

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЛИСЕНКО ВЛАДИСЛАВ АНДРІЙОВИЧ**

УДК 616.12-008.315-002.2-005.4-06:616.611-002.17]-085

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПОРУШЕННЯ ТУБУЛО- ІНТЕРСТИЦІО НИРОК У ХВОРИХ НА  
ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ТА  
ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ В.А. Лисенко

Науковий керівник – **Сиволап Віталій Вікторович**, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Лисенко В.А.* Порушення тубуло-інтерстицію нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та їх медикаментозна корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

До дослідження залучено 130 хворих на ХСН, II-IV ФК класу за NYHA, з яких 88 – із синусовим ритмом та 42 з фібриляцією передсердь. Хворі з синусовим ритмом представлені двома групами: 58 мали знижену ФВ лівого шлуночка, 30 – збережену. Групу порівняння склали 90 хворих на ІХС без ознак ХСН. Хворі були зіставні за віком, статтю, індексом маси та площею поверхні тіла

Відповідно до мети та задач вивчено особливості клінічного перебігу, структурно-функціональної перебудови серця за даними ехокардіографії; біологічні маркери ураження тубуло-інтерстицію (KIM-1, NAG, NGAL), порівняно програми лікування та оцінено їх ефективність щодо зменшення ризику настання кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу з ураженням тубуло-інтерстицію. Тривалість дослідження становила 3 роки. Статистична обробка здійснена за допомогою пакету програм «STATISTICA 13.0» («Statsoft», США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J.

У хворих на ХСН незалежно від фенотипу не доведено впливу більшості вивчаємих показників фільтраційної та концентраційної функції нирок, плазмової концентрації калію на ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій. Відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН незалежно від фенотипу (відповідно до уніваріантних моделей пропорційних ризиків Коксу) зростав в 1,44 рази ( $p = 0,042$ ) при вихідному

показнику E/A трансмітрального потоку понад 0,99 ум. од.; в 1,71 ( $p = 0,017$ ) рази при піковому градієнті тиску на мітральному клапані понад 1,9 мм рт. ст.; в 1,22 рази ( $p = 0,029$ ) при плазмовій концентрації натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л; та в 2,16 рази ( $p = 0,044$ ) за умов наявності легеневої гіпертензії. В той же час, відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН знижувався на 59 % (  $OR = 0,41$ ; 95 % ДІ 0,1796 - 0,9497;  $p = 0,038$ ) за умов наявності інспіраторного колапсу нижньої порожнистої вени понад 50 %.

У хворих на ХСНзнФВЛШ та зниженою ШКФ на відміну від хворих на ХСНзнФВЛШ та нормальною ШКФ виявлена істотно більша на 4 % ( $p = 0,002$ ) діастолічна товщина задньої стінки та тенденція до зниження систолічної функції ЛШ.

Хворі на ХСНзбФВЛШ із зниженою ШКФ на відміну від хворих з таким же фенотипом ХСН але із нормальною ШКФ характеризуються більшим на 2,5 % ( $p = 0,048$ ) розміром лівого передсердя, нижчою на 55 % ( $p = 0,001$ ) систолічною швидкістю руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану, та більшим на 29 % ( $p = 0,003$ ) показником ТЕІ ПШ.

Хворі на ХСН із ФП та зниженою ШКФ були старші за віком ( $p = 0,004$ ), мали меншу на 12 % ( $p = 0,037$ ) вагу тіла, на 8 % ( $p = 0,039$ ) площу поверхні тіла, більший на 5 % ( $p = 0,049$ ) індекс ММЛШ, ніж хворі на ХСН із ФП з нормальною ШКФ. Серед хворих на ХСН із ФП та зниженою ШКФ в двічі частіше, ніж серед хворих на ХСН із ФП та нормальною ШКФ, зустрічались особи з підвищеним кінцевим діастолічним тиском ( $E/e'$  понад 15 ум.од.) за рахунок зменшення питомої ваги осіб з помірним підвищенням кінцевого діастолічного тиску ЛШ ( $E/e'$  8-15 ум.од.), що свідчить про більш виражені порушення діастолічного наповнення ЛШ при зниженні ШКФ менше за 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>.

Маркери ураження тубуло-інтерстицію KIM-1 та NAG, що визначалися в сечі хворих на ХСН ішемічного генезу, не довели асоціативних зв'язків з структурно-геометричними та функціональними змінами серця. В той же час, сироватковий NGAL виявився не тільки чутливим маркером ураження тубуло-

інтерстицію нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу, а й додатково продемонстрував властивості маркеру кардіального ремоделювання у хворих даної когорти. Участь сироваткового NGAL в патологічному ремоделюванні серця у хворих на ХСН доводять кореляційні зв'язки між його вмістом та КСР ЛШ ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ), ФВ ЛШ ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,007$ ), діастолічною швидкістю руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану  $e'$  ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,02$ ).

Позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу (за регресійним аналізом пропорційних ризиків Коксу) асоціюються з низькими добовими дозами раміприлу ( $< 2,5$  мг), еплеренону/спіронолактону (12,5 мг), торасеміду ( $< 5$  мг), розувастатину ( $< 10$  мг), але з дозами аторвастатину понад 10 мг.

Порівняльний аналіз впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) на кумулятивні кінцеві точки встановив, що статистично вірогідна різниця застосування спіронолактону або еплеренону була відсутня (Log-Rank Test,  $p = 0,98235$ ). Проте призначення еплеренону в дозах понад 12,5 мг на добу на відміну від спіронолактону в дозі понад 12,5 мг асоціювалось з вірогідним збільшенням ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій на 7 % ( $p = 0,034$ ).

Відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу зростав при поєднанні таких чинників, як вік понад 66 років, вага тіла понад 82кг, індекс ТЕІ понад 0,52 ум.од., трансмітральний градієнт тиску понад 1,9 мм рт. ст., максимальна швидкість кровотоку в аорті понад 98 см/сек, незалежно від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

**Наукова новизна** одержаних результатів полягає в тому, що вперше встановлено взаємозв'язок між показниками рівнів біологічних маркерів ураження тубуло-інтерстицію нирок NGAL, NAG, KIM 1 та клінічним перебігом ХСН ішемічного генезу.

Вперше отримані нові наукові дані щодо патогенетичної ролі біомаркерів ураження тубуло-інтерстицію нирок (NGAL, NAG, KIM-1) в структурно-функціональній перебудові серця та їх впливу на динаміку досліджуваних показників під час лікування блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактоном та еплереноном.

Вперше доведено можливості використання NGAL в якості маркеру патологічного ремоделювання серця у хворих на ХСН.

Доповнено наукові дані щодо особливостей порушення тубуло-інтерстицію нирок, показників структурно-функціонального ремоделювання серця у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Проаналізовано вплив лікування блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактону та еплеренону, іАПФ, статинами на клінічний перебіг ХСН ішемічного генезу та характер змін тубуло-інтерстицію нирок, структурно-функціональну перебудову серця, а також запропоновано шляхи зменшення ймовірних ризиків, викликаних побічною дією цих препаратів, а саме дотримання їх оптимальних доз.

***Практичне значення одержаних результатів.*** Розроблено алгоритм диференційної діагностики та встановлено критерії систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН з ФВ лівого шлуночка в межах «сірої зони», що дозволяє більш чітко розподіляти хворих на фенотипи із зниженою та збереженою ФВ ЛШ. Критеріями вираженої систолічної дисфункції, що відповідає ФВ ЛШ < 40 %, слід вважати зростання показників ТЕІ ЛШ > 0,56 ум.од., ТЕІ ПШ > 0,51 ум.од., зниження систолічного показника мітральної регургітації  $dP/dT \leq 1000$  мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального (S med  $\leq 7$  см/с) та латерального (S lat  $\leq 7$  см/с) фіброзного кільця мітрального клапану, амплітуди руху медіального (MAPSE med  $\leq 11,7$  см) та латерального (MAPSE lat  $\leq 11,1$  см) фіброзного кільця мітрального клапану. За умов наявності двох та більше додаткових критеріїв систолічної дисфункції ЛШ хворих на ХСН з ФВ ЛШ в межах 40-55% слід розглядати як пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

Втілено в практику визначення сироваткового вмісту NGAL для покращення діагностики ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН ішемічного генезу незалежно від фенотипу. Запропоновано новий діагностичний критерій ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН – збільшення вмісту NGAL в сироватці понад 168 нг/мл (площа під ROC-кривою 0,505; 95 % ДІ 0,361-0,648;  $p = 0,964$ ), чутливість 81,8 %, специфічність 32,5 %. На додаток, сироватковий NGAL слід розглядати в якості не тільки маркеру ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН, а й одночасно маркером патологічного ремоделювання серця.

При виборі тактики діуретичної терапії запропоновано визначення плазмової концентрації натрію. Доведено, що в разі зниження рівня натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л ризик несприятливого перебігу ХСН незалежно від фенотипу у хворих вірогідно зростає в 1,22 рази.

