $p < 0,001$).

В нашому дослідженні не отримано статистично вірогідного впливу на розвиток кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСнзбФВ для ІАПФ ($p > 0,05$), бета-блокаторів ($p > 0,05$), АК ($p > 0,05$), АМР ($p > 0,05$), діуретиків ($p > 0,05$), нітратів ($p > 0,05$), аспірину ($p > 0,05$), триметазидину ($p > 0,05$).

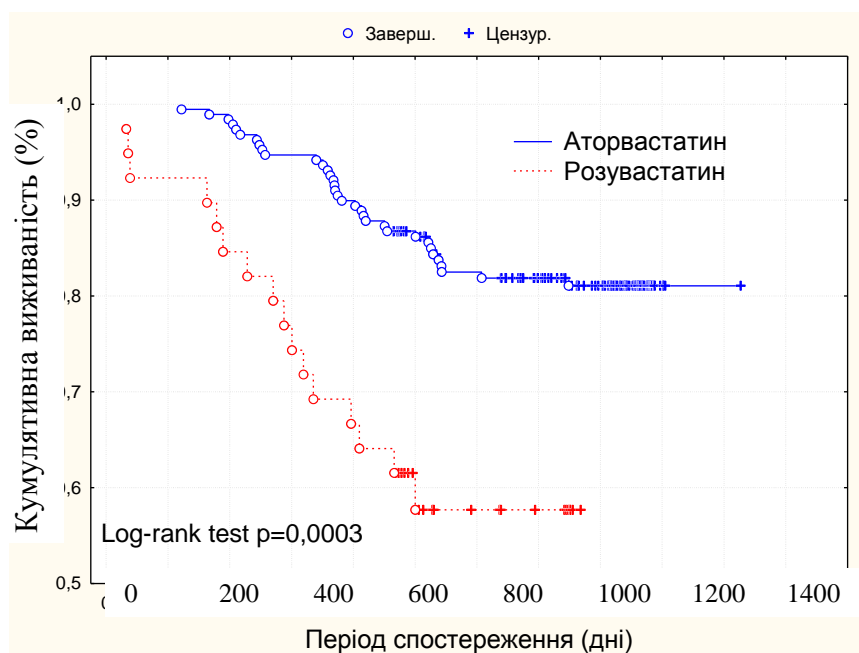


Рис. 7.22. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від виду статину.

Таким чином, у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок включення в оптимальну терапію блокаторів рецепторів ангіотензину II, торасеміду, в якості діуретика та аторвастатину, в якості гіполіпідемічного засобу, призводило до зниження ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки. Включення аміодарону призводило до збільшення ризику досягнення кумулятивної кінцевої точки.

Вплив фармакотерапії на раптову серцеву смерть. При аналізі впливу фармакотерапії на раптову серцеву смерть: серед всіх груп препаратів нами встановлено позитивний ефект тільки для бета-блокаторів (ВР 0,09; 95% ДІ 0,01-0,58; $p < 0,01$). В нашому дослідженні не отримано статистично достовірного впливу на розвиток РСС у хворих на ХСнзбФВ для інгібіторів АПФ ($p > 0,05$), БРА ($p > 0,05$), АМР ($p > 0,05$), діуретиків ($p > 0,05$), статинів ($p > 0,05$), нітратів ($p > 0,05$), аспірину ($p > 0,05$), триметазидину ($p > 0,05$).

Зниження ризику виникнення РСС на 91% у хворих на ХСН зі збереженою ФВ і нирковою дисфункцією наведено на рис. 7.23.

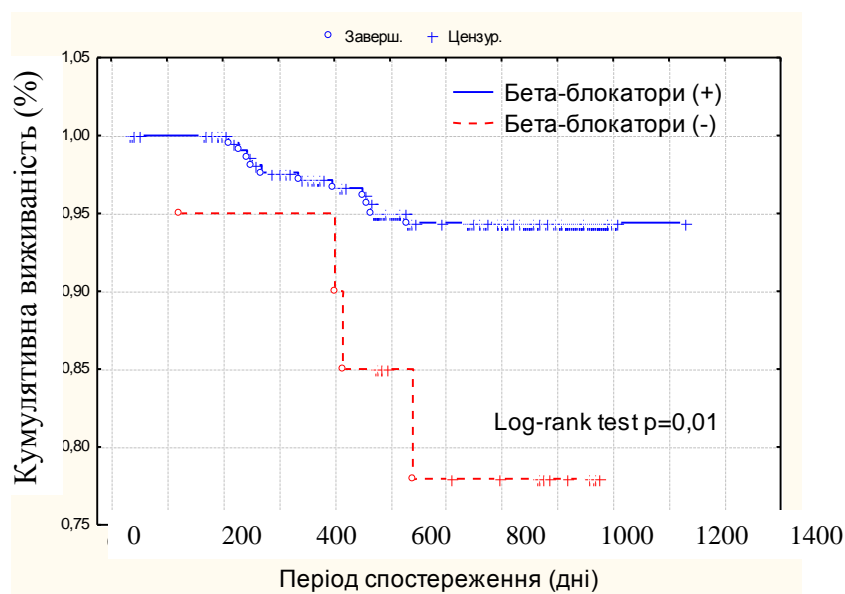


Рис. 7.23. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без РСС хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення ББ.

Отже, для хворих на ХСНзбФВ з нирковою дисфункцією вірогідні дані щодо впливу на ризик виникнення РСС отримані тільки для бета-блокатору. Застосування інших засобів вірогідно не впливало на ризик.

Вплив фармакотерапії на потребу в госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН. За результатами Log-rank тесту встановлено, що ризик госпіталізації з приводу декомпенсації СН зменшується за умов використання, в якості петльового діуретика – торасеміду (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02-0,38; $p < 0,001$). Встановлено, що призначення аміодарону (ВР 4,69; 95% ДІ 1,26-17,3; $p < 0,05$) і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (ВР 3,53; 95% ДІ 1,16-10,7; $p < 0,05$) збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

Вплив торасеміду, аміодарону та неселективних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів наведено на рис. рис. 7.24, рис. 7.25 і рис. 7.26, відповідно).

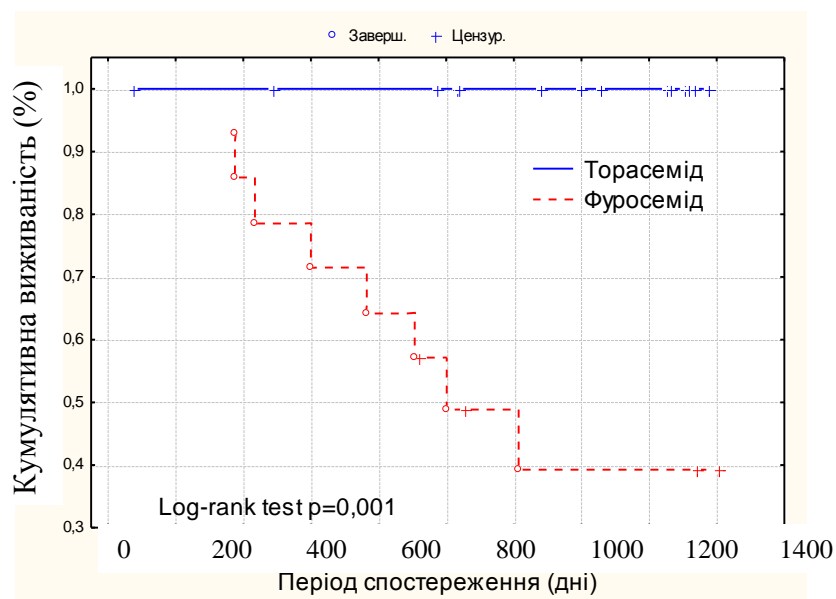


Рис. 7.24. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від петльового діуретика.

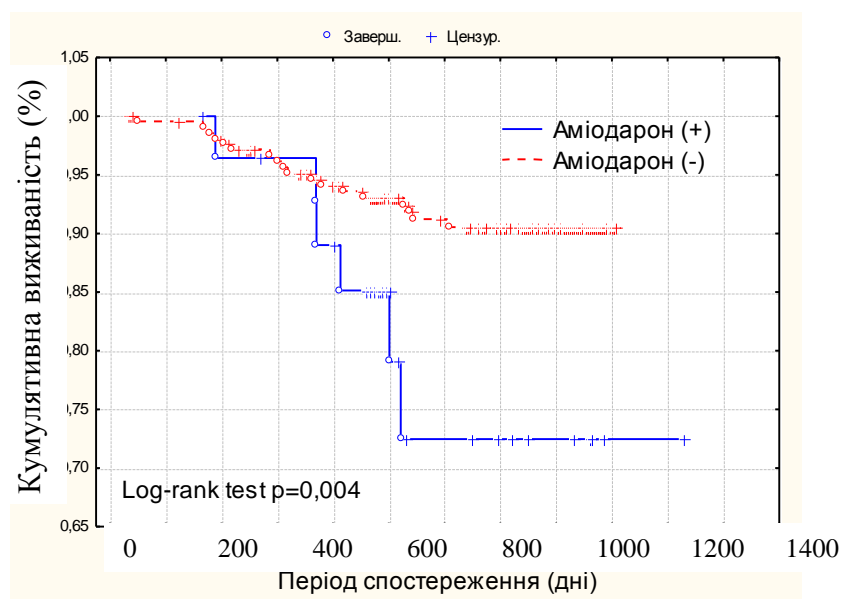


Рис. 7.25. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення аміодарону.

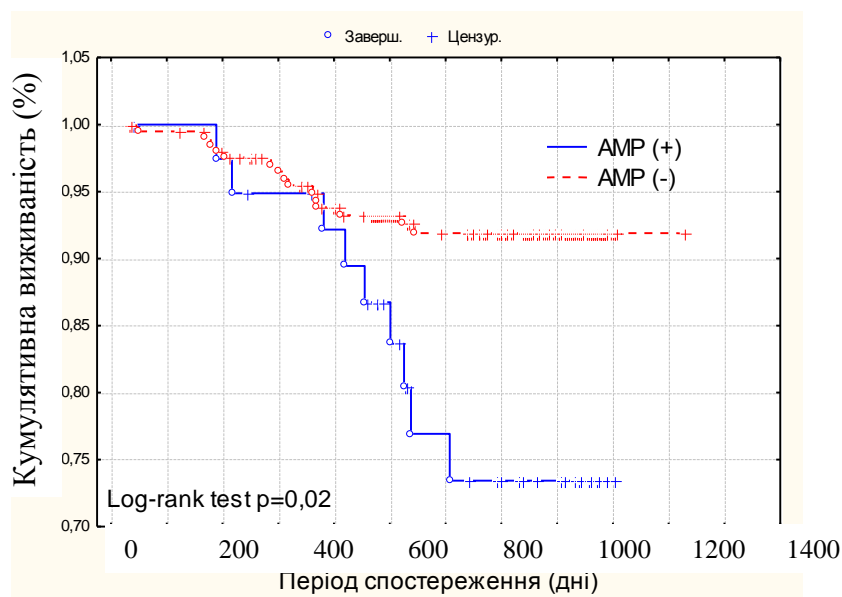


Рис. 7.26. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без госпіталізацій з приводу декомпенсації хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення АМР.

Отже, у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок застосування торасеміду, в якості діуретика – знижувало, а включення аміодарону та неселективних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів – збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності.

Вплив фармакотерапії на розвиток атеротромботичних подій. Вплив на ризик виникнення атеротромботичних подій у хворих ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ протягом періоду спостереження: встановлено зменшення ризику виникнення подій при використанні в якості діуретика торасеміду (замість фуросеміду (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$) і збільшення ризику виникнення подій при використанні аміодарону (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$). В нашому дослідженні не встановлено суттєвого впливу інших фармакологічних засобів на ризик виникнення атеротромботичних подій.

Вплив включення в оптимальну схему лікування торасеміду та аміодарону на виникнення атеротромботичних подій у хворих на ХСН

ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ з дисфункцією нирок наведено на рис. 7.27 і рис. 7.28, відповідно.

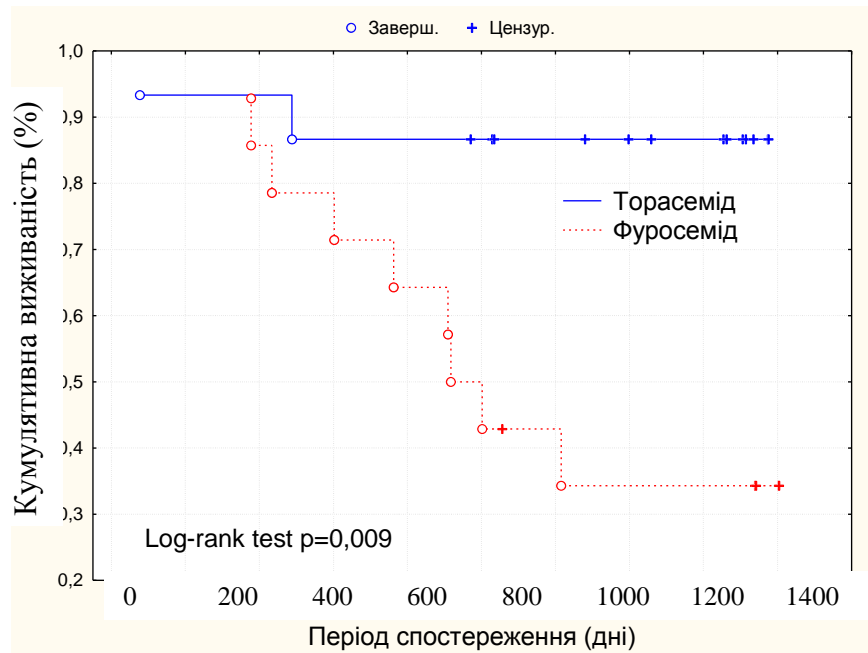


Рис. 7.27. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без атеротромботичних подій хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення діуретика.

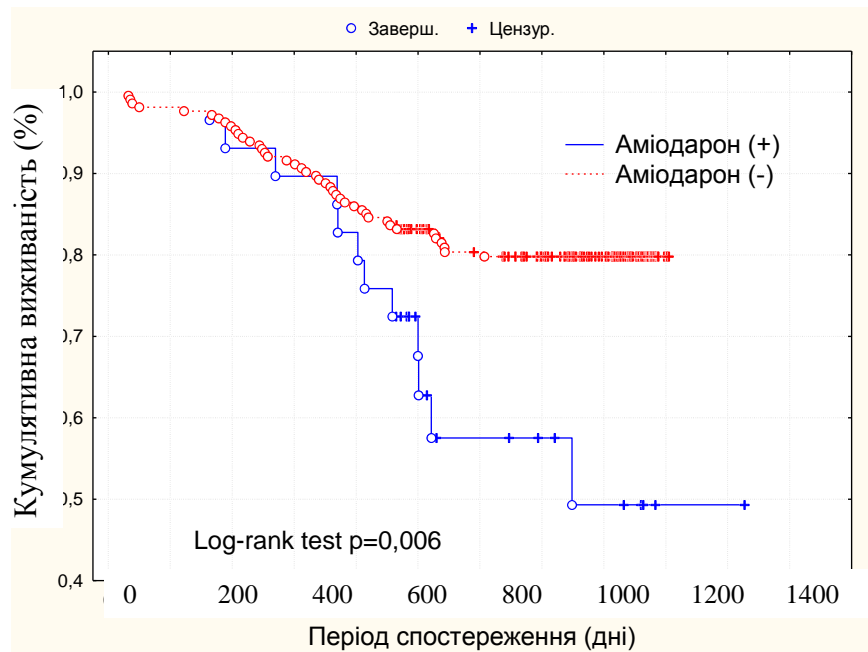


Рис. 7.28. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без атеротромботичних подій хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від призначення аміодарону.

У нашому дослідженні встановлено, що серед діуретиків торасемід має перевагу перед фуросемідом у відношенні впливу на кумулятивну кінцеву точку (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$) і зокрема на ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02-0,38; $p < 0,001$) і розвиток атеротромботичних подій (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$). Застосування бета-блокаторів знижує ризик виникнення РСС (ВР 0,09; 95% ДІ 0,01-0,58; $p < 0,01$). Нами отримані дані щодо тенденції до позитивних ефектів від включення в схему лікування блокаторів рецепторів ангіотензину II за рахунок впливу на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21-1,30; $p > 0,05$) та атеротромботичні події (ВР 0,46; 95% ДІ 0,23-1,07; $p > 0,05$). Стосовно впливу статинів нами отримана тенденція до зниження ризику кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,62; 95% ДІ 0,15-2,51; $p > 0,05$), але при співставленні молекул позитивний вплив отриманий тільки для групи пацієнтів, що отримували аторвастатин (ВР 0,18; 95% ДІ 0,08-0,42; $p < 0,001$).

У той же час, при включенні в схему лікування аміодарону збільшується ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності (ВР 4,69; 95% ДІ 1,26-17,3; $p < 0,05$) та атеротромботичних подій (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$). Використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН (ВР 3,53; 95% ДІ 1,16-10,7; $p < 0,05$).

Отже, за результатами спостереження за пацієнтами з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ при ШКФ $< 71,25$ мл/хв/1,73м² ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки зростає у 4,45 рази ($p < 0,001$). Встановлено, що серед діуретиків торасемід має перевагу перед фуросемідом у відношенні впливу на кумулятивну кінцеву точку (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$) і зокрема на ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02-0,38; $p < 0,001$) і

розвиток атеротромботичних подій (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$). Застосування бета-блокаторів знижує ризик виникнення РСС (ВР 0,09; 95% ДІ 0,01-0,58; $p < 0,01$). Нами отримані дані щодо тенденції до позитивних ефектів від включення в схему лікування блокаторів рецепторів ангіотензину II за рахунок впливу на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21-1,30; $p > 0,05$) та атеротромботичні події (ВР 0,46; 95% ДІ 0,23-1,07; $p > 0,05$). Стосовно впливу статинів нами отримана тенденція до зниження ризику кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,62; 95% ДІ 0,15-2,51; $p > 0,05$), але при співставленні молекул позитивний вплив отриманий тільки для групи пацієнтів, що отримували аторвастатин (ВР 0,18; 95% ДІ 0,08-0,42; $p < 0,001$). У той же час, при включенні в схему лікування аміодарону збільшується ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності (ВР 4,69; 95% ДІ 1,26-17,3; $p < 0,05$) та атеротромботичних подій (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$). Використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН (ВР 3,53; 95% ДІ 1,16-10,7; $p < 0,05$).

7.3. Вплив фармакотерапії на ниркову функцію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу

З метою оцінки впливу комбінованого лікування хворих з ХСН ішемічного генезу на ниркову функцію нами проаналізовано віддалені результати спостереження за 109 пацієнтами (93 (85,3%) чоловіки), середній вік $59,3 \pm 10,0$ років, 73 (66,9%) з III-IV ФК ХСН ішемічного генезу. Середня ШКФ становила $75,9 \pm 18,2$ мл/хв/1,73м², ФВ - $47,4 \pm 14,8\%$. За період спостереження 24,9 [13,6;42,6] місяців у 47 (43,1%) хворих встановлено погіршення ниркової функції (у вигляді зменшення ШКФ у порівнянні з вихідним).

За результатами Log-rank тесту встановлено, що використання діуретиків (ВР 1,78; 95% ДІ 1,01-3,2; $p < 0,05$) погіршує ниркову функцію протягом періоду спостереження (рис. 7.29), незалежно від кількості (рис. 7.30) використаних засобів ($p > 0,05$).

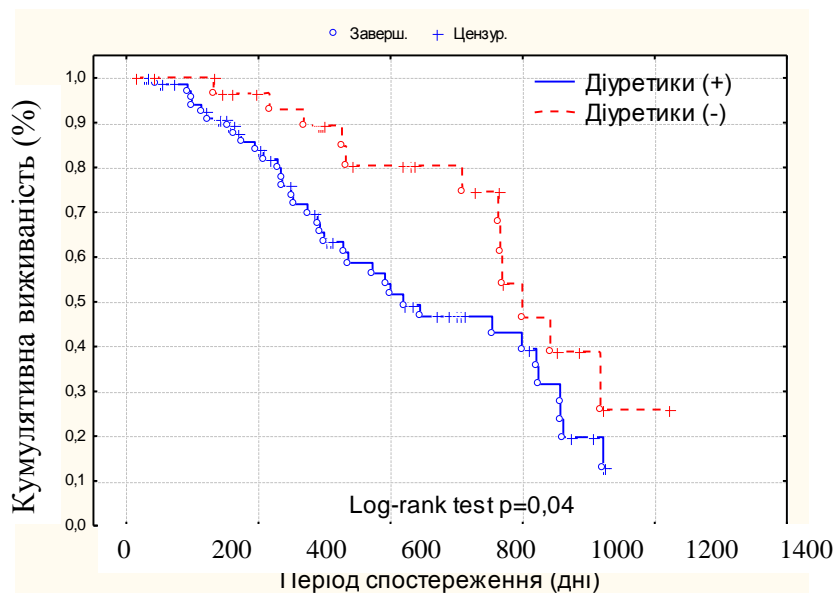


Рис. 7.29. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від діуретичної терапії.