Для скринінгу хворих на ХСН із несприятливим трирічним прогнозом рекомендовано визначення наступних чинників: вік, вага тіла, індекс ТЕІ, трансмітральний градієнт тиску та максимальну швидкість кровотоку в аорті. При поєднанні віку понад 66 років, ваги тіла понад 82 кг, індексу ТЕІ понад 0,52 ум.од., трансмітрального градієнту тиску понад 1,9 мм рт. ст., максимальної швидкості кровотоку в аорті понад 98 см/сек, відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій вірогідно зростає незалежно від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

В практику роботи закладів охорони здоров'я впроваджено нові наукові дані, що найбільш позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу були пов'язані з низькими добовими дозами раміприлу ( $< 2,5$  мг), еплеренону/ спіронолактону (12,5 мг), торасеміду ( $< 5$  мг), розувастатину ( $< 10$  мг), проте дози аторвастатину повинні перевищувати 10 мг на добу.

**Ключові слова:** Хронічна серцева недостатність, кардіальне ремоделювання, систолічна функція лівого шлуночка, ураження тубулоінтерстицію.

## SUMMARY

Lysenko V.A. Renal tubulointerstitial injury in patients with chronic heart failure of ischemic origin and their pharmacological management. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 — «Medicine». – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The study enrolled 130 patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin, stage II AB, NYHA FC II-IV, 88 of them - with sinus rhythm and 42 - with atrial fibrillation. The patients with sinus rhythm were represented by two groups 58 – with reduced LV EF (HFrEF) and 30 - with preserved LV EF (HFpEF). The groups of patients were matched in age, sex, height, weight, body surface area.

For the purpose of this work, the peculiarities of the clinical course, structural and functional remodeling of the heart, assessed by echocardiography, and biological markers of tubulointerstitial injury (KIM-1, NAG, NGAL) were studied; treatment programs were compared with evaluation of their efficacy in reducing the risk of cumulative endpoint in patients with CHF of ischemic origin and tubulointerstitial injury. The study duration was 3 years. Statistical processing was performed using the software package "STATISTICA 13.0" ("Statsoft", USA), license number JPZ8041382130ARCN10J.

In CHF patients, regardless of the phenotype, the impact of most studied parameters of concentration and filtration renal function, plasma potassium concentration on the risk of adverse cardiovascular events has not been proven. The relative risk of adverse cardiovascular events in patients with CHF, regardless of the phenotype (according to univariate Cox-proportional hazards models) was increased by 1.44 times ( $p = 0.042$ ) at baseline E/A transmitral flow of over 0.99 r. u.; by 1.71 ( $p = 0.017$ ) times - at a peak pressure gradient on the mitral valve of over 1.9 mm

Hg.; by 1.22 times ( $p = 0.029$ ) - at a plasma sodium concentration  $\leq 142.5$  mmol / l; and by 2.16 times ( $p = 0.044$ ) - in the presence of pulmonary hypertension. At the same time, the relative risk of adverse cardiovascular events in CHF patients was 59% ( $p = 0.038$ ) reduced in the presence of inspiratory collapse of the inferior vena cava of over 50%.

In the CHF patients with reduced LVEF and reduced GFR in contrast to the CHF patients with reduced EF and normal GFR, a 4 % ( $p = 0.002$ ) significantly greater diastolic thickness of the posterior wall was revealed as well as a downward trend in systolic LV function.

The CHF patients with preserved LVEF and reduced GFR in contrast to the patients with the same CHF phenotype and normal GFR were characterized by a 2.5% ( $p = 0.048$ ) larger size of the left atrium, a 55% ( $p = 0.001$ ) lower systolic velocity of the lateral fibrous ring of the mitral valve, and a 29% greater ( $p = 0.003$ ) TEI RV.

The CHF patients with AF and reduced GFR were older ( $p = 0.004$ ), had a 12% ( $p = 0.037$ ) lower body weight, an 8% ( $p = 0.039$ ) less body surface area and a 5% higher ( $p = 0.049$ ) LVMI as compared to the CHF patients with AF and normal GFR. Elevated end-diastolic pressure ( $E/e'$  over 15 r. u.) due to a decrease in the proportion of patients with moderately increased left ventricular end-diastolic pressure ( $E/e'$  8-15 r. u.) in CHF patients with AF and reduced GFR was twice as frequently as among CHF patients with AF and normal GFR, which indicated a more pronounced violation of the left ventricular diastolic filling with decreasing GFR less than 60 ml/min./1.73m<sup>2</sup>.

Markers of tubulointerstitial injury KIM-1 and NAG, determined in the urine of patients with CHF of ischemic origin, haven't proven associative links with structural-geometric and functional remodeling of the heart. At the same time, serum NGAL has been found to be not only a sensitive marker of renal tubulointerstitial injury in patients with CHF of ischemic origin, but also a marker of cardiac remodeling in patients of this cohort in addition. The serum NGAL involvement in the pathological heart remodeling in the CHF patients was evident by correlations



between its concentration and LVDS ( $r = 0.31$ ;  $p = 0.02$ ), LV EF ( $r = -0.40$ ;  $p = 0.007$ ), lateral mitral valve annulus diastolic velocity  $e'$  ( $r = -0.32$ ;  $p = 0.02$ ).

Positive treatment outcomes in the CHF patients (according to the Cox-proportional hazards regression analysis), regardless of the phenotype, were associated with low daily doses of ramipril ( $< 2.5$  mg), eplerenone/spironolactone ( $< 12.5$  mg), torasemide ( $< 5$  mg), rosuvastatin ( $< 10$  mg), but with high doses of atorvastatin ( $> 10$  mg).

A comparative analysis of the effect of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) on the cumulative endpoints showed no statistically significant difference between the use of spironolactone or eplerenone (Log-Rank Test  $WW = 0.03843$ ;  $p = 0.98235$ ). However, the eplerenone administration in doses of more than 12.5 mg, unlike spironolactone in doses of more than 12.5 mg ( $p = 0.800$ ), was associated with a 7% increased risk of possible adverse cardio-vascular events ( $p = 0.034$ ).

The combination of factors such as age of over 66 years ( $p = 0.0172$ ), body weight of over 82 kg ( $p = 0.036$ ), index TEI LV of over 0.52 r.u. ( $p = 0.033$ ), peak mitral valve pressure gradient of over 1.9 mmHg ( $p = 0.029$ ), the maximum flow velocity in the aorta of over 98 cm/sec ( $p = 0.0014$ ) was associated with an increase in the relative risk of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin, regardless of sex, glomerular filtration rate and tubular interstitial injury.

The scientific novelty of the obtained results. The relationship between the levels of biological markers of tubulointerstitial injury NGAL, NAG, KIM 1 and the clinical course of CHF of ischemic origin has been identified for the first time.

For the first time, new scientific data on the pathogenetic role of renal tubulointerstitial injury biomarkers (NGAL, NAG, KIM-1) in the structural and functional remodeling of the heart and their influence on the dynamics of the studied parameters during treatment with mineralocorticoid receptor blockers - spironolactone and eplerenone, have been obtained.

The possibility of using NGAL as a marker of pathological heart remodeling in CHF patients has been first proven.

Scientific data on the peculiarities of renal tubulointerstitial injury, parameters of structural and functional remodeling of the heart in patients with CHF of ischemic origin have been supplemented.

The treatment effects of mineralocorticoid receptor blockers - spironolactone and eplerenone, ACE inhibitors, statins on the clinical course of CHF of ischemic origin and the nature of changes in the renal tubulointerstitium, structural and functional remodeling of the heart have been analyzed as well as the ways to reduce the possible risks caused by side effects of these drugs, namely uptake of their optimal doses, have been suggested.

The practical significance of the obtained results. An algorithm for differential diagnosis has been developed and criteria for LV systolic dysfunction in CHF patients with LV EF within the "gray zone" have been determined allowing a clearer distribution of patients by phenotypes with reduced or preserved LV EF. An increase in TEI LV  $> 0.56$  r.u., TEI RV  $> 0.51$  r.u., decrease in systolic index  $dP / dT \leq 1000$  mmHg/s, systolic velocity of the medial ( $S_{med} \leq 7$  cm / s) and lateral ( $S_{lat} \leq 7$  cm / s) fibrous ring of the mitral valve, the amplitude of the medial (MAPSE med  $\leq 11.7$  cm) and lateral (MAPSE lat  $\leq 11.1$  cm) fibrous ring of the mitral valve should be regarded as criteria for severe systolic dysfunction corresponding to LV EF  $< 40\%$ . In the presence of two or more additional criteria for systolic LV dysfunction, CHF patients with LV EF in the range of 40-55% should be managed as those with reduced LV EF.

The measurement of NGAL serum concentration has been implemented into clinical practice to improve the diagnosis of tubulointerstitial injury in patients with CHF of ischemic origin, regardless of the phenotype. A new diagnostic criterion for tubulointerstitial injury in CHF patients has been proposed - an increase in serum NGAL more than 168 ng / ml (the area under the ROC curve 0.505; 95% CI 0.361-0.648;  $p = 0.964$ ), sensitivity 81.8%, specificity 32.5%. Furthermore, serum NGAL should be considered not only as a marker of tubulointerstitial injury in CHF patients, but also as a marker of pathological heart remodeling.

It has been proposed to measure the plasma sodium concentration when choosing the tactics of diuretic therapy. The risk of adverse course of CHF, regardless of the phenotype, has been shown to be 1.22 times significantly increased in patients with a decreased sodium level  $\leq 142.5$  mmol / l.

It has been recommended to identify the following factors: age, body weight, TEI index, transmitral pressure gradient and maximum blood flow velocity in the aorta, which can be used for an unfavorable three-year prognosis screening in CHF patients. A combined impact of factors such as age over 66 years ( $p = 0.0172$ ), body weight exceeding 82 kg ( $p = 0.036$ ), index TEI LV over 0.52 r.u. ( $p = 0,033$ ), peak mitral valve pressure gradient over 1.9 mmHg. ( $p = 0.029$ ), the maximum flow velocity in the aorta more than 98 cm/sec ( $p = 0.0014$ ), was associated with an increase in the relative risk of adverse cardiovascular events, regardless of sex, glomerular filtration rate and tubulointerstitial injury.

New scientific data on the most positive treatment outcomes in CHF patients, regardless of the phenotype, associated with low daily doses of ramipril ( $<2.5$  mg), eplerenone/spironolactone ( $<12.5$  mg), torasemide ( $<5$  mg), rosuvastatin ( $<10$  mg), but with high doses of atorvastatin ( $>10$  mg), have been introduced into the practice of health care institutions.

**Key words:** *chronic heart failure, cardiac remodeling, left ventricular systolic function, tubulointerstitial injury.*

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ  
ДИСЕРТАЦІЇ**

1) Lysenko V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*. 2020. Iss. 3. P. 59-66 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

2) Лисенко В.А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змін діастолічного наповнення серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 1(124). С.17-23. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224832>

3) Лисенко В.А., Потапенко М.С., Сиволап В.В. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, №1(35). С. 93-102. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

4) Lysenko. V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. The relationship between systolic function and serum NGAL levels in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 2(125). С.184-188. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.223741> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів).

5) Lysenko. V., Syvolap V. Cardiac remodeling and urinary NAG levels in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2021. Vol.2 N 3 (67). P. 23-27. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, огляд літератури, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

6) Сиволап В.В., Лисенко В.А. Залежність фільтраційної здатності нирок від фенотипу хронічної серцевої недостатності, показників систолічної та діастолічної функції серця. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 4-11 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.223742> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

7) Сиволап В.В., Лисенко В.А. Чи існує фенотип ХСН із «проміжною» ФВ ЛШ? Додаткові ехокардіографічні критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу з ФВ в «сірій зоні». *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 322-330. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.224710> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

8) Lysenko. V.A., Syvolap V.V. Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2021. Vol.1, N 5(69). P. 33-37. <https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.69.42> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

9) Lysenko. V.A. Are there benefits of low doses of ACE inhibitors, MRAs, diuretics and statins in the treatment of heart failure? *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 226-231 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232175>

10) Сиволап В.В., Лисенко В.А. Внесок хронічної серцевої недостатності в ремоделювання серця у хворих з фібриляцією передсердь. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 462-468 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.229002> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

11) Лисенко В.А., Потапенко М.С. Рівень КІМ-1 в сечі та зміни структурних і функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного

генезу. «*International Medical Students Conference in Poltava 2021*» : зб. тез 2-ої міжнар. студ. наук. конф., м. Полтава, 25- 26 бер. 2021р. Полтава, 2021. С. 11-12 (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

12) Лисенко В.А. Стан фільтраційної здатності нирок в залежності від фенотипів хронічної серцевої недостатності. «*Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020*» : зб. тез доп. наук. конф. студ. ЗДМУ, м. Запоріжжя, 16 гру. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 12.

13) Лисенко В.А. Myocardial Performance Index (TEI) як критерій систолічної дисфункції шлуночків у хворих на ХСН з ФВЛШ в межах «сірої зони» : зб. мат. Буковинського міжнар. мед.-фарм. конгр. студ. і молодих учених, м. Чернівці, 6-9 квіт. 2021 р. Чернівці, 2021. С. 105.

14) Лисенко В.А. Можливості маркерів KIM-1 та NAG в сечі, NGAL в сироватці в діагностиці ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН. «*Динаміка, Рух, та розвиток сучасної науки*» : мат. I міжнар. студ. наук. конф., м. Луцьк, 05 бер. 2021 р. Луцьк, 2021. С. 106.

15) Лисенко В.А. Чи може бути NGAL маркером кардіального ремоделінга у хворих на ХСН ішемічного генезу? «*YOUNG SCIENCE 3.0*» : зб. тез до наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Київ, 26 бер. 2021 р. Київ, 2021. С. 70-71.

16) Лисенко В.А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця у хворих на хронічну серцеву недостатність з постійною формою фібриляції передсердь. «*Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021*» : зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. з міжнар. участю, присвячена дню науки ЗДМУ, м. Запоріжжя, 15 квіт. 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 94.

17) Лисенко В.А. Додаткові критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН. «*XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України*» : зб. тез за мат. конгресу, м. Тернопіль, 12-14 квіт. 2021 р. м. Тернопіль, 2021. С. 13-14.

18) Лисенко В.А. Залежність показників структурно-функціональної перебудови серця із рівнем NAG в сечі у хворих на ХСН ішемічного генезу. «Інновації в медицині та фармації»: тези доп. 90-ї наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених з міжнар. уч., м. Івано-Франківськ, 25-27 бер. 2021 р. м. Івано-Франківськ, 2021. С. 90

19) Lysenko. V.A., Potapenko M.S., Syvolap V.V. Changes in systolic function in patients with chronic heart failure depending on concentration of NGAL in serum. *OSCON 2021: Abstract book for 3<sup>rd</sup> international translational medicine congress of students and young physicians, Osijek, Croatia. March 19-20, 2021. P. 84* (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз даних, написання оформлення тез).

20) Lysenko V.A., Syvolap V.V. Features of structural and geometric remodeling of the heart in patients with chronic heart failure with a permanent type of atrial fibrillation. «*Scientific Horizon in The Context of Social Crises*»: Scientific Collection «InterConf», (50) : with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference, Tokyo, Japan, April 11-12, 2021. P. 407-408. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання тез).

21) Lysenko. V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. Markers KIM-1 and NAG in urine, NGAL in serum in the diagnosis of tubulointerstitial injury of kidneys in patients with CHF. *ISCOMS 2021: Abstract book for 28<sup>th</sup> edition of International Student Congress of (bio) Medical Sciences, Groningen, Netherlands, June 8-10, 2021. P. 225* (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

22) Lysenko V.A., Syvolap V.V. Dose-dependent efficacy and safety of drugs in patients with chronic heart failure? «*Challenges in Science of Nowadays*»: Scientific Collection «InterConf», (66) : with the Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference, Washington, USA, July 16-18, 2021. P. 358-359. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	19
Вступ	24
Розділ 1 Хронічна серцева недостатність, ускладнена на ураження тубуло- інтерстицію нирок (огляд літератури).	34
1.1 Сучасні погляди на хронічну серцеву недостатність, поєднану з ураження тубуло- інтерстицію нирок: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, діагностичні аспекти.	34
1.2 Взаємозв'язок ниркової дисфункції та предиктори її розвитку у хворих на хронічну серцеву недостатність.	38
1.3 Біологічні маркери ураження тубуло- інтерстицію нирок у хворих на ХСН: клінічне, діагностичне і прогностичне значення.	43
1.4 Сучасна тактика лікування хворих на хронічну серцеву недостатність з порушенням функції нирок.	47
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	53
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	53
2.2 Методи дослідження	63
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	72
Розділ 3 Структурно-геометричні та функціональні особливості показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу з різними фенотипами.	74
3.1 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка	74
3.2 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка	91



3.3 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка	98
3.4 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ІХС із фібриляцію передсердь із та без ХСН	104
Розділ 4 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця при різних фенотипах ХСН в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію	110
4.1 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця при різних фенотипах ХСН в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації	110
4.1.1 Взаємозв'язок фільтраційної здатності нирок з фенотипами ХСН, систолічною, діастолічною функцією та типами геометрії лівого шлуночка	110
4.1.2 Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від швидкості клубочкової фільтрації	115
4.1.3 Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від швидкості клубочкової фільтрації.	119
4.1.4 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця у хворих на ХСН із фібриляцією передсердь в залежності від швидкості клубочкової фільтрації	124
4.2 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця у хворих на ХСН при різних фенотипах ХСН в залежності від стану тубуло-інтерстицію.	128

4.2.1	Визначення критичних значень маркерів ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН ішемічного генезу.	128
4.2.2	Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН в залежності від вмісту KIM-1 в сечі.	131
4.2.3	Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН в залежності від вмісту NAG в сечі.	136
4.2.4	Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН в залежності від вмісту NGAL в сироватці.	141
Розділ 5	Прогностичне значення та взаємозв'язок показників у хворих на хронічну серцеву недостатність в поєднанні з ураженням тубуло-інтерстицію нирок.	149
Розділ 6	Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на хронічну серцеву недостатність.	165
Розділ 7	Аналіз та узагальнення результатів дослідження	177
	Висновки	210
	Практичні рекомендації	213
	Список використаних джерел	215
	Додаток А Акти впровадження	247
	Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	260
	Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	265

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
СКОРОЧЕНЬ**

A'	-швидкість руху фіброзного кільця мітрального під час систоли передсердь
ADHERE	-Національний реєстр гострої декомпенсованої серцевої недостатності.
Aldo-DHF	- Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial
ARNi	- інгібіторів рецептора ангіотензину і неперілізину
ASCEND-HF	- the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure
ASE	- Американське товариство ехокардіографії.
ATLAS	– Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival.
Bio-SHiFT	- The Role of Biomarkers and Echocardiography in Prediction of Prognosis of Chronic Heart Failure Patients.
BIOSTAT-CHF	- The BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure
CIBIS	- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CONSENSUS	- Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
CRIC	- Chronic Renal Insufficiency Cohort Study
CYR61	- Cysteine rich angiogenic inducer 61 protein
DIG	- The Digitalis Investigation Group
dP/dT	- приріст градієнту тиску в одиницю часу мітральної регургітації
E/A	- відношення фази діастолічного наповнення до систоли передсердь.
e'	- рання діастолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана