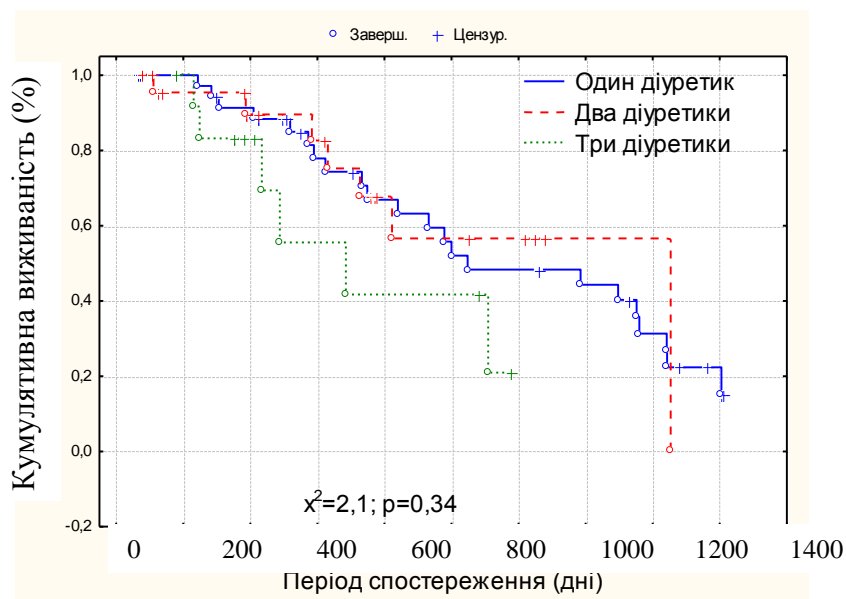


Рис. 7.30. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від кількості діуретичних засобів.

Погіршення ниркової функції встановлено при використанні АМР (ВР 2,84; 95% ДІ 1,41-5,71; $p < 0,01$), АВК (ВР 2,78; 95% ДІ 1,05-7,37; $p < 0,05$), івабрадину (ВР 9,9; 95% ДІ 2,9-32,9; $p < 0,001$), дигоксину (ВР 4,3; 95% ДІ 1,19-15,5; $p < 0,05$), що наведено на рис. 7.31, 7.32, 7.33, 7.34.

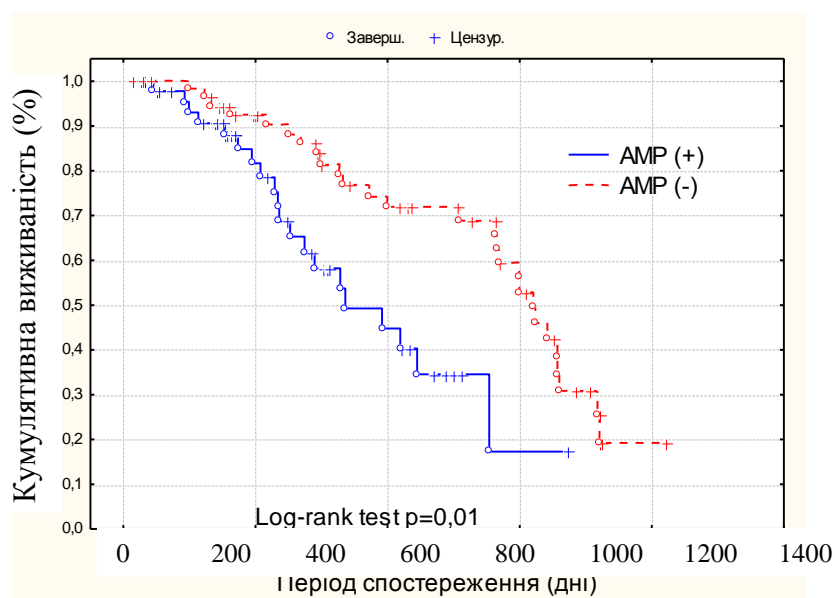


Рис. 7.31. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від призначення АМР.

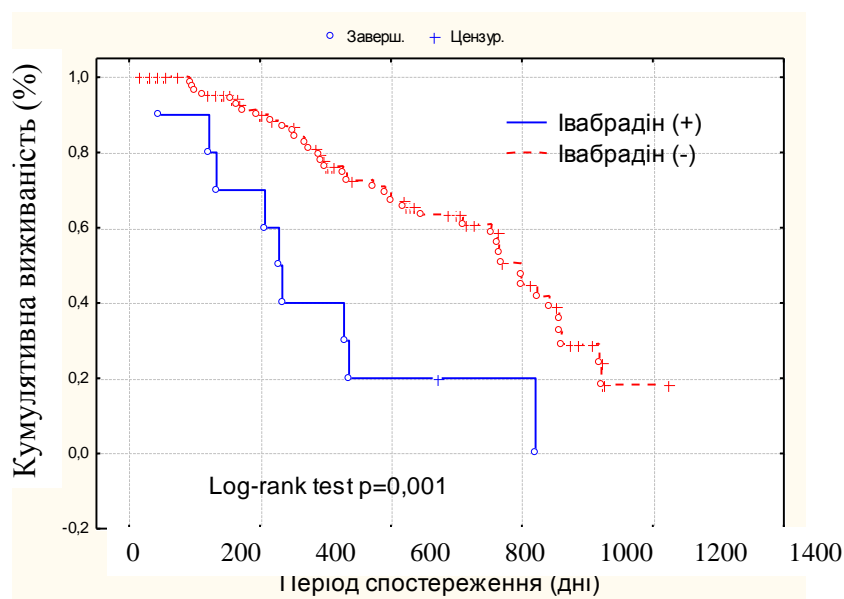


Рис. 7.32. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від призначення івабрадину.

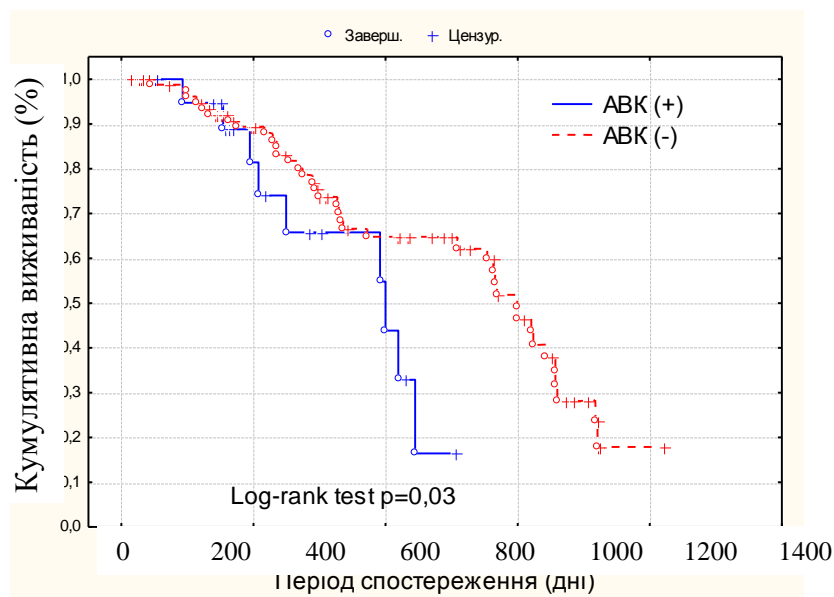


Рис. 7.33. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від призначення варфарину.

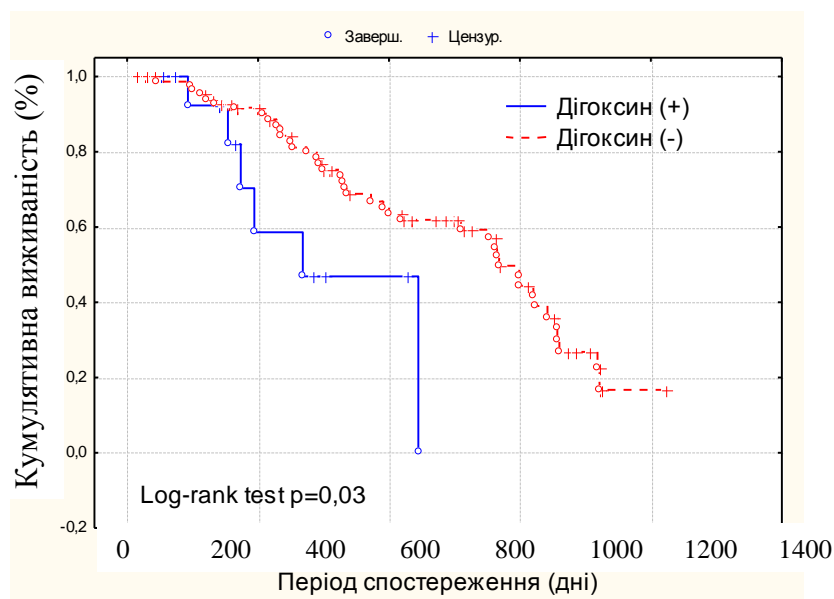


Рис. 7.34. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від призначення дигоксину.

Застосування в комплексному лікуванні в якості антитромботичного засобу – аспірину (ВР 0,41; 95% ДІ 0,20-0,82; $p < 0,05$), в якості діуретика –

торасеміду (ВР 0,25; 95% ДІ 0,06-0,99; $p < 0,05$) уповільнює погіршення ниркової функції, що наведено на рис. 7.35, 7.36.

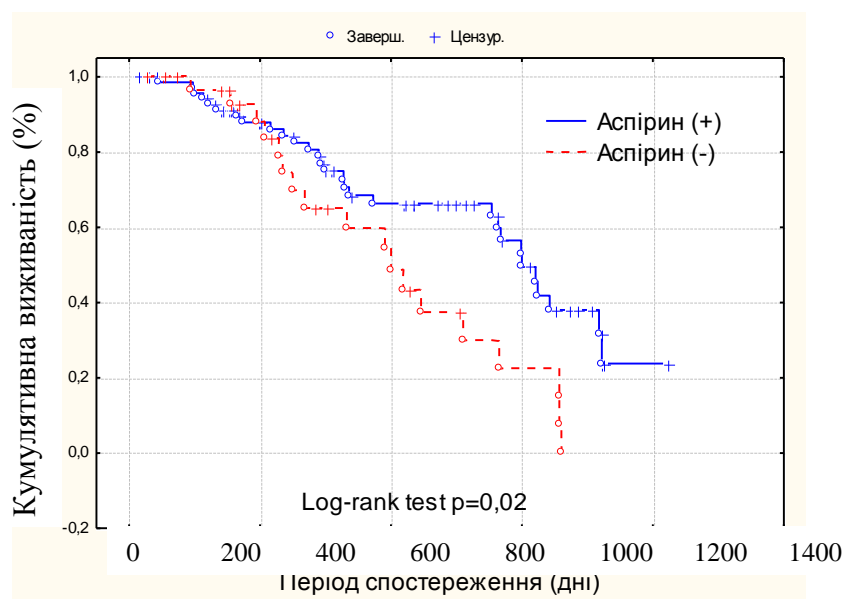


Рис. 7.35. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від призначення аспірину.

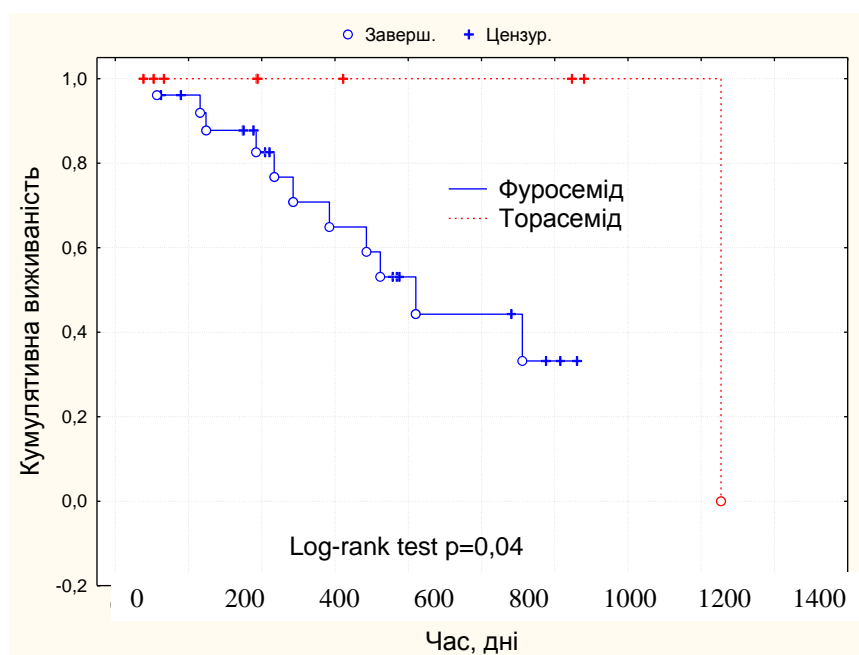


Рис. 7.36. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від діуретика.

Включення в схему лікування статинів (ВР 0,35; 95% ДІ 0,11-1,04; $p > 0,05$), а саме аторвастатину (ВР 0,07; 95 ДІ 0,02-0,24; $p < 0,001$) у низьких дозах (ВР 0,50; 95% ДІ 0,18-1,36; $p > 0,05$) дозволяє уповільнити розвиток ниркової дисфункції у хворих на ХСН ішемічного генезу (рис. 7.37, 7.38, 7.39).

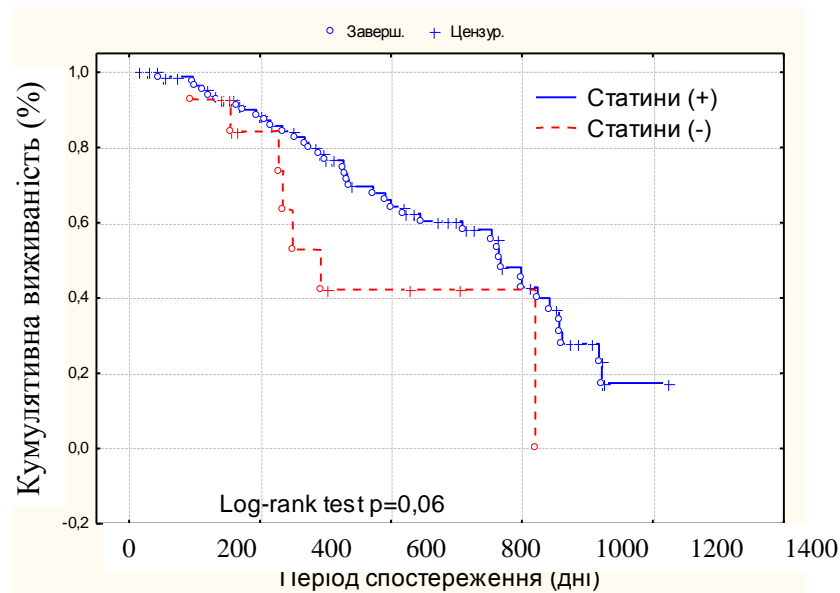


Рис. 7.37. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від призначення статинотерапії.

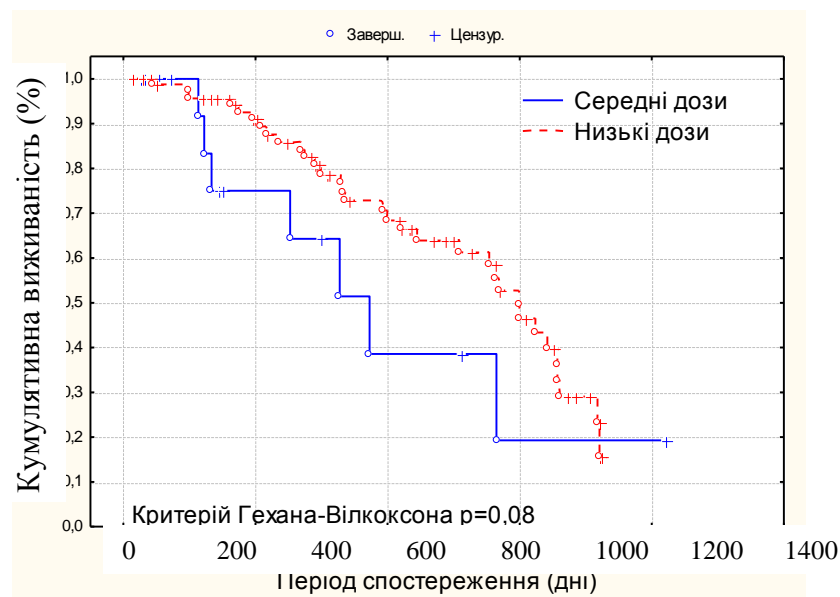


Рис. 7.38. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від інтенсивності статинотерапії.

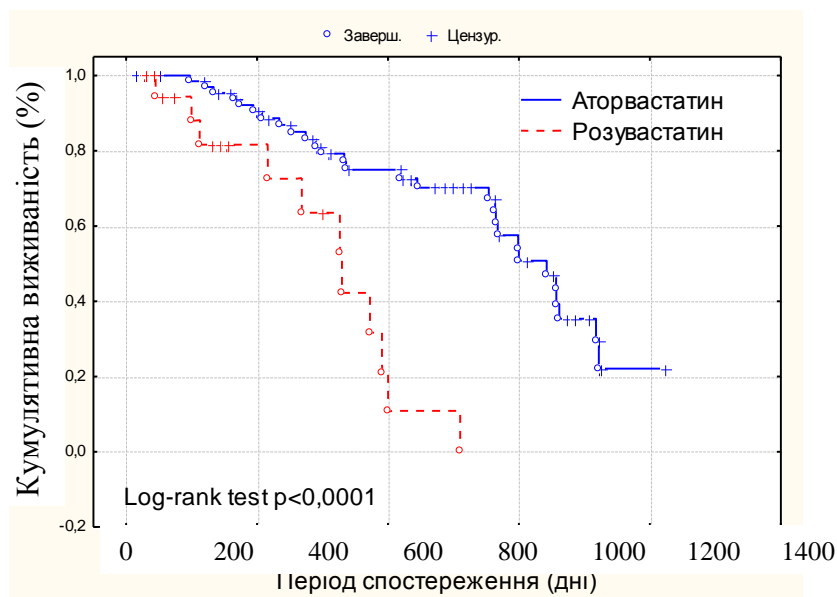


Рис. 7.39. Результати аналізу Каплан-Мейєру щодо кумулятивної виживаності без погіршення ниркової функції хворих на ХСН в залежності від статину.

Отже, за результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ при ШКФ < 70,27 мл/хв/1,73 м² ризик виникнення сумарної кумулятивної кінцевої точки зростає в 1,75 рази ($p < 0,01$). Встановлено що включення статинів в стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,49; 95 % ДІ 0,26-0,91; $p < 0,05$ відповідно), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14-0,72; $p < 0,01$). Позитивний вплив не залежав від інтенсивності статинотерапії ($p > 0,05$), проте перевагу слід надавати аторвастатину ($p < 0,01$). Знижує ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки включення триметазидину (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,34-0,95; $p < 0,05$), нітратів (ВР 0,53; 95 % ДІ 0,31-0,89; $p < 0,01$), застосування АМР за наявності помірної ДН (ВР 1,88; 95 % ДІ 1,21-2,94; $p < 0,01$), особливо у дозі вище 50 мг ($p < 0,01$) збільшує його. Використання дигоксину асоціювалось зі збільшенням ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 1,9; 95% ДІ 1,06-3,39; $p < 0,05$). Додаткове призначення нітратів знижувало ризик

госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,45; 95 % ДІ 0,23-0,89; $p < 0,05$). Призначення антитромботичних засобів (як для аспірину ($p < 0,05$) так і для клопідогрелю ($p < 0,05$), в порівнянні з відсутністю антитромботичної терапії, знижувало ризик досягнення кумулятивної кінцевої точки. Включення аспірину та аміодарону знижувало ризик РСС на 75 % (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,12-0,53; $p < 0,001$) та 57% (ВР 0,43; 95 % ДІ 0,18-0,98; $p < 0,01$), відповідно. Навпаки, використання АМР призводило до суттєвого збільшення (ВР 2,43; 95 % ДІ 1,02-7,03; $p < 0,01$), а дигоксину до тенденції збільшення ризику РСС (ВР 2,55; 95% ДІ 0,91-7,11; $p > 0,05$). Нами встановлена тенденція для ІАПФ ($p > 0,05$) щодо зниження ризику розвитку атеротромботичних ускладнень у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ з нирковою дисфункцією.