EMPHASIS-HF	- The Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
EPHESUS	- Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
G Ao	- градієнт тиску в аорті
G AP	- градієнт тиску в легеневій артерії
GALLANT	- The NGAL Evaluation Along With B-Type Natriuretic Peptide in Acutely Decompensated Heart Failure
GE MK	- градієнт тиску на мітральному клапані
GE TK	- градієнт тиску на трикуспідальному клапані
GISSI-HF	- The Effects of n-3 PUFA and Rosuvastatin on Mortality-Morbidity of Patients With Symptomatic CHF Study
GST	- Глутатіон S-трансфераза- мікроглобулін
Health ABC	- The Health, Aging and Body Composition Study
HGF	- фактор росту гепатоцитів
IL-18	- інтерлейкін 18
Index TEI	- Myocardial Performance Index
IVRT	- час ізовольомічного розслаблення лівого шлуночка
KIM-1	- молекула пошкодження нирок- 1
MAGGIC	- The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MAPSE	-амплітуда руху фіброзного кільця мітрального клапану
NAG	N-ацетил- $\beta$ -D- глюкозомінідаза
NGAL	- ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою
NYHA	- Нью-Йоркська асоціація серця
OPTIMAAL	- Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction.
PEARL	- the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study)
Penn	- оцінювання ІММЛШІ за формулою Penn Convention
PINP	- Serum types I and III N-terminal procollagen peptide
and PIIINP	

PRESERVE	- Chronic Kidney Disease and Outcomes in Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction Study
PROVE-IT	- The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection
TIMI 22	Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
RALES	- Randomized Aldactone Evaluation Study
RBP	- Ретинол зв'язуючий білок
S'	- систолічна швидкість руху фіброзного кільця
SENIORS	-вплив лікування небівололом на кінцеві точки та регоспіталізацію у людей похилого віку з серцевою недостатністю
SHFM	- Seattle Heart Failure Model
Seattle Heart Failure Model	- The Swedish Heart Failure Registry
TAPSE	- амплітуда руху фіброзного кільця трикуспідального клапану
TOPCAT	- Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist
V Ao	- швидкість трансортального кровотоку
V AP	- швидкість транспульмонального кровотоку
VE МК	- швидкість трансмітрального кровотоку
VE ТК	- швидкість транстрикуспідального кровотоку
UNIVERSE	- The rosuvastatin impact on ventricular remodeling cytokines and neurohormones (UNIVERSE) study
АГ	- артеріальна гіпертензія
АМР	- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
Ао	- аорта
АТ	- артеріальний тиск
БРА	- блокатори рецепторів ангіотензину II
ВР	- відносний ризик
ВТЗСЛШ	- відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка

ВТМШП	- відносна товщина міжшлункової перетинки
ВТСЛШ	- відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГПН	- гостре пошкодження нирок
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
Е/е'	- відношення швидкостей руху Е до ег, що свідчить про кінцево- діастолічний тиск у лівому шлуночці за даними тканинної доплерографії
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕХО-КГ	- ехокардіографія
ЄТК	- Європейського товариства кардіологів
ІАПФ	- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІКДО	- індекс кінцево- діастолічного об'єму
ІММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІОЛП	- індекс об'єму лівого передсердя
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцево- діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР	- кінцево- діастолічний розмір лівого шлуночка
КСР	- кінцево- систолічний розмір лівого шлуночка
КРС	- кардіо- ренальний синдром
ЛШ	- лівий шлуночок
НД	- ниркова дисфункція
НПВ	- нижня порожниста вена
ПКК	- проксимальні каналці клубочків
ПШТ	- площа поверхні тіла
ПШ	- правий шлуночок
РААС	- ренін- ангіотензин- альдостеронові система
РКД	- рандомізовані клінічні дослідження
РЛПд	- розмір лівого передсердя у діастолу
РСС	- раптова серцева смерть
САТ	- систолічний артеріальний тиск

Середній ТЛА	- середній тиск у легеневій артерії
Систолічний ТЛА	- систолічний тиск у легеневій артерії
ССЗ	- серцево- судині захворювання
ТД	- тканнина доплерографія
ТЗЛК	- тиск заклинювання легеневих капілярів
ТЗСЛШд	- товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу
ТМЖПд	- товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу
ТПП	- тиск у правому передсерді
ФВ ЛШ	- фракція викиду лівого шлуночка
ФК	- функціональний клас
ФП	- фібриляція передсердь
ФР	- фактори ризику
ХСН	- хронічна серцева недостатність
ХСНзбФВ	- хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка
ХСНзнФВ	- хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка
ХСНпрФВ	- хронічна серцева недостатність з помірно зниженою (проміжною) фракцією викиду
ХНН	- хронічна ниркова недостатність
ХХН	- хронічна хвороба нирок
ЦД	- цукровий діабет
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
ШОКС	- шкала оцінки клінічного стану

## Вступ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається значущою медичною і соціально-економічною проблемою третього тисячоліття [1]. За останні десятиріччя ХСН набула ознак глобальної пандемії та торкнулася більше 26 млн людей у всьому світі, а в розвинених країнах приблизно 1–5 % дорослого населення страждає на одну із форм ХСН [2].

За даними епідеміологічних досліджень, серцева недостатність вражає приблизно 6,5 мільйона дорослих людей в США і становить приблизно 1 мільйон госпіталізацій на рік, з яких приблизно 50 % спричинені ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзнФВЛШ), а решта представлена серцевою недостатністю із середньою або збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВЛШ). За прогнозами, до 2030 року більше 8 мільйонів людей віком від 18 років будуть уражені ХСН [3].

Відомо, що у 70 % пацієнтів із ХСН у віці > 65 років зберігається ФВЛШ > 55 %. Частота та поширеність ХСНзбФВЛШ зростає на 10 % кожні 10 років щодо випадків ХСНзнФВЛШ [4].

В Україні поширеність ХСН становить приблизно 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 % [5]. Поширеність ХСН зростає з віком і наявністю супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 2-го типу, ниркова дисфункція, анемія, але безпосередньо майже 50 % усіх нових випадків СН пов'язано з ішемічними причинами [6].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, серцева недостатність призводить до значної захворюваності та смертності - 1-річна смертність сягає 7,2 % та 1-річній госпіталізації 31,9 % у пацієнтів із ХСН [7].

Останніми роками спостерігається зміна парадигми від ХСНзбФВЛШ як „діастолічної СН” до більш складного поліорганного синдрому, спричиненого взаємодією багатьох значущих відхилень, які часто існують одночасно, таких як систолічна дисфункція шлуночків, легенева гіпертензія, хронотропна



некомпетентність/вегетативна дисфункція, дисфункція передсердь (зниження резервуарної та скорочувальної функції), системна дисфункція судин, кардіоренальний синдром [8].

Ураження органів-мішеней при серцево-судинних захворюваннях погіршує їх перебіг, знижує якість та тривалість життя, що і обумовлює актуальність проблеми коморбідності при ХСН. В клінічних умовах чітка демонстрація взаємозв'язку нирок і серця представлена різноманітними порушеннями, коли гостра або хронічна дисфункція одного органу може спричинити гостру або хронічну дисфункцію іншого [9]. Хронічна ниркова недостатність (ХНН) впливає на мільйони пацієнтів у всьому світі та збільшує ризик серцево-судинних захворювань та смерті [10]. Глобальна захворюваність на ХНН сягає від 11 % до 13 %, що спричинює щонайменше в 10 разів більшу серцево-судинну смертність, ніж в загальній популяції, що робить ХНН основною проблемою охорони здоров'я у всьому світі, особливо в країнах з високим рівнем доходу [11-12]. Інтенсивний пошук взаємозв'язків між патологією серцево-судинної системи і нирками [13] створив умови для розробки концепції кардіоренального синдрому (КРС) [14].

КРС обумовлений безліччю гемодинамічних та негемодинамічних факторів ризику. Преренальна гіпоперфузія, яка спостерігається при ХСН, лише частково пояснює зниження функції нирок у пацієнтів із КРС. Дійсно, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) може спостерігатися у пацієнтів як із ХСНзнФВЛШ, так із ХСНзбФВЛШ. Було продемонстровано, що інші фактори, що підвищують центральний венозний та внутрішньочеревний тиск, пов'язані з погіршенням функції нирок, оскільки в цих випадках компенсаторне підвищення внутрішньогломерулярного тиску втрачається, а ШКФ продовжує знижуватися. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та нейрогуморальної вісі взаємодоповнюють одне одного при КРС шляхом збільшення реабсорбції води та натрію в проксимальних каналцях нирок, що призводить до погіршення застою та сприяє олігурії [15].

Хворі на ХСН тривалий час залишаються безсимптомними, а ускладнення у вигляді ниркової дисфункції з'являються тільки на більш пізніх стадіях захворювання. З моменту появи ознак ХНН всі пацієнти з ХСН повинні розглядатися як особи з високим ризиком розвитку серцево-судинних подій. Останній слід оцінювати на підставі «традиційних» і «нетрадиційних» (пов'язаних з уремією) чинників, з метою своєчасного виявлення та корекції модифікуємих факторів серцево-судинного ризику [16]. Цілком очевидним постає актуальність пошуку оптимальної комбінації маркерів серцевої недостатності й ниркової дисфункції для їх найбільш ранньої діагностики та лікування. Найбільшу увагу дослідників останнім часом привертають маркери гострого ушкодження тубуло-інтерстицію (KIM-1, NAG, NGAL) для діагностики КРС у хворих на ХСН, та можливості їх використання для оцінки ефективності лікування.

За останні десятиліття тактика лікування ХСНзнФВЛЖ зазнала суттєвих змін, а здатність оцінювати патогенетичні механізми захворювання вийшла на принципово новий науковий рівень. Доведена необхідність ретельної оцінки еуволемічного стану організму, коли відбувається погіршення функції нирок, оскільки оптимальне ведення таких пацієнтів передбачає інтенсифікацію діуретичної терапії, а не навпаки. Діуретики, рекомендовані для використання у пацієнтів з ХСНзнФВЛЖ та хронічними захворюваннями нирок, аналогічні, як і для загальної популяції серцевої недостатності, хоча крива доза-відповіді притупляється у хворих на ХНН через порушення секреції діуретиків у просвіт каналців. Використання діуретиків, що діють на вище розміщені відділи петлі Генле, дозволяють подолати цю перешкоду, хоча при цьому пікова абсолютна екскреція натрію залишається зниженою [7].

Сучасне лікування ХСНзбФВЛШ базується на контролі гіперволемії діуретиками, використанні антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, а також на контролі регулярного фізичного навантаження та лікування супутніх захворювань [4]. Основні напрями нефро- і кардіопротекції у хворих на ХСНзнФВЛШ та ХСНзбФВЛШ збігаються [17]. Проте, критерії оцінки

ефективності такої терапії відсутні та потребують розробки на сучасному етапі розвитку науки.

Все вищенаведене переконливо доводить, що подальше вивчення ураження тубуло-інтерстицію нирок на тлі серцевої недостатності є новою діагностичною та терапевтичною парадигмою у лікуванні цих коморбідних хворих.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР Запорізького державного медичного університету МОЗ України (номер державної реєстрації 0117U006959) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії на тему: “Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)”. В межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з порушенням тубуло-інтерстицію нирок шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, біологічних маркерів ураження нирок, та їх фармакологічної корекції.

### **Завдання дослідження:**

1. Визначити вплив дисфункції нирок, викликані ураженням тубуло-інтерстицію, на перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу.

2. Визначити патогенетичну роль ураження тубуло-інтерстицію нирок на структурно-функціональні зміни серця у прогресуванні хронічної серцевої недостатності.

3. Встановити взаємозв'язок маркерів ураження тубуло-інтерстицію з клінічним перебігом, структурно-функціональним станом серця, прогнозом у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу.

4. Проаналізувати вплив тривалого застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у хворих на ХСН з дисфункцією нирок на клінічний перебіг, структурно-функціональну перебудову серця, функцію тубуло-інтерстицію нирок.

5. З'ясувати предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу з ураженням тубуло-інтерстицію нирок.

**Об'єкт дослідження:** Хронічна серцева недостатність ішемічного генезу.

**Предмет дослідження:** Клінічний перебіг ХСН, структурно-геометричні та функціональні показники серця, біологічні маркери ураження нирок NGAL, NAG, KIM 1, ефективність терапії антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, прогнозування перебігу.

**Методи дослідження:** загально-клінічне обстеження (опитування, пальпація, перкусія, аускультация, оцінка клінічного стану за ШОКС, функціональне тестування за 6-хвилинною ходою); стандартна ЕКГ спокою, доплерехокардіоскопія (ЕХОКС), з обов'язковим використанням тканинного доплеру, ШКФ, біохімічні дослідження крові – креатинін, калій, натрій крові, імуноферментні дослідження - біомаркери ураження тубуло-інтерстицію нирок - NGAL, NAG, KIM 1.

**Дизайн дослідження.** Рандомізоване, проспективне, когортне, моноцентрове, відкрите, 36 місячне дослідження порівняльної ефективності спіронолактону та еплеренону у хворих на ХСН ішемічного генезу.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше встановлено взаємозв'язок між показниками рівнів біологічних маркерів ураження тубуло-інтерстицію нирок NGAL, NAG, KIM 1 та клінічним перебігом ХСН ішемічного генезу.

Вперше отримані нові наукові дані щодо патогенетичної ролі біомаркерів ураження тубуло-інтерстицію нирок – NGAL, NAG, KIM 1 в структурно-функціональній перебудові серця та їх впливу на динаміку досліджуваних показників під час лікування блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактоном та еплереноном.

Вперше доведено можливості використання NGAL в якості маркеру патологічного ремоделювання серця у хворих на ХСН.

Доповнено наукові дані про особливості порушення тубуло-інтерстицію нирок, показників структурно-функціональної перебудови серця на тлі ішемічної серцевої недостатності.

Проаналізовано вплив лікування блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів-спіронолактону та еплеренону, іАПФ, статинотерапією на клінічний перебіг ХСН ішемічного генезу та характер змін тубуло-інтерстицію нирок, структурно-функціональну перебудову серця, а також запропоновано шляхи зменшення виникнення ймовірних ризиків, викликаних побічною дією цих препаратів.

***Практичне значення одержаних результатів.*** Розроблено алгоритм диференційної діагностики та встановлено критерії систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН з ФВ лівого шлуночка в межах «сірої зони», що дозволяє більш чітко розподіляти хворих на фенотипи із зниженою та збереженою ФВ ЛШ. Критеріями вираженої систолічної дисфункції, що відповідає ФВ ЛШ < 40 %, слід вважати зростання показників ТЕІ ЛШ > 0,56 ум.од., МРІ правого шлуночка > 0,51 ум.од., зниження прирісту градієнту тиску в систолу на МК  $\leq 1000$  мм рт. ст./с, швидкості руху в систолу фіброзного кільця МК ( $S_{med} \leq 7$  см/с) та ( $S_{lat} \leq 7$  см/с), та амплітуди руху МК (MAPSE med  $\leq 11,7$  см) і (MAPSE lat  $\leq 11,1$  см). Два та більше додаткові критерії порушень систолічної функції ЛШ свідчать про існування серцевої недостатності зі зниженою ФВ ЛШ, не дивлячись на отримані показники помірною зниження ФВ ЛШ (40-55 %).

Втілено в практику визначення сироваткового вмісту NGAL для покращення діагностики ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН

ішемічного генезу незалежно від фенотипу. Запропоновано новий діагностичний критерій ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН – збільшення вмісту NGAL в сироватці понад 168 нг/мл (площа під ROC-кривою 0,505; 95 % ДІ 0,361-0,648;  $p=0,964$ ), чутливість 81,8 %, специфічність 32,5 %. На додаток, сироватковий NGAL слід розглядати в якості не тільки маркеру ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН, а й одночасно маркером патологічного ремоделювання серця.

При виборі тактики діуретичної терапії запропоновано визначення плазмової концентрації натрію. Доведено, що в разі зниження рівня натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л ризик несприятливого перебігу ХСН незалежно від фенотипу у хворих вірогідно зростає в 1,22 рази.

Для скринінгу хворих на ХСН із несприятливим трирічним прогнозом рекомендовано визначення наступних чинників: вік, вага тіла, індекс ТЕІ, трансмітральний градієнт тиску та максимальну швидкість кровотоку в аорті. При поєднанні віку понад 66 років, ваги тіла понад 82 кг, індексу ТЕІ понад 0,52 ум.од., трансмітрального градієнту тиску понад 1,9 мм рт. ст., максимальної швидкості кровотоку в аорті понад 98 см/сек, відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій вірогідно зростає незалежно від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

В практику роботи закладів охорони здоров'я впроваджено нові наукові дані, що найбільш позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу були пов'язані з низькими добовими дозами раміприлу ( $< 2,5$  мг), еплеренону/ спіронолактону (12,5 мг), торасеміду ( $< 5$  мг), розувастатину ( $< 10$  мг), проте дози аторвастатину повинні перевищувати 10 мг на добу.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність відділень кардіологічних та терапевтичних стаціонарів, лікарів поліклінічних відділень: кардіолога, терапевта та сімейного лікаря комунального некомерційного підприємства «КЛШМД» ДМР м. Дніпро, ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр» м. Чернівці, Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 7» ЗМР м. Запоріжжя, Комунального

некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя, ТОВ «Клініка Мотор Січ» м. Запоріжжя, Комунального некомерційного підприємства «КЛШМД» м. Львова». Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» м. Івано-Франківськ.