За результатами спостереження за пацієнтами з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ при ШКФ $< 71,25$ мл/хв/1,73м² ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки зростає у 4,45 рази ($p < 0,001$). Встановлено, що серед діуретиків торасемід має перевагу перед фуросемідом у відношенні впливу на кумулятивну кінцеву точку (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$) і зокрема на ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02-0,38; $p < 0,001$) і розвиток атеротромботичних подій (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$). Застосування бета-блокаторів знижує ризик виникнення РСС (ВР 0,09; 95% ДІ 0,01-0,58; $p < 0,01$). Нами отримані дані щодо тенденції до позитивних ефектів від включення в схему лікування блокаторів рецепторів ангіотензину II за рахунок впливу на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21-1,30; $p > 0,05$) та атеротромботичні події (ВР 0,46; 95% ДІ 0,23-1,07; $p > 0,05$). Стосовно впливу статинів нами отримана тенденція до зниження ризику кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,62; 95% ДІ 0,15-2,51; $p > 0,05$), але при співставленні молекул позитивний вплив отриманий тільки для групи пацієнтів, що отримували аторвастатин (ВР 0,18; 95% ДІ 0,08-0,42; $p < 0,001$). У той же час, при включенні в схему

лікування аміодарону збільшується ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності (ВР 4,69; 95% ДІ 1,26-17,3; $p < 0,05$) та атеротромботичних подій (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$). Використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН (ВР 3,53; 95% ДІ 1,16-10,7; $p < 0,05$).

За результатами Log-rank тесту встановлено, що використання діуретиків (ВР 1,78; 95% ДІ 1,01-3,2; $p < 0,05$) погіршує ниркову функцію протягом періоду спостереження, незалежно від кількості використаних засобів ($p > 0,05$). Погіршення ниркової функції асоціюється з використанням АМР (ВР 2,84; 95% ДІ 1,41-5,71; $p < 0,01$), АВК (ВР 2,78; 95% ДІ 1,05-7,37; $p < 0,05$), івабрадину (ВР 9,9; 95% ДІ 2,9-32,9; $p < 0,001$), дигоксину (ВР 4,3; 95% ДІ 1,19-15,5; $p < 0,05$). Застосування аспірину (ВР 0,41; 95% ДІ 0,20-0,82; $p < 0,05$), торасеміду (ВР 0,25; 95% ДІ 0,06-0,99; $p < 0,05$) уповільнює зниження ниркової функції. Включення в оптимальну схему лікування статинів (ВР 0,35; 95% ДІ 0,11-1,04; $p > 0,05$), а саме аторвастатину (ВР 0,07; 95 ДІ 0,02-0,24; $p < 0,001$) у низьких дозах (ВР 0,50; 95% ДІ 0,18-1,36; $p > 0,05$) дозволяє уповільнити розвиток ниркової дисфункції у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [272, 273, 274, 275].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш значущих медичних, економічних і соціальних проблем ХХІ століття [1, 2]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН в США і країнах Західної Європи становить від 1% до 3% [3, 4]. В Україні поширеність в популяції клінічно вираженою ХСН II-IV функціонального класу за NYHA становить близько 2 млн. осіб [5, 6]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізацій і смертей при ХСН залишається високою [7, 8]. За даними багатоцентрових досліджень (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS, ELITE, Val-HeFT, DIG), ішемічна хвороба серця стала провідною причиною серцевої недостатності і була відзначена в середньому у 64 % хворих з ХСН [6].

На сьогодні вивченою є систолічна форма ХСН, і навпаки ХСН зі збереженою ФВ є менш вивченою і часто не діагностованою [10], немає надійних діагностичних та прогностичних критеріїв, не розроблені стандарти лікування. В основі розвитку ХСН у більшості випадків лежить зниження податливості міокарда, в основі якого є збільшення числа волокон колагену, в той же час залишається недостатньо вивченим питання ролі та зв'язку нейрогуморальної активації, маркерів балансу колагену, біомеханічного стресу, кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСН зі збереженою ФВ.

Не менш важливими є економічні аспекти проблеми, пов'язані зі збільшенням числа і тривалості госпіталізацій. У розвинених країнах на ХСН припадає близько 5% всіх госпіталізацій [9].

Актуальним напрямком проблеми ХСН є коморбідність, яка може виникнути як наслідок ураження органів-мішеней при серцево-судинних захворюваннях [13]. Взаємозв'язок між патологією серцево-судинною системою і нирками інтенсивно вивчається [17, 18, 19]. Встановлено, що

зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [178]. У свою чергу, серцево-судинні захворювання є незалежним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок [55]. Загально визнаною у патогенезі ХСН є участь підвищеного міокардіального стресу. Обговорюється питання участі дисбалансу в системі екстрацелюлярного матриксу у розвитку і прогресуванні ХСН. Взаємозв'язок ремоделювання нирок зі змінами екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу практично не вивчались. В багатьох дослідженнях, з метою підвищення передбачуваної точності та діагностичної цінності, продовжуються пошуки оптимальної комбінації маркерів ниркової дисфункції [16, 25].

Недостатньо окресленими та дискусійними залишаються питання щодо ролі нових серцево-судинних біомаркерів, що відображають запалення, міокардіальний стрес, ремоделювання, ураження нирок в розвитку дисфункції нирок та прогресуванні ХСН, їх взаємозв'язок з особливостями клінічного перебігу, добового профілю та варіабельності артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця і судин, залишається мало визначеним.

Раннє виявлення та лікування патології нирок сповільнює або запобігає розвитку термінальної ниркової недостатності, а також знижує серцево-судинну захворюваність і смертність [23]. Основні напрями нефро-і кардіопротекції збігаються [29, 30]. Функціональний стан нирок необхідно враховувати при виборі тактики медикаментозної терапії [1, 2].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу ХХН на прогноз ХСН, залишається не до кінця вивченим вплив функціонального стану нирок на клінічні особливості ХСН, асоційованою з дисфункцією нирок. Відомо, що епідеміологія та фармакоепідеміологія захворювань істотно відрізняються в різних країнах, тому необхідно вивчення національних і регіональних особливостей поширеності та фармакотерапії ХСН, асоційованою з дисфункцією нирок.

Таким чином, сформувалося уявлення про існування потенційної асоціацію між міокардіальною і нирковою функцією, порушення яких опосередковується різними патофізіологічними механізмами, але сприяє взаємному прогресуванню з формуванням СН і ХНН, що надають несприятливий синергічний вплив на найближчий і віддалений прогноз [20, 165].

Терапія, що покращує виживаність у хворих на ХСН зі зниженою ФВ, не довела свою ефективність при ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [1]. До теперішнього часу не з'ясованим залишається питання щодо впливу різних форм ІХС на функцію нирок. Не було проспективного дослідження динаміки функції нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу протягом декількох років з урахуванням нефропротективної терапії. Численні клінічні дослідження довели органопротективну дію при ХСН іАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II, бета-блокаторів, але існують певні обмеження у застосуванні препаратів у пацієнтів з нирковою дисфункцією [180].

Узагальнення наведених фактів свідчить, що дослідження ранніх інформативних діагностичних та прогностичних критеріїв у хворих на ХСН дисфункції нирок, розвиток якої впливає на перебіг захворювання, складає основу нової діагностичної та терапевтичної стратегії, є актуальною проблемою, що обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Метою дослідження було оптимізувати діагностику та лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, параметрів гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця, біологічних маркерів екстрацелюлярного матриксу, кардіоваскулярного ремоделювання, запалення та ураження нирок, їх прогностичної ролі та фармакологічної корекції.

До відкритого, проспективного, когортного дослідження у паралельних групах включено 383 хворих на ХСН ішемічного генезу у віці від 44 до 79 років, медіана віку – 59 [53; 66] років, з них чоловіків – 81,9 % (314 осіб) і жінок – 18,1% (69 осіб), які дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критерії включення: наявність суб'єктивних симптомів та об'єктивних ознак ХСН (II-IV ФК по NYHA), об'єктивні докази наявності дисфункції міокарда лівого шлуночка та/або збільшення рівня NT-proBNP (згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, 2012 р.) у пацієнтів старше 18 років; верифікований ішемічний генез ХСН (анамнестичні дані про перенесений інфаркт міокарда та (або) наявність клінічних симптомів стабільної стенокардії/або ознак ішемії за результатами навантажувальних тестів, атеросклероз коронарних судин за даними коронарографії або мультиспіральної комп'ютерної томографії, перкутанне коронарне втручання, аорто-коронарне втручання, позитивний стрес-тест); письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: гострий коронарний синдром; гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 місяців; гострі інфекційні захворювання; декомпенсований цукровий діабет; паренхіматозні захворювання нирок; вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів; сечокам'яна хвороба; гострий і хронічний пієлонефрит; гострий і хронічний гломерулонефрит; ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв/1,73м²); цироз печінки; онкогематологічні захворювання; психічні захворювання; наявність іншого серйозного супутнього захворювання, яке могло вплинути на перебіг основного захворювання; відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

Кінцеві точки дослідження: раптова серцева смерть; атеротромботичні події (інфаркт міокарда; інсульт); госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН. Аналіз обставин і причин декомпенсації ХСН, повторного ІМ, летальних випадків проводили згідно з даними, отриманими

при контакті з хворими, його родичами; а також з амбулаторної карти, витягів зі стаціонару, патолого-анатомічного висновкузаключення.

Відповідно до мети та задач дослідження хворі на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок були розподілені на групи:

1 група– 140 хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ) 114 (81,4 %) чоловіків, медіана віку – 60 [54,5-68] років. В залежності від ШКФ хворі розподілені на підгрупи: 37 (26,4 %) пацієнтів – з помірною нирковою дисфункцією (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²), 91 (65,0 %) – з легкою дисфункцією нирок (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 12 (8,6 %) – з нормальною функцією нирок ≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

2 група– 243 хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) 200 (82,3 %) чоловіків, медіана віку – 58 [52; 65] років. В залежності від ШКФ розподілені на підгрупи: 41 (16,9 %) пацієнт – з помірною нирковою дисфункцією (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м²), 149 (61,3 %) – з легкою дисфункцією нирок (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 53 (21,8 %) – зі збереженою функцією нирок ≥ 90 мл/хв/1,73 м²). Контрольну групу склали 24 практично здорові особи без ознак ішемічної хвороби серця та ниркової дисфункції, що були зіставні за віком і статтю з хворими на ХСН.

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю», рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012, 2016) та Асоціації кардіологів України (2012, 2016). На базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету імуноферментним методом здійснювали визначення рівня N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду – NTproBNP (BIOMEDICA Slovakia s.r.o., Словаччина), альдостерону (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 – sST2 (sST2)

(R&D Systems, США), галектину-3 (Bender MedSystems, Австрія), цистатину С (BioVendor, Чеська Республіка), матриксної металопротеїнази-9 (Bender MedSystems, Австрія), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (Bender MedSystems, Австрія), С-термінального проколагену пропептиду І типу (Usen Life Science Inc., Китайська Народна Республіка), нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну – NGAL (BioVendor, Чеська Республіка) у сироватці крові. Всі вищезгадані реактиви використовувались згідно з інструкцією для проведення аналізу, що надавалась до набору. Хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження, що включало загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографію за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» (ХАІ-Медіка, Харків, Україна), ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному сканері VIVID 3 PRO EXPERT фірми General Electric (США), використовувався датчик з фазовою решіткою 1,7-5 МГц за загальноприйнятою методикою, добове моніторування артеріального тиску за допомогою портативної системи CardioTens (Meditech, Угорщина), навантажувальні тести (трєдмїл) за допомогою системи VALIANT (виробник фірма Lode B.V. Medical Technology, Нїдерланди). Пїсля виписки зї стаціонару за хворими здїснювався амбулаторний нагляд. Через мїсяць, пївроку, рїк оцінювалося самопочуття хворого, кїлькїсть, частота небажаних явищ (повторнї госпїталїзації з приводу ХСН, їнфаркт мїокарда, їнсульта). Через 36 мїсяцїв пїд час телефонного контакту проводилися дослїдження виживаностї пацієнтїв та розвитку несприятливих серцево-судинних подїй. При досягненнї кїнцевої точки дослїдження хворї виключалися зї спостереження.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм "Statistica 6.0" (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Всї данї представленї в $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) або медїани (Me), мїжквартїльного їнтервалу $[Q_{25}; Q_{75}]$. Гїпотезу про нормальнїсть розподїлу дослїджуваних

показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі відмінному від нормального використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test) для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двобічний точний критерій Фішера або χ^2 тест (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при нерівномірності розподілу. Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня маркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve). Для визначення незалежних предикторів настання несприятливих кардіоваскулярних подій використовували покроковий багатфакторний регресійний аналіз пропорціональних ризиків Кокса. Для оцінки функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейєра. Для порівняння виживаності в групах використовувався Log-rank-тест, критерій Гехана-Віллкоксона. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що розповсюдженість помірної і легкої ДН у хворих на ХСН зі зниженою ФВ склала 26,4% і 65,0%, відповідно. У хворих на ХСНзНФВ з помірною у порівнянні з легкою ДН та збереженою функцією нирок встановлено більш старший вік (на 9,4%; $p < 0,001$ і на 15,6%; $p < 0,05$), в структурі менша

кількість чоловіків (на 41%; $p < 0,001$ і на 40,4%; $p < 0,05$), в анамнезі частіше зустрічається АГ (на 14,4%; $p < 0,05$ і на 36,3%; $p < 0,01$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзнФВ з помірною ДН частіше висували скарги на пароксизмальну нічну задишку (на 28,3%; $p < 0,01$ і на 36,5%; $p < 0,01$), слабкість (на 18,8%; $p < 0,05$ і на 27,9%; $p < 0,05$), набрякання гомілок (на 27,9%; $p < 0,01$ і на 45,1%; $p < 0,01$). Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 27,4%; $p < 0,01$ і на 59%; $p < 0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 43%; $p < 0,001$ і на 36,3%; $p < 0,01$), ритм галопу (на 39,8%; $p < 0,001$ і на 39,2%; $p < 0,01$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 45,7%; $p < 0,001$ і на 39,0%; $p < 0,001$), акцент II тону над легеневою артерією (на 32,6%; $p < 0,001$ і на 41,9%; $p < 0,01$). Кореляційний аналіз дозволив встановити зв'язок між помірною ДН та особливостями клінічного перебігу ХСНзнФВ (ШКФ з віком ($r = -0,33$; $p < 0,001$), тривалістю ІХС ($r = -0,18$; $p < 0,05$), клінічним станом за шкалою ШОКС ($r = -0,22$; $p < 0,05$) та ступенем задишки за шкалою Борга ($r = -0,25$; $p < 0,05$) та дистанцією тесту 6-хвилинної ходи ($r = +0,21$; $p < 0,01$). Поширеність та особливості клінічного стану когорти наших пацієнтів узгоджується з результатами попередніх обсерваційних досліджень [276, 277, 278].

Розповсюдженість помірної і легкої ДН у хворих на ХСН зі збереженою ФВ склала 16,9% і 61,3%, відповідно. Пацієнти на ХСНзбФВ з помірною ДН в порівнянні з групою легкої ДН і нормальної функції виявилися старші за віком (на 10,8%; $p < 0,001$ і на 16,9%; $p < 0,001$), менша кількість чоловіків (на 37,1%; $p < 0,001$ і на 49,3%; $p < 0,001$), в анамнезі частіше виявлено ФП (на 7,8%; $p > 0,05$ і на 18,1%; $p < 0,01$), ЦД (на 16,3%; $p < 0,01$ і на 24,2%; $p < 0,01$), анемічний синдром (на 12,8%; $p < 0,01$ і на 12,0%; $p > 0,05$), менше осіб що зловживають тютюнопалінням (на 13,8%; $p > 0,05$ і на 18,7%; $p < 0,05$), більше стаж ІХС (на 33,9%; $p > 0,05$ і на 42,4%; $p < 0,05$) та вище ІМТ (на 6,7%; $p > 0,05$ і на 12,6%; $p < 0,01$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ з помірною ДН частіше

висували скарги на знижену переносимість фізичних навантажень (на 10,1%; $p < 0,05$ і на 9,4%; $p < 0,05$), набрякання гомілок (на 25,1%; $p < 0,01$ і на 19,4%; $p < 0,05$), нічний кашель (на 9,9%; $p > 0,05$ і на 23,2%; $p < 0,05$), збільшення маси тіла (рідше на 9,8%; $p < 0,05$ і частіше на 9,1%; $p > 0,05$, відповідно), відчуття задишки за шкалою Борга було максимальним (на 15,9%; $p < 0,001$ і на 27,4%; $p < 0,001$). Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали тахіпное (на 5,1%; $p > 0,05$ і на 37,2%; $p < 0,01$), гепатомегалію (на 32,7%; $p < 0,001$ і на 38,3%; $p < 0,01$), асцит (на 12,3%; $p < 0,05$ і на 16,9%; $p < 0,05$) та меншу кількість пацієнтів зі зміщенням верхівкового поштовху вліво (на 30,6%; $p < 0,001$ і на 5,1%; $p > 0,05$), перкуторне розширення меж серця (на 29,9%; $p < 0,001$ і на 24%; $p < 0,05$), вологі хрипи (на 18,5%; $p < 0,05$ і на 0,2%; $p > 0,05$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 31,6%; $p < 0,001$ і на 1,5%; $p > 0,05$). Кореляційний аналіз встановив зв'язок між функціональним станом нирок та особливостями клінічного перебігу ХСНзбФВ (достовірний зворотній зв'язок між ШКФ та віком ($r = -0,45$; $p < 0,001$), тривалістю ІХС ($r = -0,15$; $p < 0,01$), клінічним станом за шкалою ШОКС ($r = -0,28$; $p < 0,01$) та ступенем задишки за шкалою Борга ($r = -0,36$; $p < 0,001$).

Особливості клініко-анамнестичних даних нашого дослідження узгоджуються з даними реєстру I. Löfman et al. (2016), в якому половина пацієнтів мали помірну дисфункцію нирок (ШКФ < 60 мл/хв), що відповідає раніше проведеним дослідженням [276, 279]. Як показано в інших роботах, пацієнти з помірною ДН були старше і частіше страждали на артеріальну гіпертонію, цукровий діабет та інші серцево-судинні захворювання [277]. Вони також частіше мали більшу тривалість захворювання і вищий ФК за NYHA [278].

Аналіз структурно-функціональних особливостей серця встановив, що у хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН в порівнянні з групою з легкою ДН і збереженою функцією встановлено більший об'єм (на 13,6%; $p > 0,05$ і на 24,4%; $p < 0,05$) та індекс об'єму лівого передсердя (на 11,5%; $p > 0,05$ і на

19,4%; $p < 0,05$), кінцево-діастолічний (на 8,7%; $p < 0,05$ і на 5,8%; $p > 0,05$), кінцево-систолічний об'єм (на 15,3%; $p < 0,05$ і на 12,2%; $p > 0,05$), індекс маси міокарда ЛШ (на 6,4%; $p < 0,05$ і на 15,1%; $p < 0,05$), діаметр правого шлуночка (на 11,5%; $p < 0,05$ і на 19,2%; $p < 0,05$) та менший УО (на 8,6%; $p > 0,05$ і на 12,4%; $p < 0,05$). Гіпертрофія міокарда ЛШ зареєстровано у 100% хворих з помірною нирковою дисфункцією. При аналізі діастолічної функції виявлено істотне зниження показника E_{ann} на тлі поступового погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального (30,8% і 32,5%; відповідно) та рестриктивного типів (13,2% і 29,7%; відповідно $p < 0,05$). Ремодельовання ЛШ відбувається при легкій і помірній ДН переважно за рахунок прогностично несприятливих типів: ексцентричної – (71,4% і 78,4%), концентричної гіпертрофії (27,5% і 21,6%; відповідно) з тісним кореляційним зв'язком прямої спрямованості між ШКФ та E_{ann} ($r = +0,29$; $p < 0,01$) ФВ ($r = +0,26$; $p < 0,05$); та зворотнім з АК ($r = -0,44$; $p < 0,05$), з ДПШ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ТЛА_{сист.} ($r = -0,26$; $p < 0,05$). За даними Шалімової А.С. та співавт. (2010) при ХСН на тлі предіалізної ХХН зберігається скоротлива функція міокарда, проте збільшується КДР і знижується ФВ, як основні показники систолічної функції, що свідчить про наростання систолічної дисфункції з прогресуванням ниркової дисфункції [280].

У хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН в порівнянні з групами легкої ДН і збереженої функції встановлено більший діаметр ЛП (на 0,5%; $p > 0,05$ і на 2,6%; $p < 0,05$), об'єм (на 14,11%; $p < 0,05$ і на 28,3%; $p < 0,05$) та індекс ОЛП (на 5,8%; $p < 0,05$ і на 30,2%; $p < 0,05$), КСР (на 0,3%; $p > 0,05$ і на 5,2%; $p < 0,05$), ТМШПд (на 0,7%; $p > 0,05$ і на 3,7%; $p < 0,05$), КДО (на 6,2%; $p > 0,05$ і на 7,4%; $p < 0,05$), КСО (на 5,9%; $p > 0,05$ і на 10,5%; $p < 0,05$), ІММЛШ (на 2,1%; $p > 0,05$ і на 6,5%; $p < 0,05$). Аналіз показників ФВ засвідчив її несуттєве зниження по мірі прогресування ДН: від $60,29 \pm 8,4\%$ при ШКФ більше $90 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ до $58,51 \pm 9,13\%$ при ШКФ менше $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$.

Геометрична перебудова ЛП та ЛШ супроводжується збільшенням ступеню МР (на 17,5%; $p < 0,05$ і на 33,6%; $p < 0,05$), асоціюється з підвищенням $TIA_{\text{сист.}}$ (на 25,5%; $p < 0,05$ і на 25,1%; $p < 0,05$), особливо при наявності помірної ДН. Гіпертрофію міокарда ЛШ зареєстровано у 84,6% з легкою дисфункцією та у 95,1% хворих з помірною ДН. У хворих з помірною НД виявлено істотно більш високі показники МК А (на 8,01%; $p < 0,05$ і на 10,5%; $p < 0,05$), більш низький E_{ann} (на 10%; $p < 0,05$ і на 25%; $p < 0,05$), E/E_{ann} (на 7,8%; $p < 0,05$ і на 20,1%; $p < 0,05$), що вказує на збільшення тиску наповнення лівого шлуночка у хворих з помірною ДН. За типом порушення діастолічної функції у хворих на ХСНзбФВ із легким та помірним зниженням ШКФ виявлене поступове погіршення діастолічної функції у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального (34,2% і 51,2%; відповідно) та порушення релаксації типу (40,3% і 48,8%; відповідно). При легкому зниженні ШКФ концентрична гіпертрофія спостерігається у 64,4% випадків, ексцентрична гіпертрофія у 19,4%; при помірній ДН концентрична гіпертрофія – в 60,9%, ексцентрична гіпертрофія в 34,1%. Кореляційний аналіз встановив достовірний зворотній зв'язок ШКФ з ОЛП ($r = -0,24$; $p < 0,01$), з ІОЛП ($r = -0,28$; $p < 0,01$), E/E_{ann} ($r = -0,28$; $p < 0,001$), МК А ($r = -0,14$; $p < 0,05$), $TIA_{\text{сист.}}$ ($r = -0,30$; $p < 0,01$), МР ($r = -0,16$; $p < 0,01$) та прямий зв'язок з E_{ann} ($r = +0,34$; $p < 0,001$). В дослідженні R. Grabysa та співавт. (2013) встановлено, що КДО, ВТС, ІММЛШ вище у хворих з 3В стадією ХХН в порівнянні з 3А стадією, а рівень ФВ та Е/А знижується по мірі зниження ниркової функції у хворих на контрольовану АГ [281].

Аналіз добового профілю артеріального тиску у хворих на ХСНзбФВ встановив наступні особливості: 28,1% хворих мають відхилення від норми середньодобового САТ і 40,6% – середньодобового ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску в 65,5% для САТ і 71,8% для ДАТ. У хворих з помірною ДН вірогідно більш низькі показники ДАТ₂₄, САТ_д, ДАТ_д і ПАТ_д. У хворих на ХСНзбФВ в 32,6% встановлені відхилення від норми середньодобового САТ і 28,5% – середньодобового

ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску у 61,3% пацієнтів для САТ і 63,2% для ДАТ. При порівняльному аналізі показників ДМАТ у хворих на ХСНзбФВ між групами ДН не встановлено статистично вірогідної різниці для тренду. У дослідженні В. А. Серов та співав. (2014) встановлено, що зниження функції нирок у хворих на ХСН асоційоване зі зменшенням ступеня нічного зниження АТ і збільшенням індексів часу і площі артеріальної гіпотонії в денні години [80]. У ряді досліджень було виявлено, що на відміну від загальної популяції для хворих ХСН підвищення САТ є сприятливим прогностичним фактором [282, 283]. Позитивний вплив АГ на прогноз ХСН пояснюється, з одного боку, тим, що високий САТ свідчить про більш ранню фазу розвитку захворювання з більш високим серцевим викидом, з іншого - тим, що для лікування хворих ХСН з нормальними або підвищеними цифрами АТ частіше використовуються рекомендовані середні терапевтичні дози основних лікарських препаратів для лікування ХСН [284].

У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною ДН встановлено підвищення вмісту ТІМП-1, ММП-9, РІСР, sST2, галектину-3, альдостерону, NTproBNP, цистатину С, NGAL. При помірній ДН, у порівнянні з групою збереженої функції нирок, встановлено більш високі рівні ММП-9 (на 2,9%; $p < 0,05$), альдостерону (на 15,7%; $p < 0,05$), NTproBNP (на 22,5%; $p < 0,05$), цистатину С (на 35,6%; $p < 0,05$), на тлі меншого рівня ТІМП-1 (на 16,9%; $p < 0,01$), що свідчить про переважання процесів деградації колагену та більш виражене клубочкове та тубулоінтерстиціальне ураження нирок. Крім того, встановлено достовірне підвищення сироваткового рівня sST2 зі збільшенням ФК ХСН, а рівень цистатину С у хворих ХСНзбФВ з ІV ФК ХСН був достовірно вище, ніж у хворих ІІІ та ІІ ФК. У хворих на хронічний кардіо-ренальний синдром, тубулярне ураження нирок, нейрогуморальна активація та пошкодження серця більш виражене за наявності серцевої недостатності з нирковою дисфункцією, ніж без такої [285].

Хворі на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною і легкою ДН, в порівнянні з контрольною групою, мали більш високі рівні маркерів міокардіального фіброзу – ТІМП-1, ММП-9, P1СР, галектину-3, sST2, альдостерону, NTproBNP, цистатину С, NGAL. У хворих з помірною ДН в порівнянні зі збереженою функцією нирок встановлено більш високий рівень ТІМП-1 (на 20,8%; $p < 0,05$), галектину-3 (на 34,3%; $p < 0,05$), sST2 (на 28,1%; $p < 0,05$), цистатину С (на 47,7%; $p < 0,05$) та тенденцію до підвищення NTproBNP (на 11,8%; $p > 0,05$). Підвищення рівнів NGAL під час госпіталізації є прогностичним маркером розвитку погіршення ниркової функції у хворих з СН [142, 286]. Плазмовий рівень цистатину С сильний і незалежний маркер кардіо-ренального синдрому і смертності у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю [144]. У хворих з ХСНзбФВ плазмові рівні цистатину С безпосередньо корелюють із шлуночковою дисфункцією і був запропонований в якості прогностичного фактора [287]. Цистатин С у сироватці крові можна розглядати у якості високоінформативного діагностичного біомаркера хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, за чутливістю зіставляюваний з еталонним біомаркером NT-pro-BNP [288]. Тому цистатин С розглядається як прогностичний біомаркер, який дозволяє виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком загальної смертності, не тільки серед хворих на ГСН з порушеною функцією нирок, але і в групі осіб з нормальним вмістом креатиніну в крові. Відсутні дослідження, що порівняли діагностичну точність МНП і NT-проМНП у хворих з нирковою дисфункцією, але обидва біомаркери, мають аналогічні значення для прогнозування гіпертрофії ЛШ і ішемічної хвороби в додіалізних пацієнтів з хронічним захворюванням нирок [289]. В ході мета-аналізу J.M. Cheng та співавт. (2013) прийшли до висновку, що паралельне використання широкого спектру біомаркерів (цистатина С, росткового фактору диференціації-15, галектину-3) виглядає багатообіцяюче, як інструмент прогнозування клінічних результатів у пацієнтів на ХСНзбФВ [290]. Разом з тим переваги мультимаркерної стратегії ідентифікації ризику настання

несприятливих клінічних результатів у пацієнтів з різними формами СН ще належить встановити.

У хворих на ХСНзнФВ з АГ у порівнянні з групою без АГ встановлений більш низький вміст ММП-9 (на 2,4%; $p < 0,05$) і навпаки, у хворих на ХСНзбФВ з АГ виявлений більш високий рівень ММП-9 (на 21,4%; $p < 0,05$) на тлі більш низької концентрації ТІМП-1 (на 47,3%; $p < 0,01$), що свідчить про різні фенотипічні механізми розвитку ХСН, і можна допустити припущення про відсутність впливу АГ на розвиток дисфункції нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу.

У хворих на ХСНзнФВ з ФП у порівнянні з групою без ФП в анамнезі, достовірно більш високі рівні маркерів біомеханічного стресу (sST2 на 10,1%; $p < 0,05$, галектину-3 на 55,4%; $p < 0,05$), індикаторів екстрацелюлярного матриксу (ММП-9 на 14,8%; $p < 0,05$, ТІМП-1 на 37,0%; $p < 0,05$) та маркер тубулярного ураження нирок (NGAL на 23,6%; $p < 0,05$). У хворих на ХСН зі збереженою ФВ та ФП в анамнезі в порівнянні з групою без ФП, виявлені більш високі рівні маркерів біомеханічного стресу (галектину-3 на 70,3%; $p < 0,05$, sST2 на 16,2%; $p < 0,05$), клубочкового та тубулярного ураження нирок (цистатину С на 33,8%; $p < 0,05$, NGAL на 20,5%; $p < 0,05$). Такі дані можна пояснити з одного боку активацією РААС із затримкою рідини, натрію, дилатацією передсердь і розвитком ФП, а з іншого боку при ФП у нирках знижується експресія нейтральних ендопептидаз, відбувається стимуляція розвитку фіброзу, запалення що і призводить до порушення функції. Так, в дослідженні Goktekin O. та співавт. (2014) рівень галектину-3, ММП-9 і N-термінального пропептиду проколагену III типу у хворих з неклапанною ФП був значно більшим, ніж у хворих без ФП, окрім рівня NGAL [291]. Рівень плазмової концентрації ММП є ключовою детермінантою позаклітинної деградації матриксу і збільшується при серцевій недостатності. Дослідження Framingham Heart Study показало, що ММП-9 пов'язана зі збільшенням лівого шлуночка, кінцевого-діастолічного розміру і потовщенням стінок, що вказує на те, що

рівень ММПП-9 може бути маркером деградації серцевого позаклітинного матриксу та ремоделювання лівого шлуночка [292].

Аналіз результатів спостереження показав, що несприятливі серцево-судинні події (ССП) протягом періоду спостереження (медіана 27,9 місяців) виникли у 92 (65,7 %) хворих на ХСНзФВ, серед яких - повторний фатальний ІМ у 8 (8,7 %), раптова серцева смерть у 25 (27,2 %) хворих, у 53 пацієнтів (57,6 %) виникла необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, у 4 хворих (4,3 %) відзначили нефатальний повторний ІМ, у 2 (2,2 %) хворих нефатальний інсульт. Несприятливі серцево-судинні події протягом періоду спостереження (медіана 47,7 місяців) виникли у 54 (22,2%) пацієнтів з ХСНзбФВ, серед яких – раптова серцева смерть у 7 (2,8%), повторний фатальний інфаркт міокарда у 5 (2,1%), виникла необхідність в госпіталізації в зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності у 32 (13,2%), нефатальний повторний ІМ у 5 (2,1%), нефатальний інсульт у 5 (2,1%) хворих.

Для визначення залежних і незалежних прогностичних факторів розвитку ССП був проведений однофакторний та багатфакторний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків Кокса. До однофакторного аналізу включали показники, які відібрали за допомогою ROC-аналізу. Незалежними предикторами ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду ЛШ та нирковою дисфункцією протягом трирічного спостереження є: вік понад 65 років, частота серцевих скорочень понад 79 уд/хв, систолічний артеріальний тиск менше ніж 140 мм рт.ст., швидкість клубочкової фільтрації менше ніж 70,27 мл/хв/1,73м², фракція викиду лівого шлуночка $\leq 34,23\%$ та рівень ЛПВЩ $\leq 0,86$ ммоль/л. Незалежними предикторами ризику розвитку трирічної смертності є елевація цистатину С ($>1386,36$ нг/мл) та фібриляція передсердь. Ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації протягом трьох років у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ

та нирковою дисфункцією достовірно збільшується при ФВ <28,23%. У хворих на ХСН зі збереженою ФВ ішемічного генезу та ДН незалежними предикторами виникнення несприятливих ССП протягом трьох років є: індекс об'єму лівого передсердя $>12,96 \text{ см}^3/\text{м}^2$ і швидкість клубочкової фільтрації $\leq 71,25 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$; незалежними предикторами трирічної смертності: ММП-9 $>11,19 \text{ нг/мл}$, ІММЛШ $>144 \text{ г/м}^2$, вік >72 років та $\text{TЛА}_{\text{сист.}} >27,3 \text{ мм рт.ст.}$; незалежними предикторами ризику госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років є: КСО $>47,66 \text{ мл}$, ІОЛП $>18,44 \text{ см}^3/\text{м}^2$, рівень задишки за шкалою Борга >4 балів.

Проспективне обсерваційне дослідження виявило, що у хворих на ХСНзнФВ незалежними предикторами смертності були: вік понад 50 років, функціональний клас за NYHA та гіпокаліємія [293]. За даними О. М. Радченко та співавт. (2013) до основних несприятливих чинників щодо виживання апцієнтів із ХСН продовж 24 місяців відносяться IV ФК ХСН, рівень гемоглобіну менше 110 г/л для жінок та менше 130 г/л для чоловіків, збільшення КДР ЛШ більше 5,7 см та зменшення ФВ ЛШ менше 45% та зниження клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м² [294].

За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що зниження ШКФ менше 70,27 мл/хв/1,73 м² для ХСНзнФВ і менше 71,25 мл/хв/1,73 м² для ХСНзбФВ є незалежним предиктором ризику виникнення комбінованої кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Таким чином, у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ з ШКФ $\leq 70,27 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ в порівнянні з групою ШКФ $>70,27 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ встановлено більший вік досліджуваних (на 9,5%; $p < 0,001$), більшу кількість осіб жіночої статі (на 35,5%; $p < 0,001$), в анамнезі частіше ФП (на 19,7%; $p < 0,01$), більше пацієнтів з ожирінням (на 17,3%; $p < 0,05$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 21,4%; $p < 0,05$); хворі частіше висували скарги на задишку (на 14,7%; $p < 0,001$), набрякання гомілок (на 41,7 %; $p < 0,001$), серцебиття (на 18,2%; $p < 0,05$), збільшення маси тіла (на

28,1%; $p < 0,001$); при об'єктивному обстеженні виявлено суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 42,4%; $p < 0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 28,8%; $p < 0,001$), ритм галопу (на 38,1%; $p < 0,001$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 33,2%; $p < 0,001$), вологі хрипи (на 28,8%; $p < 0,001$), перкуторну тупість над нижніми відділами легень (на 25,2%; $p < 0,01$), акцент II тону над легеневою артерією (на 33,8%; $p < 0,001$), тахіпное (на 25,1%; $p < 0,001$), гепатомегалію (на 32,5%; $p < 0,001$) та асцит (на 16,4%; $p < 0,05$); аналіз показників структурно-функціонального стану серця встановив тенденцію до більш високих показників ЛП, КДР, ІММЛШ, КДО, ТЛАСист. та меншої ФВ, але не виявив вірогідних розбіжностей між групами. Аналіз діастолічної функції виявив в групі з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² домінування прогностично більш несприятливих типів діастолічного наповнення (на 31,2%; $p < 0,001$). При оцінці даних добового моніторингування АТ у хворих на ХСН з нФВ з ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73 м² у порівнянні з пацієнтами з ШКФ $> 70,27$ мл/хв/1,73 м² зафіксовано нижчі показники ДАТ за добу (на 5,8%; $p < 0,05$), за день (на 12,0%; $p < 0,05$), СВСАТ за день (на 16,4%, $p < 0,05$) та вищі ПАТ за день (на 2,5%; $p < 0,05$) і ніч (на 1,1%; $p < 0,05$), ЧСС за добу (на 9,9%, $p < 0,01$) і ніч (на 13,6%, $p < 0,05$), реєструється недостатнє зниження АТ в нічний час («non-dipper») для САТ і для ДАТ (на 32,3% і на 12,5%; $p > 0,05$, відповідно). Аналіз біологічних маркерів встановив, що у хворих першої групи більш висока концентрація PСР (на 9,3%; $p < 0,01$), цистатина С (на 26,4%; $p < 0,01$), NGAL (на 25,1%; $p < 0,01$), NTproBNP (на 40,2%; $p < 0,05$) та sST2 (на 19,6%; $p < 0,05$).

У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $> 71,25$ мл/хв/1,73 м² виявлено старший вік досліджуваних (на 11,1%; $p < 0,001$), більше кількість осіб жіночої статі (на 28,0%; $p < 0,001$), більш тривалий стаж ІХС (на 28,0%; $p < 0,01$), вище ІМТ (на 6,0%; $p < 0,05$), в анамнезі частіше ФП (на 17,6%; $p < 0,001$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 12,3%;

$p < 0,05$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² в порівнянні з ШКФ $> 71,25$ мл/хв/1,73 м² частіше висували скарги на задишку (на 4,6%; $p < 0,05$), та її відчуття за шкалою Борга (на 16,7%; $p < 0,001$), набрякання гомілок (на 31,4%; $p < 0,001$), серцебиття (на 14,9%; $p < 0,01$), збільшення маси тіла (на 14%; $p < 0,01$). Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 14,3%; $p < 0,01$), тахікардію (на 9,3%; $p < 0,05$), гепатомегалію (на 35,8%; $p < 0,001$), асцит (на 17,5%; $p < 0,001$) та перкуторне розширення меж серця (на 30,6%; $p < 0,001$). Аналіз параметрів структурно-функціонального ремоделювання серця виявив, що у пацієнтів першої групи більш високі значення ОЛП (на 17,9%; $p < 0,05$), ІОЛП (на 18,3%; $p < 0,01$), E_{ann} (на 10,0%; $p < 0,001$), E/E_{ann} (на 19,6%; $p < 0,001$), $TLA_{\text{сист.}}$ (на 21,4%; $p < 0,001$), МР (на 17,6%; $p < 0,05$). Частіше реєструється псевдонормальний тип ДД (на 18,5%; $p < 0,01$) та рідше нормальні параметри діастолічної функції (на 16,4%; $p < 0,01$). В групі з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² на 17,6% ($p < 0,01$) частіше виявлені прогностично більш несприятливі типи діастолічного наповнення (псевдонормальний і рестриктивний). Зафіксовано нижчі показники СВДАТ за добу (на 9,6%; $p < 0,05$), ДДАТ за добу (на 23,2%; $p < 0,05$), вище ЧСС за добу (на 5,4%; $p < 0,05$), за день (на 8,6%; $p < 0,05$) і за ніч (на 6,6%; $p < 0,05$). Вищими виявилися ПАТ за добу (на 9,0%; $p < 0,05$), за день (на 10,0%; $p < 0,05$), за ніч (на 12,9%; $p < 0,05$) та САТ за ніч (на 5,8%; $p < 0,05$), менша варіабельність ДАТ за добу (на 14,3%; $p < 0,05$), більша кількість осіб з САГ в нічний час (на 24,5%; $p > 0,05$), з недостатнім («non-dipper», на 22,4%; $p < 0,01$) та менша кількість з надмірним («over-dipper», на 26,5%; $p < 0,001$) зниженням АТ в нічний час. При дослідженні біомаркерів у хворих на ХСНзбФВ з ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $> 71,25$ мл/хв/1,73 м² встановлено суттєво більш високі рівні NTproBNP (в 3,3 раза; $p < 0,01$) та цистатину С (на 33,2%; $p < 0,01$).