Наукові здобутки впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти ДВНЗ Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету м. Дніпро, кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертація являє собою дослідження автора, що виконано самостійно. Під керівництвом та за сприяння наукового керівника обрано напрямок, тему і розроблено програму дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних. Сумісно з керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертант самостійно виконав набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для біохімічних та імуноферментних досліджень, що проводились на базі ТОВ «Діагностичний центр «Медлайф Біо» при безпосередній участі автора. Здобувач власноруч сформував, проаналізував та статистично опрацював базу результатів дослідження, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, виконані доповіді про результати дослідження. Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних іноземних конгресах: 3<sup>rd</sup> international translational medicine congress of students and young physicians OSCON 2021 (19-20.03.21, Osijek, Croatia), 8th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in The Context of Social Crises» (11-12 April, 2021, Tokyo, Japan), ISCOMS International Student Congress of (bio) Medical Sciences, (8-10.06.21, Groningen, Netherlands); 9th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays» (16-18 July, 2021, Washington, USA), XXII Національному конгресі кардіологів України (20–24 вересня 2021 р., м. Київ);

Всеукраїнських наукових форумах: Міжнародній студентській науковій конференції «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021), (25-26.03.21, м. Полтава); науковій конференції студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020» (16.12.20 м. Запоріжжя); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, BIMCO 2021 (6-9.04.21, м. Чернівці); I міжнародній студентській науковій конференції «Динаміка, Рух, та розвиток сучасної науки» (05.03.21, м. Луцьк); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (для молодих вчених) (26.03.21, м. Київ); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації ЗДМУ – 2021» (15-16.04.21, м. Запоріжжя); XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (12-14 квітня 2021, м. Тернопіль), 90-тій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Інновації в медицині та фармації" (25-27 березня 2021, м. Івано- Франківськ).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному кафедр пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії; внутрішніх хвороб 2; загальної практики - сімейної медицини;



внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету МОЗ України 17.09.2021 р.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових праць: 7 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 5 статті у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science, Scopus; 3 стаття у зарубіжних журналах; 12 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 4 з яких в матеріалах іноземних конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 265 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 207 джерел (36 кирилицею і 171 латиною) та 15 додатків. Робота ілюстрована 46 рисунками, 7 формулами та 55 таблицями.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, УСКЛАДНЕНУ НА УРАЖЕННЯ ТУБУЛО- ІНТЕРСТИЦІЮ НИРОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Хронічна серцева недостатність, поєднана з ураженням тубуло-інтерстицію нирок: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, діагностичні аспекти

Хронічна серцева недостатність не втрачає своїх лідируючих позицій в сучасній кардіології. Показник поширеності ХСН становить майже 62 млн. пацієнтів у всьому світі [18]. На ХСН страждає 1-2 % дорослих у розвинених країнах. З віком поширеність ХСН зростає та на восьмій декаді життя становить понад 10 % [1]. Щороку майже 50 % смертей в Європі спричинено серцево-судинними захворюваннями, 42 % серед чоловіків та 51 % серед жінок [19].

Щорічна смертність хворих на маніфестну ХСН складає 7 % серед амбулаторних та 17 % серед стаціонарних пацієнтів.

Ожиріння сприяє рівномірному зростанню її поширеності, яке, за прогнозами, збільшиться з 2012 до 2030 р. майже на 50 % [20]. Насамперед ХСН вражає людей похилого віку [21]. Кількість випадків ХСН поступово зростає внаслідок старіння населення. В загальній популяції віком старше 60 років у 4,9 % осіб було виявлено серцеву недостатність, що відповідає кільком мільйонам хворих у Європі [22].

Серцева недостатність є клінічним синдромом, що включає в себе симптоми та ознаки, що викликані структурними та/або функціональними аномаліями серця і підтверджений підвищенням рівня натрійуретичного пептиду та/або об'єктивними свідченнями застою в малому або великому колі кровообігу [23].

ХСН ішемічного генезу обумовлена широким спектром патофізіологічних змін, від ранньої перебудови серця, у вигляді зменшення товщини стінок на тлі дилатації його порожнин, до незворотніх пізніх морфологічних на кшталт дрібно вогнищового фіброзу міокарда та/або формування рубців [24]. В дослідженні [25] показано, що до виникнення ХСН кардіальне ремоделювання у гіпертензивних хворих з андрогенним дефіцитом, полягало в потовщенні ТМШП, ТЗСЛШ та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), що в свою чергу приводить до діастолічної дисфункції лівого шлуночка та ХСН в майбутньому. Також доведено позитивний ефект вчасної комбінованої терапії даної когорти пацієнтів, що сприяє статистично значущому збільшенню септальної та середньої швидкостей руху мітрального кільця, зниженню індексу  $E/e'$  як основних проявів діастолічної дисфункції.

Патологічне ремоделювання ЛШ є основною причиною прогресування ХСН, і як наслідок значної серцевої смертності, особливо при ФВ ЛШ менше 40 % [26].

Розподіл хворих на ХСН від ФВ ЛШ враховує також етіологічні, демографічні особливості, коморбідну патологію та наближені і віддалені результати лікування [27].

Лімітуючим фактором оцінки ФВ ЛШ, залишається остаточна невизначеність її «нормальних» значень. Близько 50 % пацієнтів з ХСН потрапляє до групи зі збереженою ФВ ЛШ ( $\geq 55$  %). Розповсюдженість ХСНзбФВЛШ по відношенню до ХСНзнФВЛШ ( $< 40$  %) продовжує збільшуватись з частотою 1 % на рік [27 - 28].

В основі ХСНзнФВЛШ лежить систолічна дисфункція ЛШ, а ХСНзбФВЛШ переважно пов'язана з діастолічною дисфункцією, внаслідок підвищеної жорсткості міокарда та змінами розслаблення [29].

Пацієнти з серцевою недостатністю з ФВ ЛШ 40–55 % формують групу хворих на ХСН з «помірно зниженою» ФВ ЛШ. Ця когорта хворих вимагає подальших досліджень з метою повноцінної клінічної характеристики та обрання стратегії їх лікування [30].

Хворим з підозрою на ХСНзбФВЛШ слід обов'язково проводити ехографічне дослідження серця для верифікації порушень його діастолічної функції [4]. Проте, діастолічна дисфункція та ХСНзбФВ ЛШ не синоніми. Відсутність порушень діастолічного наповнення ЛШ не виключає наявності ХСНзбФВ ЛШ. В той же час, присутність діастолічної дисфункції значно збільшує ризики виникнення ХСН із збереженою ФВ ЛШ. В дослідженні серцевої функції округу Олмстед показано, що діастолічна дисфункція лівого шлуночка, дуже поширений та незалежний предиктор маніфестної ХСНзбФВ ЛШ в безсимптомній вибірці осіб середнього віку та літніх людей [31]. Натомість, у 80 % жінок з ішемічною хворобою серця в поєднанні з остеопорозом спостерігається тенденція до збільшення товщини стінок ЛШ, підвищення КДО ЛШ, що вказує на більший ступінь ГЛШ, більш виражені прояви діастолічної дисфункції, що також корелює з підвищеним ризиком виникнення ХСН. У даної когорти жінок також доведено зниження ФВ ЛШ. Дані зміни можуть бути проявом гормональної дисфункції у жінок з ранньою менопаузою [32].

Діагностика ХСНзбФВЛШ, базується на дослідженні, яке має на меті виявлення органічного і функціонального пошкодження серця, як первопричини серцевої недостатності. До ключових ехографічних змін належать: ІОЛП  $>34$  мл/м<sup>2</sup>, відношення швидкостей  $E/e' \geq 14$ , середня швидкість руху МК септальної ділянки ( $e' < 7$  см/с) і латеральної ( $< 10$  см/с), швидкість потоку регургітації на тристулковому клапані понад 2,8 м/с [33].

Не зважаючи на підвищений інтерес до вивчення змін структури та функції серця у хворих на серцеву недостатність ця проблема остаточно не вирішена та потребує подальшого удосконалення.

Фібриляція передсердь (ФП) є як причиною, так і наслідком серцевої недостатності через інтимні механізми взаємодії, що викликають систолічну та діастолічну дисфункцію, та не зустрічаються на фоні синусового ритму [34].

ФП та ХСН супроводжують одна одну, та сприяють взаємному розвитку. Серед пацієнтів з ФП ризик виникнення ХСН в 2–5 разів вищий, ніж серед пацієнтів без ФП [35].

У певний момент свого життя майже 62 % хворих на серцеву недостатність мають фібриляцію передсердь [36]. Згідно з Шведським реєстром аритмій поширеність фібриляції передсердь у хворих на ХСНзбФВЛШ, ХСН із помірно зниженою ФВЛШ, та ХСНзнФВЛШ – 65 %, 60 % та 53 %, відповідно [37].

Чинники ризику та механізми розвитку серцевої недостатності та фібриляції передсердь тісно корелюють між собою [38]. Гемодинамічні порушення: тахиситолія, відсутність повноцінної систоли передсердь, послідовного скорочення передсердь та шлуночків призводять до серцевої дисфункції та серцевої недостатності [39].

Поширеність ХСН становить від 33 % до 56 % та залежить від типу фібриляції передсердь [40].

При фібриляції передсердь серцевий викид зменшується майже на чверть внаслідок втрати повноцінної систоли передсердь. Аритмічні та прискорені скорочення шлуночків при фібриляції передсердь призводять до шлуночкової дисфункції, а в ряді випадків до тахізалежної кардіоміопатії [34].

З тяжкою діастолічною дисфункцією пов'язані майбутні епізоди фібриляції передсердь [35], а постійна форма фібриляції передсердь викликає зростання 3-річного ризику загальної смертності і госпіталізацій спричинених інсультом, ХСН та фібриляцією передсердь як у чоловіків, так і у жінок [41]. При даній фібриляції передсердь спостерігається їх важка дисфункція та аномальне поєднання правошлуночкової та пульмональної недостатності у порівнянні з пацієнтами з ХСНзбФВЛШ з синусовим ритмом [42].