За результатами трирічного спостереження за пацієнтами на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ при ШКФ < 70,27 мл/хв/1,73 м² ризик виникнення сумарної кумулятивної кінцевої точки зростає в 1,75 раза ($p < 0,01$). Незважаючи на те, що статини знижують смертність і захворюваність у пацієнтів з атеросклерозом, даних щодо поліпшення прогнозу у хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ недостатньо. Проте, у пацієнтів, які вже отримують статини з приводу ІХС/дісліпідемії, слід розглянути продовження цієї терапії [1]. Встановлено що включення статинів в стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,49; 95 % ДІ 0,26-0,91; $p < 0,05$ відповідно), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14-0,72; $p < 0,01$). Позитивний вплив не залежав від інтенсивності статинотерапії ($p > 0,05$), проте перевагу слід надавати аторвастатину ($p < 0,01$). Ці дані узгоджуються з результатами великого Шведського реєстру хворих на ХСН [295], в якому встановлено, що призначення статинів асоціюється з покращенням прогнозу, особливо за умов ішемічного генезу ХСН. В іншому систематичному огляді констатуються переваги застосування статинів у хворих з легкою та помірною дисфункцією нирок [296]. Дані нашого дослідження узгоджуються з результатами мета-аналізу J-Q. Wang та співавт. (2014), який виявив що додаткове призначення статинів для лікування ХСН пов'язане зі зниженням смертності від усіх причин (ВР=0,71, 95% ДІ 0,61-0,83) і зниженням повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (ВР=0,84, 95% ДІ 0,74-0,96) [297]. Слід звернути увагу на те, що криві Каплан-Мейера починають розходитись після 12 місяців лікування.

Триметазидин не входить в першу лінію лікування ХСН, проте він має досить добре задокументований вплив на поліпшення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, хоча спланованих великих контрольованих досліджень бракує [298]. Низка наявних публікацій продемонстрували поліпшення толерантності до фізичного навантаження,

якості життя, зменшення функціонального класу серцевої недостатності, підвищення ФВ лівого шлуночка що визначена за допомогою радіоізотопних методів [299]. Ці результати були підтверджені в багатоцентровому ретроспективному дослідженні Fragasso G. та співавт. (2013) за участю 669 хворих на ХСН. В нашому дослідженні включення триметазидину знижує ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,34-0,95; $p < 0,05$), що узгоджується з даними інших авторів [300, 301].

В нашому дослідженні встановлено, що включення в терапію хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією нітратів знижує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки на 47 % (ВР 0,53; 95 % ДІ 0,31-0,89; $p < 0,01$). Нітрати знижують переднавантаження і постнавантаження, блокують ремоделювання і мають антиішемічний ефект [302]. Сучасні європейські рекомендації розглядають комбінацію нітратів і гідралазину як альтернативу бета-блокаторам та інгібіторам РАС [1]. У порівнянні з плацебо, лікування ізосорбідом динітратом і гідралазіном знижує відносний ризик смерті на 36% після 3-х років з мінімальною фоновою терапією (дигоксин і діуретики) в V-HeFT I [303]. Крім того, ізосорбіт динітрат і гідралазин збільшували виживаність серед афро-американських пацієнтів, хоча ефект не був значним у пацієнтів європеїдної раси [304].

Діуретики показані пацієнтам з симптомами і/або ознаками затримки рідини [1]. Сучасні рекомендації виступають за використання мінімальної дози, необхідної для досягнення "сухої ваги" і зменшення дози, якщо це можливо, з тим, щоб запобігти зневоднення і погіршення функції нирок. Нещодавно було визнано, що діуретики можуть поліпшити функцію нирок, якщо є нирковий венозний застій, підкреслюючи, що потреба в сечогінних може змінюватися в залежності від клінічного стану хворих і що доза повинна бути доопрацьована на індивідуальній основі [305]. Існує також припущення до зрушення в бік нових діуретиків, таких як торасемід,

оскільки невеликі рандомізовані дослідження продемонстрували поліпшення клінічного результату, але на сьогоднішній день об'єднання досліджень не виявило поліпшення результатів у всій когорті пацієнтів з СН [306]. Таким чином, початок і титрування терапії діуретиками залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, в тому числі життєво важливих ознак, симптомів, ознак застою і вихідної ниркової функції.

Застосування АМР за наявності помірної ДН (ВР 1,88; 95 % ДІ 1,21-2,94; $p < 0,01$), особливо у дозі вище 50 мг ($p < 0,01$) збільшує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки. Спіронолактон і еплеренон стали основою лікування ХСН завдяки великим клінічним випробуванням RALES і EPHEBUS [187, 307]. АМР стали все частіше використовуватися в лікуванні у хворих з ХХН з протеїнурією, але докази існують з невеликих досліджень, багато з яких є неконтрольованими [308, 309]. Ще скромніша доказова база на використанні АМР у пацієнтів з ХХН. Нещодавно автори оприлюднили результати проспективного, рандомізованого дослідження, в якому 309 пацієнтів на гемодіалізі отримували спіронолактон 25 мг в день в порівнянні з відсутністю АМР протягом 3-х років [310]. Частота досягнення первинної кінцевої точки в групі спіронолактона склала 5,7% в порівнянні з 12,5% в групі контролю ($p < 0,05$). Вторинна кінцева точка смерть від всіх причин аналогічним чином знижується в групі лікування 6,4%, в порівнянні з групою, без АМР 19,7% ($p < 0,01$). Гіперкаліємія (визначається як $> 6,5$ мкмоль/л) мала місце в 2% і гінекомастія у 10% пацієнтів. Проте існує і протилежна думка, яка збігається з результатами нашого дослідження, що випадки гіперкаліємії на тлі застосування АМР асоціюються з підвищенням ризику госпіталізації та смертності у хворих з дисфункцією нирок [311]. Літні пацієнти (вік понад 75 років) знаходяться в зоні ризику госпіталізації та внутрішньогоспітальної смертності, що пов'язана з АМР-асоційованою гіперкаліємією [312].

Використання дигоксину асоціювалось зі збільшенням ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 1,9; 95% ДІ 1,06-3,39; $p < 0,05$).

Сучасні рекомендації зважують на доцільність додавання серцевих глікозидів тільки в ситуації, коли оптимальні дози іАПФ, діуретиків та бета-блокаторів не контролюють симптоми ХСН. У рандомізованому дослідженні DIG, використання діоксину у 6800 пацієнтів с ФВ<45% і II-IV ФК по NYHA знижувало ризик госпіталізації та не впливало на загальну смертність [313]. Не встановлено суттєвого зв'язку з базовою ШКФ [314]. В іншому ретроспективному когортному дослідженні використання дигоксину у хворих з нирковою дисфункцією підвищувало ризик смерті на 28% [315].

На відміну від ліків першорядної важливості (іАПФ, БРА, БАБ), в ряді випадків застосування антиагрегантів і антикоагулянтів є обов'язковим. Але саме це і може привести до найбільш серйозних наслідків. Наявність ХХН сприяє збільшенню часу кровотечі, агрегації і адгезії тромбоцитів [316]. З іншого боку, спостерігається стійка гіперкоагуляція, особливо при уремії. Така ситуація ставить хворого в складне становище: ризик кровотеч від застосування терапії дуже високий, але вона необхідна для профілактики тромботичних ускладнень. Призначення антитромботичних засобів (як для аспірину ($p<0,05$) так і для клопідогрелю ($p<0,05$), в порівнянні з відсутністю антитромботичної терапії, знижувало ризик досягнення кумулятивної кінцевої точки. Включення аспірину та аміодарону знижувало ризик РСС на 75 % (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,12-0,53; $p<0,001$) та 57% (ВР 0,43; 95 % ДІ 0,18-0,98; $p<0,01$), відповідно. Навпаки, використання АМР призводило до суттєвого збільшення (ВР 2,43; 95 % ДІ 1,02-7,03; $p<0,01$), а дигоксину до тенденції збільшення ризику РСС (ВР 2,55; 95% ДІ 0,91-7,11; $p>0,05$). Нами встановлена тенденція для іАПФ ($p=0,07$) щодо зниження ризику розвитку атеротромботичних ускладнень у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ з нирковою дисфункцією. Існують побоювання, що аспірин може нівелювати терапевтичні переваги агентів, які сприяють поліпшенню прогнозу при серцевій недостатності, включаючи інгібітори АПФ і бета-блокатори, за

рахунок блокади вироблення простагландинів, що призводить до порушення вазодилатації, дисфункції нирок, затримки натрію, рідини і гіпонатріємії [317]. Аспірин також збільшує ризик шлунково-кишкової крововтрати і може бути ключовим механізмом дефіциту заліза в популяції хворих на серцеву недостатність [8]. Ключовий механізмом дії АМР є те, що вони збільшують екскрецію натрію, яка може бути ослаблена аспірином [318]; ключова проблема АМР є падіння ШКФ, яке може посилюватись аспірином [180]; це дає підстави для занепокоєння, що аспірин може применшувати перевагу АМР. J. Cleland (2016) зазначає [319], що в дослідженні EMPHASIS-HF, у пацієнтів які приймали аспірин частіше розвивалась гіперкаліємія на еплереноні (12,7% в порівнянні з 8,7%) . Зменшення ризику госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, що притаманно еплеренону, було значно нижче у пацієнтів, що приймали аспірин в порівнянні з тими, хто не приймав (31% проти 52%, $p=0,05$); подібні тенденції зафіксовані і для серцево-судинної смерті (14% проти 31%), смерті від усіх причин (18% проти 31%).

Незважаючи на відсутність надійних доказів того, що бета-блокатори погіршують функцію нирок, випробування при СН виключили пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією, можливо, через побоювання з приводу зниження ниркової екскреції деяких лікарських засобів. Дослідження CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) показало, що позитивний ефект бісопрололу (цільова доза 10 мг в день, досягла 8,6 мг в день) був присутній у всіх категоріях ШКФ, смертність від усіх причин не покращилася у пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² [320]. В нашому дослідженні також не отримано даних щодо переваги від включення бета-блокаторів у терапію ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ та нирковою дисфункцією. Окрім того, відсутність вірогідної різниці в групах з блокаторами РАС, бета-блокаторами можливо обумовлене високим відсотком застосування, і вкрай малою кількістю спостережень без застосування даних засобів.

Використання аміодарону (часто в комбінації з бета-блокаторами), може бути доцільним з метою контролю симптоматичної шлуночкової аритмії, але він може негативно впливати на прогноз, особливо у пацієнтів з більш серйозним зниженням ФВ [321]. В нашому дослідженні призначення аміодарону призвело до зниження РСС на 57% (ВР 0,43; 95 % ДІ 0,18-0,98; $p < 0,01$).

Вплив івабрадину на показники смертності і захворюваності у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ вивчали в дослідженнях SHIFT [Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial] та BEAUTIFUL [Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction], але аналіз підгруп з нирковою дисфункцією не опубліковано [322, 323]. Включення в стандартну фармакотерапію іАПФ (ВР 1,09; 95% ДІ 0,64-1,84; $p > 0,05$), БРА (ВР 0,75; 95% ДІ 0,36-1,55; $p > 0,05$), бета-блокаторів (ВР 1,17; 95% ДІ 0,51-2,71; $p > 0,05$), діуретиків (ВР 1,07; 95% ДІ 0,58-1,99; $p > 0,05$), аміодарону (ВР 1,03; 95% ДІ 0,61-1,74; $p > 0,05$) вірогідно не впливало на виникнення кумулятивної кінцевої точки. Відомо про декілька клінічних досліджень у пацієнтів в термінальній стадії ниркової недостатності з та без ХСН, але більшість не досліджували основні фатальні та нефатальні клінічні події [324]. У дослідженні SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), яке включало пацієнтів з дисфункцією ЛШ після інфаркту міокарда, де середня ШКФ становила близько 60 мл/хв/1,73м², каптоприл не впливав на показники смертності і СС смертність/захворюваність [67]. У дослідженні HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) вивчалась висока (150 мг на добу) в порівнянні з низькою (50 мг на добу) дози лозартану, середня ШКФ 75 мл/хв/1,73м² не змінила позитивний вплив більш високих доз лозартану [325]. Дослідження БРА проти іАПФ у хворих з ХСН або дисфункцією ЛШ після ІМ не оприлюднювали аналіз в підгрупах з нирковою дисфункцією [326].

Сучасні міжнародні рекомендації висловлюють застереження щодо використання інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) у хворих з нирковою недостатністю, радячи обмежити їх використання для тих, у кого швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² [1]. Розповсюдженість гіперкаліємії в основних клінічних дослідженнях з АМР від 2 до 11,8%. Проте кількість випадків смерті від гіперкаліємії не повідомлялась у дослідженнях (RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF) з використанням АМР [327]. Деякі дослідження повідомляють про більш високий рівень гіперкаліємії в загальній популяції, яка не обмежена суворими критеріями виключення. Аналіз з Онтаріо, де встановлено збільшення госпіталізації і смертності з приводу гіперкаліємії, опублікований вже після оприлюднення результатів RALES [328]. Інші дані свідчать про те, що гіпокаліємія у пацієнтів з СН, може бути пов'язана зі зростанням смертності, навіть серед пацієнтів з хронічною хворобою нирок [329]. В популяції хворих що перенесли інфаркт міокарду була визначена U-подібна крива щодо рівня калію в сироватці крові і госпітальної смертності. Так, рівень калію в сироватці крові менше 3,5 ммоль/л і більше 4,5 ммоль/л були пов'язані з більш високою смертністю [330]. Можливо це пояснює нейтральний та негативний вплив блокаторів РААС і мінералокортикоїдних рецепторів в нашому дослідженні. Іншим пояснення може бути пріоритетне застосування у вкрай важкого контингенту хворих, де вихідний ризик пацієнтів дуже високий.

За результатами спостереження за пацієнтами з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ при ШКФ $<71,25$ мл/хв/1,73м² ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки зростає у 4,45 раза ($p < 0,001$). До тепер, відсутні переконливі докази з рандомізованих досліджень, щодо зниження захворюваності або смертності у хворих на ХСНзбФВ. Проте, оскільки ці пацієнти часто літні люди і вельми симптоматичні та часто

мають низьку якість життя, важлива мета терапії - полегшення симптомів і поліпшення самопочуття [1].

Встановлено, що серед діуретиків торасемід має перевагу перед фуросемідом у відношенні впливу на кумулятивну кінцеву точку (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$) і зокрема на ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02-0,38; $p < 0,001$) і розвиток атеротромботичних подій (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$). У дослідження TORIC торасемід перевершив фуросемід та інші діуретики по ефективності [331]. Лікування торасемідом асоціювалося з достовірним зменшенням ризику загальної смертності (на 51,5%; $p < 0,05$), серцево-судинної смертності (на 59,7%; $p < 0,05$) в порівнянні з хворими, які отримували фуросемід або інші діуретики, і з дворазовим зниженням летальності хворих в порівнянні з контролем (з 4,5 до 2,2%; $p < 0,05$) [331]. Результати ряду досліджень продемонстрували сприятливі ефекти торасеміду на відміну від фуросеміду на синтез колагену в міокарді, а також протективну дію відносно ремоделювання міокарда [332, 333]. Застосування бета-блокаторів знижує ризик виникнення РСС (ВР 0,09; 95% ДІ 0,01-0,58; $p < 0,01$). В останні роки публікуються роботи, що містять критику застосування β -АБ у пацієнтів не тільки з АГ, а й з ІХС. За даними мета-аналізу 26 793 історій хвороби що проведений С. Andersson та співавт. [334], на відміну від хворих, які нещодавно перенесли ІМ, у пацієнтів без інфаркту в анамнезі β -АБ не знижували ризик смерті і розвитку ІМ. Вторинний аналіз результатів дослідження CHARISMA показав, що у хворих з клінічними проявами атеросклерозу або факторами його ризику β -АБ не зменшують сумарну частоту ІМ, інсульту і серцево-судинної смерті з тенденцією до підвищення ризику інсульту [335]. Обговорюється необхідність застосування β -АБ після перенесеного ІМ. Так, в мета-аналізі 60 досліджень у 102 003 пацієнтів з ІМ встановлено, що β -АБ знижували серцево-судинну смертність і ризик повторного ІМ тільки в «дореперфузійну еру». В сучасних умовах (реперфузійна терапія більш

ніж в половині випадків, призначення статинів і аспірину) β -АБ не знижують смертність і зменшують лише короткостроковий (30-денний) ризик рецидиву ІМ, збільшуючи в цей період частоту кардіогенного шоку і СН [336]. Сумарні дані двох рандомізованих контрольованих досліджень β -АБ у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ не виявили зниження загальної смертності або госпіталізації з приводу ХСН [337]. У проекті OPTIMIZE-HF 6-річний прийом бета-блокатора карведилола, метопрололу сукцинату або бісопрололу літніми хворими ХСНзбФВ не знижував смертність від усіх причин і частоту повторних госпіталізацій з приводу ХСН [338]. Наші дані узгоджуються з результатами дослідження небівололу у літніх пацієнтів, в якому встановлено зниження комбінованої кінцевої точки або госпіталізації з приводу захворювань серцево-судинної системи [339].

Нами отримані дані щодо тенденції до позитивних ефектів від включення в схему лікування блокаторів рецепторів ангіотензину II за рахунок впливу на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21-1,30; $p > 0,05$) та атеротромботичні події (ВР 0,46; 95% ДІ 0,1,07; $p > 0,05$). Стосовно впливу статинів нами отримана тенденція до зниження ризику кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,62; 95% ДІ 0,15-2,51; $p > 0,05$), але при співставленні молекул позитивний вплив отриманий тільки для групи пацієнтів, що отримували аторвастатин (ВР 0,18; 95% ДІ 0,08-0,42; $p < 0,001$). Це узгоджується з даними літератури, за якими статини у хворих на ХСН зі збереженою ФВ зменшують кардіоваскулярну смерть та комбіновану кінцеву точку загальна смертність і госпіталізація [340]. У той же час, при включенні в схему лікування аміодарону збільшується ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності (ВР 4,69; 95% ДІ 1,26-17,3; $p < 0,05$) та атеротромботичних подій (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$). Використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН (ВР 3,53; 95% ДІ 1,16-10,7; $p < 0,05$).

На сьогодні основою лікування хворих з СН зі збереженою ФВ є контроль симптомів і лікування супутніх захворювань. Тобто, терапія тільки зменшує симптоми, але мало впливає на зменшення смертності, отже, розробка тактики лікування у таких хворих є перспективною. Незважаючи на малу кількість рандомізованих клінічних досліджень, лікування хворих СН зі збереженою ФВ в значній мірі емпіричне і головним чином зосереджується на симптоматичному підході, контролі артеріального тиску, контролі об'єму рідини, оптимізації наповнення міокарда в діастолу шляхом контролю ритму серця [2]. В даний час керівництво по лікуванню хворих на СН Європейського товариства кардіологів рекомендує застосовувати сечогінні засоби з метою полегшення ознак і симптомів застою, адекватне лікування гіпертензії та ішемії міокарда також є важливим, так само як і контроль ЧСС у хворих з фібриляцією передсердь [1].

Сечогінні засоби, переважно петльові діуретики, - це основа симптоматичного лікування хворих СН зі зниженою ФВ і явищами застою. Їх слід призначати в низьких дозах з подальшим титруванням до підтримуючих доз. Однак хворі зі збереженою ФВ вельми чутливі до змін обсягу внутрішньосудинної рідини, тому потрібно дуже ретельно контролювати артеріальний тиск, з метою запобігання гіпотензії. На сьогоднішній день немає переконливих доказів, що підтверджують зниження смертності у хворих з СН зі зниженою ФВ, проте ними не слід нехтувати.