Коморбідність у хворих на серцеву недостатність залишається актуальною проблемою внаслідок ураження органів-мішеней при кардіо-

васкулярних захворюваннях [1]. На сьогодні найбільш інтенсивно вивчається взаємозв'язок між патологією серцево-судинної системи і нирками [12, 43].

Ниркова дисфункція, один з найзагрозливіших станів при ХСН, частота якого коливається від 25 до 60 %. Хронічна серцева недостатність та хронічна хвороба нирок часто співіснують та мають спільні фактори ризику (гіпертонію, діабет, гіперліпідемію) і пов'язані з різким збільшенням ризику смертності [44]. У пацієнтів з ХСН спостерігається більш швидке зниження функції нирок порівняно із загальною популяцією [45]. Первісною причиною ниркової дисфункції при ХСНзбФВ вважають артеріальну гіпертензію. Зазвичай до гіпертензії приєднується ХСН, що і викликає пошкодження нирок, як додатковий агресивний чинник.

На даний момент, сформована концепція асоціації міокардіальної та ниркової дисфункції, які обумовлені багаточисельними взаємообтяжуючими патофізіологічними механізмами, сприяють подальшому прогресуванню ХСН і ХНН, погіршенню найближчого і віддаленого прогнозу [14].

Отже, потребують подальшого вивчення клініко-патогенетичні механізми серцевої недостатності, що обумовлюють ниркову дисфункцію.

## **1.2 Взаємозв'язок ниркової дисфункції та предиктори її розвитку у хворих на хронічну серцеву недостатність**

ХНН є добре встановленим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), і все ж механізми, що пов'язують найпоширеніший показник функції нирок, оцінювану за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), із атеросклерозом незрозумілі [46].

Ниркова дисфункція - найпоширеніший і найзагрозливіший супутній коморбідний стан, пов'язаний з ХСН, що значно погіршує віддалені результати лікування та сприяє зростанню смертності [47]. Підвищений ризик раптової кардіальної смерті залишається навіть при ефективному лікуванні ІХС та гіпертензії у пацієнтів із нирковою дисфункцією, і напревеликий жаль

цей ризик прогресивно збільшується із подальшим зниженням функції нирок [12].

Зазвичай ХСН і ХНН співіснують, і важко визначити, який із двох процесів захворювання є первинним. Пошкодження ниркових каналців спостерігається у хворих на ХСН через пошкодження тубуло-інтерстицію внаслідок гіперперфузії ниркової тканини або через пошкоджений клубочковий фільтраційний бар'єр [48].

У дослідженні групи Digitalis Investigation Group у 45 % хворих на ХСН була виявлена субклінічна ХНН, з якою асоціювався вищий рівень госпіталізації та смертності [49].

Основна гемодинамічна залежність між серцем і нирками широко розглядається як головна рушійна сила серцево-ниркової взаємодії, що призводить до несприятливих наслідків [50].

Ренальна дисфункція у хворих із серцевою недостатністю носить поліетіологічний характер та значною мірою обумовлений супутньою патологією в анамнезі. Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, нефрологічні захворювання, гемодинамічні і нейрогуморальні зсуви, викликані ХСН, так званий кардіоренальний синдром є результатом поєднання зазначених вище причин [51].

У хворих із серцевою недостатністю ниркова дисфункція може бути як хронічною, так і гострою, що знайшло відображення в сучасній класифікації кардіоренальних і ренокардіальних синдромів.

У 2008 р. була сформована концепція кардіоренальних взаємовідносин або кардіоренальний синдром, що визначається як гостра або хронічна дисфункція серця та нирок через важливі взаємодії між захворюваннями серця та нирками. Як правило, серцеві захворювання пов'язані з прогресуванням ниркової хвороби та зниженням функції нирок [52].

Відповідно до класифікації пропонується 5 типів синдрому [14]:

1. Гострий кардіоренальний синдром – гостра дисфункція нирок викликана гострим порушенням функції серця, наприклад при інфаркті міокарда.

2. Хронічний кардіоренальний синдром – дисфункція нирок внаслідок хронічних порушень функції серця, наприклад при ХСН.

3. Гострий ренокардіальний синдром – міокардіальна дисфункція внаслідок гострого порушення функції нирок, наприклад, уремична кардіоміопатія при гострому гломерулонефриті або гострій нирковій недостатності.

4. Хронічний ренокардіальний синдром – дисфункції серця обумовлена хронічним порушенням функції нирок, наприклад, гіпертрофія та ХСНзбФВ ЛШ на тлі хронічного гломерулярного та інтерстиціального ураження нирок.

5. Вторинний кардіоренальний синдром – поєднання дисфункції серця і нирок з вторинними ураженнями цих органів при системних захворюваннях.

Відомо, що наявність кардіоренального синдрому у хворих ХСН та ішемічною хворобою серця (ІХС) характеризується не тільки широкою поширеністю, але і негативним прогнозом щодо ризику як ниркових, так і серцево-судинних подій [53].

Класифікація, діагностика та лікування КРС при серцевій недостатності залишається у фокусі сучасних досліджень [54]. Слід зауважити, що обмеженням дефініції та класифікації КРС є відсутність об'єктивних критеріїв діагностики ступіней порушення функції нирок.

Хронічна хвороба нирок внаслідок ХСН є проявом КРС 2-го типу. ХХН в свою чергу викликає функціональні зміни серця і судин та підвищує ризик смертей від усіх та серцевих причин. Прогресування декомпенсації серця при КРС 2 типу погіршує функціонування компенсаторних механізмів, зростає виразність порушень, що прискорює розвиток більш важких стадій захворювання [55]. Артеріальна гіпертензія, наявна у 80 % хворих з серцевою недостатністю, ускладнюється гіпертензивною нефропатією, та є в цій когорті



провідним чинником ниркової дисфункції і викликаного нею ураження серця та судин [14].

Дане приєднання ХСН посилює і прискорює пошкодження нирок, сприяючи розвитку «кардіальної» нефропатії і подальшого наростаючого прогресування ХНН. Проте, гіпертензивне ураження нирок у хворих з порушенням діастолічного наповнення серця ЛШ, не є лише наслідком впливу на нирки підвищеного тиску, а й цілої низки нейрогормональних, гемодинамічних та інших зрушень, притаманних серцевій недостатності [56].

Підтвердженням того, що гіпертензія є першопричиною ниркової дисфункції стало раннє виявлення у хворих на ХСНзбФВ ХНН, до якої тільки потім приєднується серцева недостатність в якості додаткового чинника, що сприяє пошкодженню нирок.

Формування гіпертрофії ЛШ можливо пов'язано об'ємним перевантаженням серця в цій когорті пацієнтів. У більшості хворих на ХНН гіпертрофічне ремоделювання серця вважається компенсаторним механізмом, наявність якої, нажаль, підвищує ризик раптової кардіальної смерті майже в 2 рази [12].

Додавання вираженої ХНН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) чинить негативний вплив на перебіг ХСНзбФВ. Дисфункція нирок на доклінічному етапі ХСНзбФВ асоціюється з подвійним прискоренням трансформації ХСН в клінічну стадію, та вірогідно збільшує ризик досягнення кумулятивної точки, що поєднує прогресивну СН та смерть [17]. Загальна смертність хворих на маніфестну ХСНзбФВ зростає в 1,5 рази за умови зниження ШКФ менше 45,6 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а приєднання помірної альбумінурії у таких осіб погіршує прогноз в 2,71 рази.

Поєднання декількох механізмів лежить в основі ХНН у хворих на серцеву недостатність, в першу чергу пов'язаних із венозним застоєм та гемодинамічними змінами, що призводять до пошкодження каналців (та вторинної травми клубочка), затримки солі та води (з подальшим перевантаженням рідини), застійних явищ в нирках, склерозу та фіброзу.

Порушення функції нирок може бути більш очевидним у хворих з більш тяжким перебігом або пацієнтів старшого віку з гострою декомпенсованою СН, які втратили внутрішньониркову судинну ауторегуляцію [57].

Функція нирок може діяти як "барометр" тяжкості ХСН [58]. Пошкодження каналців нирок спостерігається у хворих на ХСН внаслідок пошкодження тубуло-інтерстицію внаслідок гіперперфузії ниркової тканини або через пошкодження клубочкового фільтраційного бар'єру [59].

Морфологічні дослідження М. Tanaka et al. [60], у 20 хворих на ХСН з ФВ ЛШ < 40% і середніми вихідними значеннями ШКФ 68,2 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> довели значну роль запального ураження тубуло-інтерстицію у розвитку нефропатії на тлі венозного застою. Через 6,5 років лікування діуретиками і антагоністами альдостерону автори отримали суттєве зниження у хворих ШКФ до 30,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та збільшення діаметра НПВ з 17,5 мм до 20,5 мм.

Ниркова дисфункція при серцевій недостатності обумовлює несприятливі наслідки і часто обмежує агресивну діуретичну терапію. Вона драматично погіршує прогноз у хворих на ХСН з нФВЛШ. В трайлах SOLVD та SAVE встановлено кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ, нирковою дисфункцією та летальністю [7]. Летальність при зниженні ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> зросла в 2,1, при зниженій ФВ ЛШ – в 3,8 рази, при збереженій ФВ ЛШ – в 2,9 рази.

В прогнозуванні та оптимізації тактики лікування, в залежності від типів КРС та фенотипу ХСН є корисним використання кардіоренальних біомаркерів [61].