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи широко застосовуються у пацієнтів із ХСНзФВ, однак це не стосується пацієнтів із збереженою ФВ. Існують тільки деякі теоретичні передумови. У той же час, пацієнти які мають супутні захворювання і за показаннями можуть застосовувати блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Дослідження PER-CHF вивчало роль інгібітора АПФ периндоприлу, але результати не показали істотних відмінностей щодо смертності та

регоспіталізацій з приводу декомпенсації ХСН. SHARM preserved - одне з перших досліджень з використанням блокатора рецепторів ангіотензину кандесартана у хворих з СН зі збереженою ФВ, в якому також не було показано суттєвої різниці за впливом на кардіоваскулярну смерть, незважаючи на тенденцію до зменшення частоти регоспіталізацій. Результати великого дослідження I-PRESERVE (ірбесартан) не продемонстрували достовірної різниці в смертності і частоті регоспіталізацій [341]. Застосування антагоністів альдостерону може бути показано з огляду на зниження фіброзу і інших плейотропних ефектів, але на сьогоднішній день немає даних, заснованих на доказовій медицині, тільки окремі пілотні дослідження [342].

Доцільність використання бета-блокаторів полягає в збільшенні часу наповнення камер серця в діастолу, однак при фізичному навантаженні цей механізм може порушуватися. У дослідженні OPTIMIZE-HF оцінювалося тривале застосування бета-блокаторів у хворих на СН зі збереженою ФВ після виписки зі стаціонару. На жаль, не було ніякої переваги при спостереженні пацієнтів впродовж 1 року в порівнянні з хворими зі зниженою ФВ ЛШ, у яких позитивний ефект підтверджений в інших дослідженнях [343]. Зараз бета-блокатори рекомендовано пацієнтам для лікування захворювань, що лежать в основі ХСН, або супутніх, таких як гіпертензія, ІХС, або для контролю частоти серцевих скорочень при фібриляції передсердь [1].

Ряд дослідників незалежно продемонстрували переваги від застосування статинів в зменшенні маси ЛШ, фіброзу міокарда і поліпшення податливості артеріальної стінки незалежно від ступеня зниження ліпідів [344]. Ці дослідження продемонстрували зниження летальності у пацієнтів з ХСНзбФВ, в суперечь дослідженню CORONA, яке було нейтральним [345].

Дослідження із застосуванням іАПФ, БРА, бета-блокаторами та АМР, не зуміли підтвердити зниження смертності у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ.

За результатами Log-rank тесту встановлено, що використання діуретиків (ВР 1,78; 95% ДІ 1,01-3,2; $p < 0,05$) погіршує ниркову функцію протягом періоду спостереження, незалежно від кількості використаних засобів ($p > 0,05$). Погіршення ниркової функції асоціюється з використанням АМР (ВР 2,84; 95% ДІ 1,41-5,71; $p < 0,01$), АВК (ВР 2,78; 95% ДІ 1,05-7,37; $p < 0,05$), івабрадину (ВР 9,9; 95% ДІ 2,9-32,9; $p < 0,001$), дигоксину (ВР 4,3; 95% ДІ 1,19-15,5; $p < 0,05$). Додатковий аналіз дослідження RALES встановив, що погіршення ниркової функції асоціюється із застосуванням іАПФ/БРА, дигоксину та петльових діуретиків [187, 346]. Застосування аспірину (ВР 0,41; 95% ДІ 0,20-0,82; $p < 0,05$), торасеміду (ВР 0,25; 95% ДІ 0,06-0,99; $p < 0,05$) уповільнює зниження ниркової функції. Включення в оптимальну схему лікування статинів (ВР 0,35; 95% ДІ 0,11-1,04; $p > 0,05$), а саме аторвастатину (ВР 0,07; 95 ДІ 0,02-0,24; $p < 0,001$) у низьких дозах (ВР 0,50; 95% ДІ 0,18-1,36; $p > 0,05$) дозволяє уповільнити розвиток ниркової дисфункції у хворих на ХСН ішемічного генезу.

ВИСНОВКИ

1. Хронічна серцева недостатність – розповсюджене, важке і несприятливе у прогностичному відношенні ускладнення ішемічної хвороби серця, що асоціюється зі збільшенням у 5 разів ризику раптової серцевої смерті, ніж в загальній популяції, а 5-річна виживаність становить менш ніж 50 %. Близько 1-2 % дорослого населення в розвинених країнах мають ХСН, а в осіб віком понад 70 років – цей показник сягає 10-15%. У 25-60 % пацієнтів з ХСН наявна дисфункція нирок, яка є незалежним негативним прогностичним фактором щодо розвитку систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, серцево-судинної смертності. Актуальною проблемою сучасної кардіології є своєчасне визначення факторів ризику ускладнень, підвищення ефективності ранньої діагностики дисфункції нирок, прогнозування та оптимізація лікування хворих на ХСН ішемічного генезу. У дисертаційній роботі на підставі проведення комплексного дослідження розв'язана актуальна проблема сучасної кардіології щодо ранньої діагностики ниркової дисфункції, визначення патогенетичної ролі маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, структурно-функціональних змін серця у прогресуванні хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, асоційованої з дисфункцією нирок, та запропоновано методи оптимізації лікування.

2. Хворі на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з помірною, в порівнянні з легкою, дисфункцією нирок та без дисфункції, вірогідно старші за віком (на 9,4 % і на 15,6 %), мають більше випадків коморбідності з АГ (на 14,4 % і на 36,3 %), балів за шкалою Борга (на 7,1 % і на 14,3 %) та шкалою ШОКС (на 11,5 % і на 19,4 %). У хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з помірною, порівняно з легкою ДН структурно-функціональні зміни серця характеризуються достовірно більшим КДО (на 8,7 %), КСО (на 15,3 %), ІММЛШ (на 6,4 %), ДПШ (на 11,5 %), нижчим ДАТ24 (на 8,4 %), САТд (на 19,2 %), ДАТд (на 22,5 %), ПАТд (на 10,7 %), ремоделюванням за типом

ексцентричної (78,4 % і 71,4 %) гіпертрофії, діастолічною дисфункцією за рахунок переважно псевдонормального (32,5 % і 30,8 %) та рестриктивного (29,7 % і 13,2 %) типів.

3. Хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ з помірною, в порівнянні з легкою дисфункцією нирок та без дисфункції, суттєво старші за віком (на 10,8 % і на 16,9 %, відповідно), переважно жіночої статі (на 37,1 % і на 49,3 %), мають вищі показники за шкалою Борга (на 20,0 % і на 20,0 %) та шкалою ШОКС (на 14,3 % і на 22,5 %). У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною, порівняно з хворими з легкою ДН, структурно-функціональні зміни серця характеризуються вірогідно більшим ОЛП (на 14,11 %), ТЛА_{сист.} (на 25,5 %), ступенем мітральної регургітації (на 17,5 %), переважно концентричною гіпертрофією (60,9 % і 64,4 %), діастолічною дисфункцією псевдонормального типу (51,2 % і 34,2 %) та за типом порушення релаксації (48,8 % і 40,3 %).

4. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ішемічного генезу з помірною ДН, у порівнянні зі збереженою функцією нирок, встановлено достовірно менший рівень ТІМП-1 (на 16,9 %) на тлі суттєво більшого рівня ММП-9 (на 2,9 %), цистатину С (на 35,6 %). Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця асоціюються з підвищенням деградації екстрацелюлярного матриксу та ураженням нирок, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між ШКФ та E_{ann} ($r=+0,29$; $p<0,01$), цистатином С ($r=-0,40$; $p<0,01$); між ТІМП-1 та ЧСС ($r=+0,36$; $p<0,05$), ФК ХСН ($r=+0,31$; $p<0,05$), шкалою Борга ($r=+0,36$; $p<0,01$), цистатином С ($r=+0,73$; $p<0,05$); між ММП-9 та фібриногеном ($r=+0,34$; $p<0,05$), МК Е ($r=+0,78$; $p<0,05$); між цистатином С та шкалою Борга ($r=+0,34$; $p<0,05$), ЛП ($r=+0,70$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,60$; $p<0,05$); між NGAL та Е/А ($r=+0,62$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,60$; $p<0,05$); між NTproBNP та тривалістю госпіталізації ($r=+0,47$; $p<0,01$).

5. При помірній ДН у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, порівняно зі збереженою функцією нирок, встановлено вірогідно більш

високий рівень ТІМП-1 (на 20,8 %), галектину-3 (на 34,3 %), sST2 (на 28,1 %) та цистатину С (на 47,7 %). Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, добового профілю артеріального тиску обумовлені нейрогуморальними змінами, активацією синтезу колагену, порушенням функціонального стану нирок, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між ШКФ та ІОЛП ($r=-0,28$; $p<0,01$), E/E_{ann} ($r=-0,28$; $p<0,001$), $TLA_{сист.}$ ($r=-0,30$; $p<0,01$); між sST2 та віком ($r=+0,36$; $p<0,05$), шкалою Борга ($r=+0,36$; $p<0,05$); між ТІМП-1 та САТ ($r=-0,39$; $p<0,01$); між цистатином С та віком ($r=+0,31$; $p<0,05$), ФК ХСН ($r=+0,35$; $p<0,01$), шкалою Борга ($r=+0,40$; $p<0,01$), САТ ($r=+0,31$; $p<0,05$) та ШКФ ($r=-0,47$; $p<0,001$); між NTproBNP та шкалою Борга ($r=+0,35$; $p<0,05$), САТ ($r=+0,42$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,60$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,64$; $p<0,05$).

6. Незалежними предикторами ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСНзнФВ та ДН є вік >65 років, ЧСС >79 уд/хв, САТ <140 мм рт.ст., ШКФ $<70,27$ мл/хв/1,73м², ФВ ЛШ $\leq 34,23$ % та рівень ЛПВЩ $\leq 0,86$ ммоль/л; трирічної смертності – рівень цистатину С $>1386,36$ нг/мл та фібриляція передсердь; повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації протягом трьох років – ФВ $<28,23$ %. У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу та ДН незалежними предикторами виникнення несприятливих ССП є ІОЛП $>12,96$ см³/м² і ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73м²; трирічної смертності – ММІ-9 $>11,19$ нг/мл, ІММЛШ >144 г/м², вік >72 років, $TLA_{сист.}$ $>27,3$ мм рт.ст.; госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років – КСО $>47,66$ мл, ІОЛП $>18,44$ см³/м², рівень задишки за шкалою Борга >4 балів.

7. У хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу ниркова дисфункція (ШКФ $<70,27$ мл/хв/1,73 м²) збільшує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки в 1,75 раза ($p<0,01$). Комплексне застосування статинів (переважно аторвастатину) у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з ДН асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки на 51% ($p<0,05$), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН на 68 %

($p < 0,01$), що не залежить від інтенсивності дозування статинотерапії. Відносний ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки вірогідно знижується при включенні в оптимальну терапію триметазидину (на 43 %), нітратів (на 47 %), антитромботичної терапії, але збільшується за наявності помірної ДН при застосуванні дигоксину у 1,9 раза та АМР у 1,88 раза, особливо в дозах вище 50 мг на добу ($p < 0,01$). Призначення нітратів сприяє зниженню ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН на 55 % ($p < 0,05$). Включення аспірину та аміодарону знижує ризик РСС на 75 % ($p < 0,001$) та 57 % ($p < 0,01$), відповідно.

8. Дисфункція нирок ($\text{ШКФ} < 71,25 \text{ мл/хв/1,73м}^2$) у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ підвищує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у 4,45 раза ($p < 0,001$). У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з ДН застосування торасеміду зменшує на 80 % ризик кумулятивної кінцевої точки ($p < 0,01$), за рахунок зниження ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності на 91 % ($p < 0,001$) та розвитку атеротромботичних подій на 80 % ($p < 0,01$). Застосування бісопролола знижує ризик виникнення РСС на 91 % ($p < 0,01$). Аторвастатин, в порівнянні з розувастатином, знижує ризик кумулятивної кінцевої точки на 82 % ($p < 0,001$). Аміодарон збільшує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у 3,27 раза ($p < 0,01$), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності – у 4,69 раза ($p < 0,05$) та атеротромботичних подій – у 3,27 раза ($p < 0,01$); використання АМР збільшує ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН у 3,53 раза ($p < 0,05$).

9. У хворих на ХСН ішемічного генезу уповільненню розвитку ниркової дисфункції сприяє застосування аторвастатину (на 93 %; $p < 0,001$), торасеміду (на 75 %; $p < 0,05$), аспірину (на 59 %; $p < 0,05$). Погіршення ниркової функції асоціюється з використанням діуретиків (за винятком торасеміду) в 1,78 раза ($p < 0,05$), АМР – у 2,84 раза ($p < 0,05$), антагоністів вітаміну К – у 2,78 раза ($p < 0,05$), дигоксину – у 4,3 раза ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу доцільно імуноферментним методом визначити рівень цистатину С та нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) у крові. Субклінічне ураження нирок діагностують, якщо рівень цистатину С у сироватці крові вище 689,0 нг/мл, NGAL в сироватці крові вище 36,01 нг/мл.

2. Для прогнозування ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом трьох років у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок доцільно визначити імуноферментним методом рівень нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) і, якщо рівень NGAL в сироватці крові вище 25,5 нг/мл, ризик слід вважати високим.

3. У хворих на ХСН ішемічного генезу критерієм наявності ниркової дисфункції доцільно вважати зниження ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73м² при зниженій ФВ ЛШ та $< 71,25$ мл/хв/1,73м² – при збереженій ФВ ЛШ.

4. Хворим на ХСНзнФВ ішемічного генезу з ДН необхідно включати до медикаментозної терапії аторвастатин у дозі 10-20 мг/добу, триметазидин у дозі 35 мг двічі на добу, з метою зменшення ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки та госпіталізації з приводу декомпенсації СН.

5. Хворим на ХСзбФВ ішемічного генезу з ДН необхідно призначати в якості діуретика торасемід 5-10 мг/добу, з метою зменшення ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки і дисфункції нирок, та бета-адреноблокатор бісопролол 5-10 мг/добу, що попереджає ризик виникнення раптової серцевої смерті.

6. Хворим на ХСН ішемічного генезу доцільно призначати антиагрегантну терапію аспірином 75 мг на добу, як засобу, що запобігає розвитку та прогресуванню дисфункції нирок. Слід уникати призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, антагоністів вітаміну К, дигоксину, оскільки вони погіршують ниркову функцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.
2. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134 (13). – P. e282–e293.
3. Maggioni A. P. Epidemiology of Heart Failure in Europe / A. P. Maggioni // *Heart Fail Clin.* – 2015. – Vol. 11 (4). – P. 625–635.
4. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133 (4). – P. e38–360.
5. Коваленко В. М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // *Укр. кардіол. журн.* – 2016. – Додаток 3. – С. 5–14.
6. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л. Г. Воронков // *Серцева недостатність.* – 2012. – № 1 (1). – С. 8–13.
7. Церебро-васкулярні хвороби в Україні: до питання аналізу та прогнозування / І. В. Дроздова, Л. О. Васильєва, А. А. Бабець [та ін.] // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East Eur. Sci. J.).* – 2016. – Vol. 6 (10). – P. 8–12.
8. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure / J. G. Cleland, J. Zhang, P. Pellicori [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1. – P. 539–547.

9. Heart failure 2016: still more questions than answers / M. Metra, V. Carubelli, A. Ravera, A. J. Stewart Coats // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 227. – P. 766–777.
10. Redfield M. M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / M. M. Redfield // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1868–1877.
11. Виписка пацієнта з ХСН зі стаціонару: «фундамент» для оптимізації прогнозу / Л. Г. Воронков, В. Й. Целуйко, А. В. Ляшенко [та ін.] // *Серцева недостатність.* – 2016. – № 1. – С. 19–24.
12. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction / M. Gori, M. Senni, D. K. Gupta [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (48). – P. 3442–3451.
13. Диуретическая терапия хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, Е. С. Чабанная, О. В. Ткаченко // *Ліки України.* – 2017. – № 1. – С. 50–54.
14. Low systolic blood pressure at admission predicts long-term mortality in heart failure with preserved ejection fraction / O. Buiciuc, D. Rusinaru, F. Lévy [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17 (11). – P. 907–915.
15. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial / A. P. Ambrosy, M. Vaduganathan, R. J. Mentz [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 165 (2). – P. 216–225.
16. Жарінова В. Ю. Нові маркери прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності у осіб похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця / В. Ю. Жарінова, В. О. Табакович-Вацеба // *Ліки України.* – 2015. – № 2 (23). – С. 92–95.
17. Дзяк Г. В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г. В. Дзяк, П. А. Каплан // *Почки.* – 2012. – № 1. – С. 9–18.

18. Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction - A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome / J. Preeti, M. Alexandre, I. Pupalan [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2016. – Vol. 12 (3). – P. 186–194.
19. Vizir V. A. Arterial hypertension, cardiovascular remodeling and plasma level of osteopontin in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis / V. A. Vizir, O. G. Ovska, A. S. Sadomov // *Запорж. мед. журн.* – 2014. – № 6 (87). – С. 24–27.
20. Ronco C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, L. Di Lullo // *Heart Fail Clin.* – 2014. – Vol. 10 (2). – P. 251-280.
21. McCullough P. A. Influence of Chronic Renal Failure on Cardiac Structure / P. A. McCullough, W. C. Roberts // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67 (10). – P. 1183–1185.
22. Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches / C. Ronco, L. Di Lullo // *Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 2 (4). – P. 151–163.
23. Go A. S. Cardiovascular Disease Consequences of CKD / A. S. Go // *Semin Nephrol.* – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 293–304.
24. Chronic Kidney Disease / A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10075). – P. 1238–1252.
25. Пархоменко А. Н. Проблема сердечной недостаточности как вызов современного общества / А. Н. Пархоменко // *Серцева недостатність.* – 2014. – № 3. – С. 6–10.
26. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease / G. Filippatos, S. D. Anker, M. Böhm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2105–2114.
27. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of rennin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study / A. Lesogor, J. N. Cohn, R. Latini [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (11). – P. 1236–1244.

28. Clark H. Worsening renal function during rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction / H. Clark, H. Krum, I. Hopper // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 41–48.

29. Коваль О. А. Статини при хронічній серцевій недостатності: сучасні погляди на раціональність, ефективність та безпеку застосування / О. А. Коваль, С. В. Романенко, А. С. Скоромна // *Серцева недостатність.* – 2013. – № 1. – С. 111–116.

30. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data / K. Damman, W. H. Tang, G. M. Felker [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 853–871.

31. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline and reduced ejection fraction in Medicare population / R. K. Cheng, M. Cox, M. L. Neely [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014 – Vol. 168 (5). – P. 721–730.

32. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // *Клинич. фармакология и терапия.* – 2014. – № 23 (3). – С. 4–27.

33. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserve cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial / S. J. Shah, J. F. Heitner, N. K. Sweitzer [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 184–192.

34. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B. M. Massie, P. E. Carson, J. J. McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (23). – P. 2456–2467.

35. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of CHART 2 study / M. Miura, N. Shiba, K. Nochioka [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14 (4). – P. 367–376.

36. Факторы ухудшения функционального состояния почек у больных с артериальной гипертензией / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко [и др.] // Семейная медицина. – 2016. – № 2 (64). – С. 128–131.
37. Визир В. А. Кардиоренальный синдром / В. А. Визир, А. Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2 (16). – С. 100–109.
38. Weinberger M. H. Salt sensitivity of blood pressure in humans / M. H. Weinberger // Hypertension. – 1996. – Vol. 27 (3, pt. 2). – P. 481–490.
39. Березин А. Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией / А. Е. Березин // Серцева недостатність. – 2015. – № 2. – С. 16–27.
40. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / D. J. van Veldhuisen, G. C. Linssen, T. Jaarsma [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (14). – P. 1498–1506.
41. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure / G. Guder, J. Bauersachs, S. Frantz [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115 (13). – P. 1754–1761.
42. Serum aldosterone and its relation to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction / F. Edelmann, A. Tomaschitz, R. Wachter [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 203–212.
43. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure / D. W. Kitzman, W. C. Little, P. H. Brubaker [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288 (17). – P. 2144–2150.
44. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARMpreserved trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 363 (9386). – P. 777–781.

45. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J. G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (19). – P. 2338–2345.
46. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population based study / M. W. Vogel, J. P. Slusser, D. O. Hodge [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 (2). – P. 144–151.
47. High muscle sympathetic nerve activity is associated with left ventricular dysfunction in treated hypertensive patients / S. B. de Souza, J. A. Rocha, M. A. Cuoco [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26 (7). – P. 912–917.
48. Guglin M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestive but not low output / M. Guglin, A. Rivero, F. Matar // *Clin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 34 (2). – P. 113–116.
49. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance / G. Poetzl, M. Ess, A. Von der Heide [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 24 (2). – P. 177–182.
50. Proximal tubule morphology in rats with renal congestion: a study involving the vivo cryotechnique / S. Hemmi, N. Matsumoto, T. Jike [et al.] // *Med. Mol. Morphol.* – 2015. – Vol. 48 (2). – P. 92–103.
51. Кузьмин О. Б. Хроническая болезнь почек: механизмы развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза / О. Б. Кузьмин // *Нефрология.* – 2015. – № 19 (4). – С. 9–16.
52. Deterioration of renal function by chronic heart failure is associated with congestion and oxidative stress in tubulointerstitium / M. Tanaka, H. Yoshida, M. Furuhashi [et al.] // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50 (23). – P. 2877–2887.

53. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study / A. Ahmed, M. W. Rich, P. W. Sander [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99 (3). – P. 393–398.
54. Clinical characteristic and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction / J. Casado, M. Montero, F. Forniga [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 24 (7). – P. 677–683.
55. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the cardiovascular research network PRESERVE study / D. H. Smith, M. L. Thorp, J. H. Gurwitz [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 333–342.
56. Cardio-renal syndromes: report from consensus conference of acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (6). – P. 703–711.
57. Арутюнов Г. П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // *Клинич. нефрология.* – 2011. – № 1. – С. 52–57.
58. Kriz W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases- insights from animal models / W. Kriz, M. Le Hir // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67 (2). – P. 404–419.
59. Кутырина И. М. Возможности лечения почечной артериальной гипертензии. Качество жизни / И. М. Кутырина, М. Ю. Швецов // *Медицина.* – 2006. – № 4 (15). – С. 78–89.
60. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment / G. M. Chertow, S. H. Soroko, E. P. Paganini [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1120–1126.
61. Scheen A. J. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease / A. J. Scheen // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2013. – Vol. 9 (5). – P. 529–550.

62. Томилина Н. А. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2003. – № 1. – С. 15–24.
63. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death / S. Beddhu, K. Allen-Brady, A. Cheung [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1776–1783.
64. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction / C. R. Sorensen, B. Brendorp, C. Rask-Madsen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 948–952.
65. Кузьмин О. Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом / О. Б. Кузьмин // *Нефрология.* – 2011. – № 15 (2). – С. 20–29.
66. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension / I. H. Klein, G. Ligtenberg, P. L. Oey [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2427–2433.
67. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study / M. P. Tokmakova, H. Skali, S. Kenchaiah [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3667–3673.
68. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry / S. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 768–777.
69. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

70. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on hemodialysis of patients without overt cardiovascular disease / J. J. G. De Lima, M. L. C. Vieira, H. Abensur, M. Krieger // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 793–797.

71. Levy D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1561–1566.

72. Pravalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying the opportunities for intervention / A. Levin, J. Singer, C. R. Thompson [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27. – P. 347–354.

73. Parfrey P. S. The clinic epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure / P. S. Parfrey, R. N. Foley // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1997. – Vol. 10. – P. 1–18.

74. Schluter K. D. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes / K. D. Schluter, H. M. Piper // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 1739–1746.

75. Фуштей І. М. Особливості ремоделювання серця у хворих на ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою та персистуючою формою фібриляції передсердь / І. М. Фуштей, Є. В. Сідь, О. В. Соловійов // *Світ медицини та біології.* – 2014. – № 4 (47). – С. 69–73.

76. Symmetric and asymmetric left ventricular hypertrophy in patients with end - stage renal failure on long-term hemodialysis / E. Straumann, O. Bartel, B. Meyer [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 21 (9). – P. 672–678.

77. Left ventricular hypertrophy in early failure / R. C. Thuraisingham, B. Tucker, G. W. Lipkin [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – Vol. 7. – P. 859–860.

78. London G. M. Left ventricular dysfunction in end - stage renal disease: Echocardiographic insights / G. M. London, F. Fabiani // *Cardiac*

dysfunction in chronic uremia / eds. : P. S. Parfrey, J. D. Harnett. – Boston : Kluwer, 1992. – P. 117–138.

79. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia / T. B. Drüeke, F. Locatelli, N. Clyne [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2071–2084.

80. Особенности суточного профиля артериального давления у больных с хроническим кардиоренальным синдромом / В. А. Серов, А. М. Шутов, Д. В. Серова [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2014. – № 20 (6). – С. 538–545.

81. Дроздова І. В. Особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідну з артеріальною гіпертензією / І. В. Дроздова // *Запорозж. мед. журн.* – 2017. – № 3 (102). – С. 257–260.

82. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359 (9311). – P. 995–1003.

83. Routledge F. S. Canadian Hypertension Society. Nighttime blood pressure patterns and target organ damage: a review / F. S. Routledge, J. A. McFetridge-Durdle, C. R. Dean // *Can. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 23 (2). – P. 132–138.

84. Hermida R. C. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension / R. C. Hermida, D. E. Ayala // *Portaluppi F. Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – Vol. 59 (9-10). – P. 904–922.

85. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected communitydwelling normotensives / S. Hoshide, K. Kario, Y. Hoshide [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16 (6). – P. 434–443.

86. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate / M. B. Davidson, J. K. Hix, D. G. Vidt [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 846–852.
87. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson, K. Björklund-Bodegård, L. Lind [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295 (24). – P. 2859–2866.
88. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure / J. Shin, S. Kline, M. Moore [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13 (8). – P. 656–662.
89. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. de la Sierra, J. Redon, J. R. Banegas [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53 (3). – P. 466–472.
90. Prisant L. M. Blunted nocturnal decline in blood pressure / L. M. Prisant // *J. Clin. Hypertens.* – Greenwich, 2004. – Vol. 6 (10). – P. 594–597.
91. Causes and mechanisms of nondipping hypertension / M. Kanbay, F. Turgut, M. E. Uyar [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2008. – Vol. 30 (7). – P. 585–597.
92. Ambulatory blood pressure monitoring of patients with heart failure. A new prognosis marker / M. F. Canesin, D. Giorgi, M. T. de Oliveira Jr. [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2002. – Vol. 78 (1). – P. 83–89.
93. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night / M. Fukuda, M. Mizuno, T. Yamanaka [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52 (6). – P. 1155–1160.
94. Diagnosis of the working group on heart failure of the European society of cardiology. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative // *Eur. J. Heart Fail.* – 1999. – Vol. 1 (2). – P. 139–144.

95. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives / T. Neumann, J. Biermann, R. Erbel [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106 (16). – P. 269–275.

96. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study / C. J. Taylor, A. K. Roalfe, R. Iles [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 176–184.

97. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study / M. R. Cowie, K. F. Fox, D. A. Wood [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23 (11). – P. 877–885.

98. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure / F. A. McAlister, K. K. Teo, M. Taher [et al.] // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 138 (1, pt. 1). – P.87–94.

99. Hogg K. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis / K. Hogg, K. Swedberg, J. McMurray // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (3). – P. 317–327.

100. Peach M. J. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action / M. J. Peach // *Physiol. Rev.* – 1977. – Vol. 57 (2). – P. 313–370.

101. Do laboratories follow heart failure recommendations and guidelines and did we improve? The CARdiac MARker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) / A. Hammerer-Lercher, P. Collinson, M. P. van Dieijen-Visser [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 51 (6). – P. 1301–1306.

102. National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / W. H. Tang, G. S. Francis, D. A. Morrow [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41 (4-5). – P. 210–221.

103. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction / J. Grewal, R. McKelvie, E. Lonn [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 252–259.

104. B-type natriuretic peptide as a biochemical marker of left ventricular diastolic function: assessment in asymptomatic patients 1 year after valve replacement for aortic stenosis / V. Mannacio, A. Antignano, V. De Amicis [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 371–377.

105. Utility of B-type natriuretic peptide measurement in outpatients with heart failure with preserved ejection fraction / A. J. Jorge, M. D. Freire, M. L. Ribeiro [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2013. – Vol. 32 (9). – P. 647–652.

106. Diagnosis of heart failure with preserved or reduced ejection fraction in a one-stop clinic / R. Andrea, C. Falces, L. Sanchis [et al.] // *Aten Primaria.* – 2013. – Vol. 45 (4). – P. 184–192.

107. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / S. de Denuis, J. Lavoie, A. Ducharme [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 28 (1). – P. 62–68.

108. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with inhospital outcomes: findings from the get with the Guideline- Heart Failure Registry / E. M. Hsich, M. V. Grau-Sepulveda, A. F. Hernandez [et al.] // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166 (6). – P. 1063–1071.

109. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study / J. M. Mason, H. C. Hancock, H. Close [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. e53560.

110. Van Kimmenade R. R. J. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-Btype natriuretic peptide concentrations / R. R. J. Van Kimmenade, Y. M. Pinto, J. L. Januzzi // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (3A). – P. 39–42.

111. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi, P. T. Ellinor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (6). – P. 1217–1224.

112. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D. J. Lok, P. van der Meer, P. W. de la Porte [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99 (5). – P. 323–328.

113. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. De Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43 (1). – P. 60–68.

114. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure / D. M. Gopal, M. Kommineni, N. Ayalon [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1 (5). – P. e000760.

115. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1538–1549.

116. Rehman S. U. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S. U. Rehman, T. Mueller, J. L. Januzzi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1458–1465.

117. Kaye D. M. Determinants and implications of elevated soluble ST2 levels in heart failure / D. M. Kaye, J. A. Mariani, V. van Empel // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176. – P. 1242–1243.

118. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2. – P. 260–268.

119. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4. – P. 180–187.

120. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi, W. F. Peacock, A. S. Maisel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 607–613.

121. Soluble ST2, highsensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure / D. A. Pascual-Figal, S. Manzano-Fernandez, M. Boronat [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 718–725.

122. Bellomo R. Acute renal failure: Time for consensus / R. Bellomo, J. Kellum, C. Ronco // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 1685–1688.

123. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury / P. Devarajan // *Expert Opin Med. Diag.* – 2008. – Vol. 2 (4). – P. 387–398.

124. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure / D. J. van Veldhuisen, L. M. Ruilope, A. S. Maisel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 37 (33). – P. 2577–2585.

125. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A. H. Johnsen, H. Sengelov [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 10425–10432.

126. Cowland J. B. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans / J. B. Cowland, N. Borregaard // *Genomics.* – 1997. – Vol. 45. – P. 17–23.

127. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin / K. M. Schmidt-Ott, K. Mori, J. Y. Li. [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 407–413.

128. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL / L. Yan,

N. Borregaard, L. Kjeldsen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 37258–37265.

129. Hraba-Renevey S. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism / S. Hraba-Renevey, H. Türler, M. Kress // *Oncogene.* – 1989. – Vol. 4. – P. 601–608.

130. Co-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 in the post ischemic rat kidney / T. Matthaeus; E. Schulze-Lohoff, T. Ichimura [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 787A.

131. Identification of putative gene based markers of renal toxicity / R. P. Amin, A. E. Vickers, F. Sistare [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2004. – Vol. 112. – P. 465–479.

132. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2534–2543.

133. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra, K. Mori, Q. Ma [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 307–315.

134. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin / J. Mishra, K. Mori, Q. Ma [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 3073–3082.

135. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury / K. Mori, H. T. Lee, D. J. Rapoport [et al.] // *Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 610–621.

136. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K. M. Schmidt-Ott, K. Mori, A. Kalandadze [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15. – P. 442–449.

137. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 β but not by TNF- α / J. B. Cowland, O. E. Sorensen, M. Schested [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 9366–9366.

138. Simulated ischemia induced renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor- κ B dependent mechanism / K. K. Meldrum, K. Hilw, D. R. Meldrum [et al.] // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 248–252.

139. Epidermal growth factor activates nuclear factor- κ B in human proximal tubule cells / U. Haussler, G. von Wichert, R. M. Schmid [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 280. – P. F808–F815.

140. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease / K. M. Choi, J. S. Lee, E. J. Kim [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158 (2). – P. 203–207.

141. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure / D. Bolignano, G. Basile, P. Parisi [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2009. – Vol. 12 (1). – P. 7–14.

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

143. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure / K. Damman, D. J. van Veldhuisen, G. Navis [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10 (10). – P. 997–1000.

144. Lassus J. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk / J. Lassus, V. P. Harjola // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17 (2). – P. 251–261.

145. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome / J. P. Lassus, M. S. Nieminen, K. Peuhkurinen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2791–2798.

146. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events / M. Dupont, Y. Wu, S. L. Hasen [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 602–609.

147. Newby A. C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture / A. C. Newby // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85 (1). – P. 1–31.
148. Spinale F. G. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart / F. G. Spinale // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90 (5). – P. 520–530.
149. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92 (8). – P. 827–839.
150. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (20). – P. 2148–2159.
151. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology / G. Opdenakker, P. E. Van den Steen, B. Dubois [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 69 (6). – P. 851–859.
152. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community / R. S. Velagaleti, P. Gona, M. G. Larson [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 (17). – P. 1700–1706.
153. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / A. S. Maisel, P. Krishnaswamy, R. M. Nowak [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 18. – Vol. 347 (3). – P. 161–167.
154. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction / M. Fertin, E. Dubois, A. Belliard [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110 (2). – P. 277–283.
155. Lang C. C. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure / C. C. Lang, D. M. Mancini // *Heart.* – 2007. – Vol. 93 (6). – P. 665–671.
156. Halade G. V. Matrix metalloproteinase (MMP) - 9: A proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation / G. V. Halade, Y. F. Jin, M. L. Lindsey // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 139 (1). – P. 32–40.

157. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (12). – P. 1579–1585.

158. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study / J. Sundstrom, J. C. Evans, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (23). – P. 2850–2856.

159. Matrix metalloproteinase circulating levels, genetic polymorphisms, and susceptibility to acute myocardial infarction among patients with coronary artery disease / M. A. Hlatky, E. Ashley, T. Quertermous [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154 (6). – P. 1043–1051.

160. Systemic inflammation in heart failure - the whys and wherefores / A. Yndestad, J. K. Damas, E. Oie [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2006. – Vol. 11. – P. 83–92.

161. Mann D. L. Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future / D. L. Mann // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91. – P. 988–998.

162. Identification of the primary growth response gene, ST2/T1, as a gene whose expression is differentially regulated by different protein kinase C isozymes / A. Kieser, J. Goodnight, W. Kolch [et al.] // *FEBS Lett.* – 1995. – Vol. 372. – P. 189–193

163. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. O. Weinberg, M. Shimpo, G. W. De Keulenaer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2961–2966.

164. Head-to-head comparison of two myocardial fibrosis biomarkers for longterm heart failure risk stratification: ST2 vs. Galectin-3 / A. Bayes-Genis, M. de Antonio, J. Vila [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63 (2). – P. 158–166.

165. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI consensus conference / A. Daveport, S. D. Anker, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2077–2120.

166. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference / P. A. McCullough, M. Haapio, S. Mankad [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1777–1784.

167. Клініко-фармакодинамічні ефекти внутрішньовенної діуретичної терапії торасемідом та фуросемідом у пацієнтів з декомпенсованою ХСН / Л. Г. Воронков, Г. Є. Дудник, А. В. Ляшенко [та ін.] // *Серцева недостатність.* – 2015. – № 1. – С. 25–27.

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

169. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325 (5). – P. 293–302.

170. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment Trial / C. B. Bowling, P. W. Sanders, R. M. Allman [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 151–156.

171. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study / M. Edner, L. Benson, U. Dahlström [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (34). – P. 2318–2326.

172. Bakris G. Are there effects of renin-angiotensin system antagonists beyond blood pressure control? / G. Bakris // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 21A–29A.

173. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease / M. Z. Molnar, K. Kalantar-Zadeh, E. H. Lott [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 650–658.

174. Burnett J. C. Alterations in the Kidney in Heart Failure: The Cardiorenal Axis in the Regulation of Sodium Homeostasis / J. C. Burnett, L. C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter // *Heart Failure* / eds. D. L. Mann. – Philadelphia : Saunders, 2004. – P. 279–289.

175. Shlipak M. G. The clinical challenge of cardiorenal syndrome / M. G. Shlipak, B. M. Massie // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (12). – P. 1514–1517.

176. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile / L. M. Ruilope, D. J. van Veldhuisen, E. Ritz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38 (7). – P. 1782–1787.

177. Delles C. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment / C. Delles, R. E. Schmieder // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38 (1). – P. 99–107.

178. Maxwell A. P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure / A. P. Maxwell, H. Y. Ong, D. P. Nicholls // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4 (2). – P. 125–130.

179. Heywood J. T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options / J. T. Heywood // *Heart Fail Rev.* – 2004. – Vol. 9 (3). – P. 195–201.

180. Effects of applying a standardised management algorithm for moderate to severe renal dysfunction in patients with chronic stable heart failure / R. de Silva, N. P. Nikitin, K. K. Witte [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 415–423.

181. Shlipak M. G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency / M. G. Shlipak // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138 (11). – P. 917–924.

182. Bakris G. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? / G. L. Bakris, M. R. Weir // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160 (5). – P. 685–693.

183. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality / M. Kittleson, S. Hurwitz, M. R. Shah [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41 (11). – P. 2029–2035.

184. The influence of renal function on clinical outcome and response to β -blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF) / J. K. Ghali, J. Wikstrand, D. J. van Veldhuisen [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2009. – Vol. 15. – P. 310–318.

185. Tamirisa K. P. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure / K. P. Tamirisa, K. D. Aaronson, T. M. Koelling // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 971–978.

186. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J. J. McMurray, H. Krum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 11–21.

187. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) / O. Vardeny, D. H. Wu, A. Desai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 2082–2089.

188. Bertocchio J. P. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease / J. P. Bertocchio, D. G. Warnock, F. Jaisser // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 1051–1060.

189. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease / P. Bramlage, S. Swift, M. Thoenes [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 18 (1). – P. 28–37.

190. Eshaghian S. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure / S. Eshaghian, T. B. Horwich, G. C. Fonarow // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1759–1764.

191. Guglin M. Congestion is the driving force behind heart failure / M. Guglin // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2012. – Vol. 9. – P. 219–227.

192. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure / J. M. Testani, T. P. Cappola, C. M. Brensinger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 375–382.

193. Angiotensinneprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.

194. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease / P. Judge, R. Haynes, M. J. Landray // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30 (5). – P. 738–743.

195. LCZ696: a new paradigm for the treatment of heart failure? / J. Minguet, G. Sutton, C. Ferrero [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16. – P. 435–446.

196. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes / M. Senni, W. J. Paulus, A. Gavazzi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2797–2811.

197. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and outcomes in heart failure and preserved ejection fraction / M. Mujib, K. Patel, G. C. Fonarow [et al.] // *Am. J. Med.* – 2013. – Vol. 126 (5). – P. 401–410.

198. Lund L. H. Association between use renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction / L. H. Lund, L. Benson, U. Dahlstrom // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308 (20). – P. 2108–2117.

199. Renin-angiotensin inhibition in diastolic heart failure and chronic kidney disease / A. Ahmed, M. W. Rich, M. Zile [et al.] // *Am. J. Med.* – 2013. – Vol. 126 (2). – P. 150–161.

200. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial / F. Edelmann, R. Wachter, A. G. Schmidt [et al.] // *JAMA.* – 2013 – Vol. 309 (8). – P. 781–791.

201. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M. A. Pfeffer, S. F. Assmann [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370 (15). – P. 1383–1392.

202. The effect of statin therapy on heart failure events: A collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials / D. Preiss, R. T. Campbell, H. M. Murray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (24). – P. 1536–1546.

203. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] for the CORONA Group // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2248–2261.

204. Inhibitory effect of statins on renal epithelial to mesenchymal transition / S. Patel, R. Mason, J. Suzuki [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 381–387.

205. Rosuvastatin treatment prevents progressive kidney inflammation and fibrosis in stroke-prone rats / A. Gianella, E. Nobili, M. Abbate [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170. – P. 1165–1177.

206. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» : наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html.

207. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // *Серцева недостатність.* – 2012. – № 3. – С. 60–96.

208. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11 (1). – С. 3–62.

209. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.

210. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 233–270.

211. Categorization of abnormal left ventricular function: comparison between radionuclide angiographic and echocardiographic technique in postinfarction patients / A. Breekland, P. K. Blanksma, R. A. M. Kengen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 108–111.

212. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiography.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.

213. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

214. Fletcher G. F. AHA Scientific Statement. Exercise standard for testing and training / G. F. Fletcher, G. J. Balady, A. Ezra // *Circulation.* – 2001. – Vol. 4. – P. 1694–1740.

215. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

216. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

217. Лашкул Д. А. Поширеність та кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 26–29.

218. Лашкул Д. А. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з надлишковою масою тіла / Д. А. Лашкул // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2012. – № 2 (9), додаток. – С. 106–107.

219. Лашкул Д. А. Клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу в залежності від функціонального стану нирок / Д. А. Лашкул // Хист. – 2013. – Вип. 15 : матеріали X міжнар. медико-фармац. конф. студентів і молодих вчених. – С. 161.

220. Лашкул Д. А. Гендерні та вікові аспекти епідеміології ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 18-20 вер. 2013 р.). – С. 252.

221. Lashkul D. Risk factors for renal function decline in patients with ischemic chronic heart failure / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2016. – Vol. 23 (suppl. 1). – P. 51.

222. Лашкул Д. А. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, асоційовану з нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 18–21.

223. Лашкул Д. А. Вікові особливості ремоделювання міокарда у чоловіків з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Патологія. – 2014. – № 1 (30). – С. 12–15.

224. Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між ступенем важкості мітральної регургітації та функціональним станом нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 5 (92). – С. 4–8.

225. Лашкул Д. А. Ремоделювання позаклітинного матриксу та лівого передсердя у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2016. – № 1 (94). – С. 8–13.

226. Лашкул Д. А. Состояние коронарного русла и структурно-функциональные особенности левого желудочка у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Д. А. Лашкул, Я. В. Земляной // Патологія. – 2009. – № 2. – С. 91–92.

227. Сиволап В. Д. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 5 (86). – С. 13–17.

228. Сыволап В. Д. Особенности ремоделирования сердца у больных с разными клиническими формами неклапанной фибрилляции предсердий / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул, В. В. Марченко // ScienceRise. – 2016. – № 4/3 (21). – С. 32–38.

229. Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов [и др.] // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 3 (84). – С. 9–12.

230. Лашкул Д. А. Взаємозв'язок між параметрами добового профілю артеріального тиску та діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою систолічною функцією та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул //

Матеріали XVI Міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. – С. 20.

231. Лашкул Д. А. Взаимосвязь показателей диастолической функции левого желудочка и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и почечной дисфункцией / Д. А. Лашкул // Сб. тезисов науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы медицинской науки». – Ярославль, 2012. – С. 233.

232. Лашкул Д. А. Взаємозв'язок між діастолічною функцією і параметрами добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та ожиріння / Д. А. Лашкул // Тези доп. 83-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю "Інновації в медицині", м. Івано-Франківськ, 27-28 бер. 2014 р. – Івано-Франківськ, 2014. – С. 36.

233. Лашкул Д. А. Корреляционные взаимосвязи между суточным профилем артериального давления и ремоделированием левого предсердия у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и ожирением / Д. А. Лашкул // Молодежь и медицинская наука в XX веке : сб. тр. XV науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, 16-18 апр. 2014 г. – Киров : Кировская гос. мед. академия, 2014. – С. 218–219.

234. Lashkul D. Left atrial remodeling in patients with ischemic congestive heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction / D. Lashkul // Eur. J. Heart Fail. Suppl. – 2014 – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 28.

235. Лашкул Д. А. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул, А. М. Манукян // Зб. тез доп. II Регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми

та перспективи розвитку мед., фармац. та природничих наук - 2013. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2013. – С. 79.

236. Сиволап В. Д. Діастолічна функція у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на тлі ниркової дисфункції / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Матеріали V Нац. конгресу «Людина та ліки - Україна» : наук. програма, тези доп. (м. Київ, 20-22 бер. 2012 р.). – К., 2012. – С. 76–77.

237. Сиволап В. Д. Особливості ремоделювання лівого передсердя у хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду та нирковою дисфункцією / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України. – С. 156.

238. Сиволап В. Д. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запоріж. мед. журн. – 2014. – № 4 (85). – С. 4–7.

239. Сиволап В. Д. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з ожирінням / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Тези доп. VII Нац. мед. конгресу «Людина та Ліки-Україна». Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю. – К., 2014. – С. 45–46.

240. Lashkul D. Circadian blood pressure profile in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (suppl. 1). – P. 75.

241. Galectin-3: A Link between Myocardial and Arterial Stiffening in Patients with Acute Decompensated Heart Failure? / R. Lala, D. Darabantiu, L. Pilat [et al.] // Arquivos Brasileiros De Cardiologia. – 2016. – Vol. 106 (2). – P. 121–129.

242. Villacorta H. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure / H. Villacorta, A. Maisel // *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. – 2016. – Vol. 106 (2). – P. 145–152.

243. Struthers A. Aldosterone in heart failure: Pathophysiology and treatment / A. Struthers // *Cur. Heart Failure Rep*. – 2004. – Vol. 1 (4). – P. 171–175.

244. Лашкул Д. А. Маркери фіброзу, ниркова функція у хворих на хронічну серцеву недостатність на етапі пізнього післяінфарктного ремоделювання / Д. А. Лашкул // *Запорж. мед. журн.* – 2015. – № 4 (91). – С. 31–34.

245. Лашкул Д. А. Біомаркери ниркової функції та кардіального фіброзу при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу, що асоційована з мітральною регургітацією / Д. А. Лашкул // *Сучасні мед. технології*. – 2015. – № 4 (27). – С. 24–29.

246. Лашкул Д. А. Плазменные маркеры деградации экстрацеллюлярного матрикса при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и фибрилляции предсердий / Д. А. Лашкул // *Медиаль. Материалы I Всерос. XII научн. сессии молодых ученых и студентов с междунар. участием*. – 2013. – №1 (6). – С. 48.

247. Lashkul D. Relationship of galectin-3 to renal function in patients with ischemic heart failure / D. Lashkul // *Сучасні мед. технології*. – 2014. – № 1 (2). – С. 49–54.

248. Сиволап В. Д. Рівень галектину-3 та ST2 при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу в залежності від функціонального стану нирок / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // *Запорж. мед. журн.* – 2014. – № 6 (87). – С. 32–36.

249. Сиволап В. Д. Ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночку / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // *Запорж. мед. журн.* – 2015. – № 2 (89). – С. 10–14.

250. Сиволап В. Д. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 3 (107). – С. 77–79.

251. Сиволап В. Д. Маркери фіброзу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу і ниркову дисфункцію / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 24–28.

252. Пат. 105621 Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № и 2015 09857 ; заявл. 12.10.15 ; опубл. 25.03.16, Бюл. № 6.

253. Лашкул Д. А. Цистатин С, маркери колагенового обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та фібриляцією передсердь / Д. А. Лашкул // Укр. науково-мед. молодіжний журн. – 2013. – Спец. вип. № 2. – С. 96.

254. Лашкул Д. А. Нейтрофільний желатиназо–асоційований ліпокалін та цистатин С у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток 1. – С. 172.

255. Lashkul D. Cystatin C, serum markers of collagen turnovers in ischemic heart failure patients with atrial fibrillation / D. Lashkul // Eur. J. Heart Fail. Suppl. – 2013. – Vol. 12. – S. 124–125.

256. Сыволап В. Д. Почечная дисфункция ассоциируется с увеличением активности маркеров коллагенового обмена у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов «Кардиология: от науки - к практике» (25-27 сент. 2013 г., г. Санкт-Петербург). – СПб., 2013. – С. 517–518.

257. Сыволап В. Д. Биомаркер кардиоваскулярного стресса и почечная функция у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // Сб. тез. докл. V Междунар. конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с IX Междунар. симп. по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, симп. «Актуальные вопросы эндокринологии», XXI ежегодной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии», 23-25 мая 2014 г. – Тюмень, 2014. – С. 201.

258. Сыволап В. Д. Взаємозв'язок рівня галектину-3 та морфофункціональних показників серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // Аритмологія. – 2014. – № 2 (10). – С. 56.

259. Сыволап В. Д. Новые маркеры фиброза в оценке ремоделирования левого предсердия при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и фибрилляции предсердий / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 5 (109), прил. 1. – С. 115.

260. Сыволап В. Д. Растворимый ST2 и почечная функция у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (24-26 сент. 2014 г., г. Казань). – Казань, 2014. – С. 450.

261. Lashkul D. The relationship between biomarkers of cardiovascular stress, left ventricular remodeling and renal function in patients with ischemic chronic heart failure with preserved ejection fraction / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Eur. J. Heart Fail. – 2015. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. 116.

262. Lashkul D. Biomarkers of cardiovascular stress in assessment the left atrial remodeling in patients with ischemic chronic heart failure with atrial fibrillation / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Europace. – 2015. – Vol. 17 (suppl. 3). – P. iii253.

263. Syvolap V. D. Biomarkers of cardiovascular stress and renal function in ischemic heart failure / V. D. Syvolap, D. Lashkul // *Eur. J. Heart Fail. Suppl.* – 2014. – Vol. 16 (suppl. 2). – P. 148.

264. Syvolap V. D. Soluble ST2 and renal function in ischemic heart failure with atrial fibrillation / V. D. Syvolap, D. Lashkul // *Аритмологія.* – 2015. – № 2 (14). – С. 72.

265. Relation Between Abnormalities in Circadian Blood Pressure Rhythm and Target Organ Damage in Normotensives / A. Soyulu, M. Yazici, M. Duzenli [et al.] // *Circulat. J.* – 2009. – Vol. 73 (5). – P. 899–904.

266. Лашкул Д. А. Предиктори розвитку несприятливих подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // *Запорж. мед. журн.* – 2016. – № 3 (96). – С. 4–9.

267. Сиволап В. Д. Фактори ризику формування ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // *Запорж. мед. журн.* – 2015. – № 1 (88). – С. 25–30.

268. Сыволап В. Д. Независимые предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // *Мед. новости.* – 2016. – № 10. – С. 94–98

269. Лашкул Д. А. Прогностичне значення біологічних маркерів ниркової функції у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // *Укр. кардіол. журн.* – 2016. – Додаток 3. – С. 196.

270. Wang A. Y. Treatment of heart failure in long-term dialysis patients: a reappraisal / A. Y. Wang, J. E. Sanderson // *Am. J. Kid. Dis.* – 2011. – Vol. 57 (5). – P. 760–772.

271. Segall L. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review / L. Segall, I. Nistor, A. Covic // *Biomed. Res. International.* – 2014. – P. 1–21.

272. Лашкул Д. А. Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2016. – № 4 (97). – С. 34–39.

273. Лашкул Д. А. Вплив на віддалений прогноз додавання триметазидину до стандартної фармакотерапії хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Сучасні мед. технології. – 2016. – № 2. – С. 106–111.

274. Лашкул Д. А. Влияние фармакотерапии на долгосрочный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2016. – № 5 (98). – С. 20–24.

275. Сиволап В. Д. Вплив статинів на довготривалий прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та ниркову дисфункцію / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Збірник тез. II міжнар. наук.-практ. конф. «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвяч. пам'яті акад. НАМН України Є.М. Нейка), 6-7 жовт. 2016 р., м. Івано-Франківськ-Яремче. – Івано-Франківськ ; Яремче, 2016. – С. 210–211.

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

277. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.

278. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H. L. Hillege, D. Nitsch, M. A. Pfeffer [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 671–678.

279. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients / I. Löfman, K. Szummer, I. Hagerman [et al.] // *Open Heart*. – 2016. – Vol. 3. – P. e000324.

280. Шалімова А. С. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі хронічної хвороби нирок / А. С. Шалімова, М. М. Кочуєва // *Укр. терапевт. журн.* – 2010. – № 3. – С. 42–47.

281. Grabysa R. Echocardiographic markers of left ventricular dysfunction among men with uncontrolled hypertension and stage 3 chronic kidney disease / R. Grabysa, Z. Wańkowicz // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 838–845.

282. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure / C. E. Raphael, Z. I. Whinnett, J. E. Davies [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95 (1). – P. 56–62.

283. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors / G. Güder, S. Frantz, J. Bauersachs [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2 (6). – P. 563–571.

284. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure / M. Gheorghiade, W. T. Abraham, N. M. Albert [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296 (18). – P. 2217–2226.

285. Patients with Cardiorenal Syndrome Revealed Increased Neurohormonal Activity, Tubular and Myocardial Damage Compared to Heart Failure Patients with Preserved Renal Function / A. Palazzuoli, G. Ruocco, M. Pellegrini [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2014. – Vol. 4 (3-4). – P. 257–268.

286. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies / M. Haase, P. Devarajan, A. Haase-Fielitz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1752–1761.

287. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure / W. H. Tang, F. Van Lente, K. Shrestha [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14. – P. 394–399.

288. Рівень цистатину С та NT-pro-BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка / В. В. Сиволап, Н. В. Туманська, А. О. Попович [та ін.] // *Патологія.* – 2012. – № 3 (26). – С. 68–70.

289. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP / A. Luchner, C. Hengstenberg, H. Lowel [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – P. 118–123.

290. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review / J. Cheng, K. Akkerhuis, L. Battes [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15 (12). – P. 1350–1362.

291. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Goktekin, O. Sonmez, F. U. Ertem [et al.] // *Med. Sci. Monitor.* – 2014. – Vol. 20. – P. 463–470.

292. Takeishi Y. Biomarkers in Heart Failure / Y. Takeishi // *Int. Heart J.* – 2014. – Vol. 55. – P. 474–481

293. Demographical and clinicopathological characteristics in heart failure and outcome predictors: a prospective, observational study / C. G. Sajeev, S. R. Nair, B. George [et al.] // *ESC Heart Failure.* – 2017. – Vol. 4. – P. 16–22.

294. Радченко О. М. Прогностичне значення деяких клінічних та лабораторно-інструментальних параметрів для виживання пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю / О. М. Радченко, М. О. Кондратюк // *Acta Med. Leopoliensia.* – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 21–28.

295. Association Between Use of Statins and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Prospective Propensity Score Matched Cohort Study of 21 864 Patients in the Swedish Heart Failure Registry / U. Alehagen, L. Benson, M. Edner [et al.] // *Circ. Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 252–260.

296. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / X. Zhang, C. Xiang, Y. Zhou [et al.] // *BMC Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 19.

297. Long-term Clinical Outcomes of Statin Use for Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of 15 Prospective Studies / J. Wang, G. Wu, Z. Wang [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2014. – Vol. 23. – P. 105–111.

298. Chrusciel P. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease // P. Chrusciel, J. Rysz, M. Banach // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74. – P. 971–980.

299. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor in patients with heart failure / G. Fragasso, A. Palloshi, P. Puccetti [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 992–998.

300. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an International Multicentre Retrospective Cohort study / G. Fragasso, G. Rosano, S. H. Baek [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 163. – P. 320–325.

301. McCarthy C. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent / C. McCarthy, K. Mullins, D. Kerins // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 2 (4). – P. 266–272.

302. Impact of Nitrate Use on Survival in Acute Heart Failure: A Propensity Matched Analysis / E. C. Ho, J. D. Parker, P. C. Austin [et al.] // *J. Am. Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – P. e002531.

303. Cohn J. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure / J. Cohn // *Eur. Heart J.* – 1988. – Vol. 9 (suppl. A). – P. 171–173.

304. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group / P. Carson, S. Ziesche, G. Johnson [et al.] // *J. Card. Fail.* – 1999. – Vol. 5. – P. 178–187.

305. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function / K. Damman, M. J. Ng Kam Chuen, R. J. MacFadyen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 2233–2241.

306. Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? / B. Bikdeli, K. M. Strait, K. Dharmarajan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 1549–1550.

307. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1309–1321.

308. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease / S. D. Navaneethan, S. U. Nigwekar, A. R. Sehgal [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol. 3. – CD007004.

309. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review / A. S. Bomback, A. V. Kshirsagar, M. A. Amamoo [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51 – P. 199–211.

310. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients / Y. Matsumoto, Y. Mori, S. Kageyama [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 528–536.

311. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease / L. M. Einhorn, M. Zhan, V. D. Hsu [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 1156–1162.

312. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) / P. Rossignol, D. Dobre, J. J. McMurray [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7. – P. 51–58.

313. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336 (8). – P. 525–533.

314. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial / M. G. Shlipak, G. L. Smith, S. S. Rathore [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (8). – P. 2195–2203.

315. Chan K. E. Digoxin associates with mortality in ESRD / K. E. Chan, J. M. Lazarus, R. M. Hakim // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21 (9). – P. 1550–1559.

316. Sagripanti A. Bleeding and Thrombosis in Chronic Uremia / A. Sagripanti, G. Barsotti // *Nephron.* – 1997. – Vol. 75 (2). – P. 125–139.

317. Cleland J. G. Aspirin for heart failure: theory - or evidence-based? / J. G. Cleland, S. Parsons // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7. – P. 237–238.

318. Tweeddale M. G. Antagonism of spironolactone-induced natriuresis by aspirin in man / M. G. Tweeddale, R. I. Ogilvie // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289. – P. 198–200.

319. Cleland J. Does aspirin detract from the benefits of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction? Probably! [Электронный ресурс] / J. Cleland // *Eur. J. Heart Fail.* – Режим доступа : 2016 <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.697>.

320. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II

(CIBIS-II) trial / D. Castagno, P. S. Jhund, J. J. McMurray [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 607–616.

321. The safety of amiodarone in patients with heart failure / C. Torp-Pedersen, M. Metra, P. Spark [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13. – P. 340–345.

322. Fox K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.

323. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Bohm [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.

324. Hawwa N. Pharmacologic management of chronic reno-cardiac syndrome / N. Hawwa, M. J. Schreiber, W. H. Tang // *Curr. Heart Fail Rep.* – 2013. – Vol. 10. – P. 54–62.

325. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / M. A. Konstam, J. D. Neaton, K. Dickstein [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 1840–1848.

326. Dickstein K. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan / K. Dickstein, J. Kjekshus // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 752–760.

327. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice / F. Zannad, W. Gattis Stough, P. Rossignol [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2782–2795.

328. Juurlink D. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) / D. Juurlink, M. Mamdani, D. Lee // *ACC Curr. J. Rev.* – 2004. – Vol. 13 (10). – P. 27.

329. Bowling C. B. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies / C. B. Bowling, B. Pitt, M. I. Ahmed // *Circ. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 253–260.

330. Goyal A. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction / A. Goyal, J. A. Spertus, K. Gosch // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 157–164.

331. Cosin J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study / J. Cosin, J. Diez // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4 (4). – P. 507–513.

332. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (7). – P. 888–895.

333. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure / B. Lopez, R. Querejeta, A. Gonzalez // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 53 (2). – P. 236–242.

334. B-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease / C. Andersson, D. Shilane, A. S. Go [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (3). – P. 247–252.

335. B-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial / S. Bangalore, D. L. Bhatt, P. G. Steg [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* – 2014 – Vol. 7 (6). – P. 872–881.

336. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials / S. Bangalore, H. Makani, M. Radford [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127 (10). – P. 939–953.

337. Betablockers in heart failure with preserved ejection fraction: a metaanalysis / C. Bavishi, S. Chatterjee, S. Ather [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2015 – Vol. 20 (2). – P. 193–201.

338. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes / K. Patel, G. C. Fonarow, O. J. Ekundayo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 173 (3). – P. 393–401.

339. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction / D. J. van Veldhuisen, A. Cohen-Solal, M. Böhm [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2150–2158.

340. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of $\geq 50\%$ CLINICAL PERSPECTIVE / U. Alehagen, L. Benson, M. Edner [et al.] // *Circulation: Heart Failure.* – 2015. – Vol. 8 (5). – P. 862–870.

341. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design / P. Carson, B. M. Massie, R. McKelvie [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11 (8). – P. 576–585.

342. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure / P. M. Mottram, B. Haluska, R. Leano [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 558–565.

343. Cheitlin M. Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From the OPTIMIZE-HF Program / M. Cheitlin // *Yearbook Of Cardiol.* – 2009. – P. 373–376.

344. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report / H. Fukuta, D. C. Sane, S. Brucks [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112 (3). – P. 357–363.

345. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA) / S. C. Inglis, J. J. McMurray, M. Böhm [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12 (7). – P. 698–705.

346. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme / K. Damman, S. D. Solomon, M. A. Pfeffer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18 (12). – P. 1508–1517.