Отже, покращення прогнозування перебігу ішемічної серцевої недостатності передбачає подальше вивчення предикторної ролі не тільки гуморальних чинників, а й участі структурно-геометричних, функціональних змін серця та тубуло-інтерстицію нирок в клінічних наслідках КРС 2 типу. Розробка цього напрямку дозволить індивідуалізувати прогноз у хворих на серцеву недостатність та сприятиме удосконаленню методів корекції виявлених порушень.

### 1.3 Біологічні маркери ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН: клінічне, діагностичне і прогностичне значення

Останнім часом для виявлення тубуло-інтерстиціального пошкодження нирок широкого поширення набули лабораторні тести, засновані на визначенні білків-біомаркерів у сечі, які продукуються клітинами проксимальних канальців у відповідь на різні пошкоджуючі стимули і надходять в просвіт нефрона (NAG, NGAL, IL-18, KIM-1, кластерин, цистатин С, 2 $\beta$ , нетрин-1, L-FABP, CYR61, фетуїн-А, альбумін). Біомаркери пошкодження тубуло-інтерстицію нирок, такі як нейтрофільний желатиназний асоційований ліпокалін (NGAL), молекула пошкодження нирок-1 (KIM-1), N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза (NAG), спочатку були визначені як маркери гострого пошкодження нирок (ГПН), а також пов'язані як із частотою, так і з прогресуванням ХНН. Важливо зазначити, що ХНН має доведений зв'язок із серцево-судини захворюваннями, і зазначено що ГПН також впливає на серцево-судині події [62].

Дослідження показали, що більш високі рівні маркерів пошкодження тубуло-інтерстицію, N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза та молекула пошкодження нирок-1, спричиняють більш несприятливий прогноз при ХСН незалежно від рівня ШКФ [48, 63].

Сучасні кардіоренальні біомаркери надають цінну інформацію щодо ранніх ознак пошкодження серця та нирок, відновлення та довгострокових наслідків. Визначення змін рівня креатиніну не задовольняє критеріям ранньої діагностики гострого пошкодження нирок (ГПН) через значне відставання у часі від 24 до 48 годин, та залежність від м'язової маси та віку пацієнтів [47], що унеможлиблює своєчасне проведення коригувальних терапевтичних заходів [9].

N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamidase; NAG) – це лізосомальний фермент, з молекулярною масою 130-140 кДа, що походить із проксимальних канальцевих клітин, не фільтрується через клубочки і свідчить

про пошкодження проксимальних каналців нирок при виявленні в сечі. NAG сечі вважається відносно простим, недорогим, швидким і неінвазійним надійним маркером для виявлення та спостереження за пошкодженням / функцією ниркових каналців у різних умовах [64]. Підвищення активності NAG в сечі розглядається як специфічний маркер раннього, субклінічного пошкодження проксимальних каналців і навколишнього їх сполучної тканини при гострих і хронічних захворюваннях нирок [42 - 44].

NAG сечі оцінюють у пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, використовують для прогнозування погіршення функції нирок та смертності у пацієнтів із ХСН. Кардіоренальні біомаркери, особливо NAG, пов'язані з більшою смертністю хворих на ХСН, навіть в умовах збереженої функції нирок, оціненої за ШКФ [64].

NAG стабільний в сечі, стійкий до зміни рН і температури. Активність NAG в сечі значно підвищується при первинному і вторинному пошкодженні нирок, отруєнні важкими металами, трансплантації нирок, пухлини нирок, гіпертензії, прееклампсії, що відбувається задовго до зміни показників тестів, що застосовуються для оцінки функцій нирок [45]. Даний показник є виключно стабільним, не змінюється у пацієнтів з постуральною протеїнурією, не залежить від бактеріального забруднення сечі, від рівнів лейкоцитурії та еритроцитурії, його прийнято вважати найбільш точним і широко поширеним маркером тубулярного пошкодження нирок.

Однак діагностичні можливості NAG для ідентифікації певного фенотипу кардіоренального синдрому обмежені, оскільки рівень NAG збільшується при цукровому діабеті та артеріальній гіпертензії [65].

Молекула пошкодження нирок 1 (Kidney Injury Molecule-1; KIM-1) в сечі є розчинною формою зовнішнього іммуноглобулінового домену трансмембранного глікопротеїну 1 типу, який локалізований переважно в люменальних мембранах клітин проксимальних каналців [66].

У каналцієвих клітинах KIM-1 функціонує також як рецептор, який бере участь в окисленні різних ліпопротеїдів і включається в процеси

знешкодження речовин, що володіють імуномодулюючими та токсичними властивостями [67].

KIM-1 не міститься в нирках здорових людей і тварин, але експресується в дуже великих кількостях в епітеліальних клітинах проксимальних каналців після ішемії або токсичного ушкодження [47].

KIM-1 є високоспецифічним маркером ішемічного ГПН і його концентрація в сечі є предиктором результату лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок [68].

Гостре пошкодження нирок ішемічної чи іншого генезу викликає в дедиференційованих клітинах проксимальних каналців швидку експресію гену KIM-1. Інформативність KIM-1 як біомаркеру гострого ішемічного некрозу каналців нирок у людей була вперше продемонстрована авторами в 2002 р. Концентрація KIM-1 в сечі зростає через 6 годин після ГПН і швидко збільшується впродовж найближчих 24 год, включаючись в механізм, що захищає нирки від гострого пошкодження. На експериментальних моделях показано, що підвищення рівня KIM-1 пов'язано з ішемічним впливом на нирки і не завжди супроводжується підвищенням вмісту азоту сечовини і креатиніну в крові. KIM-1 визначають за допомогою імуноферментного аналізу. Клінічні дослідження, присвячені з'ясуванню діагностичної та прогностичної цінності KIM-1 сечі у хворих із ХНН, обмежуються поки невеликими клінічними спостереженнями [69].

KIM-1 незалежно пов'язаний з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями [62].

Jungbauer C.G. і співавт., визначили, що KIM-1 був значно підвищений у пацієнтів з ХСН в порівнянні зі здоровими особами. KIM-1 значно зростав зі зниженням функції лівого шлуночка. KIM-1 був також предиктором смертності від усіх причин і повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Jungbauer C.G. і співавт. припустили, що каналцеве ураження нирок при ХСН може бути присутнє і у пацієнтів з нормальною функцією

нирок. Отже, KIM-1 є потенційними маркером кардіоренального синдрому з додатковою прогностичною цінністю [14].

Ліпокалін, нейтрофільний желатиназо-асоційований (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) вважається одним з найбільш інформативних біомаркерів гострої ниркової недостатності (ГНН) та хронічної хвороби нирок (ХХН) [70]. Він являє собою невеликий гліколізований білок сімейства ліпокалінів масою 25 кДа, ген якого на постійно низькому рівні знаходиться в нейтрофілах, гепатоцитах, клітинах проксимальних і дистальних ниркових каналців. У здорових людей його концентрація становить менше 20 нг/мл, як у сироватці, так і в сечі. NGAL синтезується в різних типах клітин органів, вивільняється в плазму з вторинних гранул активованих нейтрофілів [66].

Доведено, що NGAL бере участь в запальних, атеросклеротичних процесах і може виступати в якості біомаркера серцево-судинних захворювань та ХСН [70].

У хворих на ХСН збільшення смертності від усіх причин та зростання кількості госпіталізацій пов'язують з активацією NGAL в кардіоміоцитах та підвищенням його рівня [71].

Підвищений рівень NGAL в плазмі крові при ГНН і ХХН корелює з приростом його концентрації в сечі, але не відображає справжнього ушкодження нирок, так як значна його частина надходить з екстраренальних джерел [66].

Рівень NGAL у сироватці крові може бути підвищеним у хворих на ішемічну хворобу серця та ХСН, у тому числі у пацієнтів без дисфункції нирок і корелює з тяжкістю серцевого захворювання. Також, NGAL довів свою прогностичну значущість у літніх людей без захворювань нирок при дослідженні показників захворюваності та серцево-судинної смертності [72]. Серцева недостатність, особливо у літніх людей, асоціюється з підвищенням вмісту цитокінів та маркерів запалення в плазмі. З іншого боку NGAL – не тільки цитокін, а й маркер запалення. Деякі дослідники прийшли до висновку, що «вимір плазматичного NGAL при ХСН може мати важливе прогностичне

значення, що розширює діагностичне значення цього цитокіну за межі ренальних захворювань» [47]. За даними авторів [47] до складу ренальних порушень у хворих на серцеву недостатність входять: зниження ШКФ, альбумінурія, та підвищення вмісту NGAL в сечі.

Отже, дослідження сироваткового та сечового вмісту NGAL у хворих на серцеву недостатність може бути корисним скринінговим показником функціональних порушень нирок.

#### **1.4 Сучасні підходи до тактики ведення і лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю з порушенням функції нирок**

Важливим аспектом в менеджменті ХСН є забезпечення клініцистів та хворих на ХСН необхідними знаннями та ресурсами для прийняття оптимальних рішень щодо тактики їх лікування. Прогностична модель - це один із таких ресурсів, який визначається як формальне поєднання кількох предикторів, на основі якого можна розрахувати ризики конкретного результату для окремих пацієнтів [73].

ХСН пов'язана з порушенням функціональної спроможності, а також значною захворюваністю через часті госпіталізації. На жаль, незважаючи на поганий прогноз, лікування ХСН є дуже суперечливим, і до теперішнього часу не показано, що жодна терапія знижує смертність, особливо при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду [74].

Метою персоналізованої медицини є пропозиція індивідуального підходу до кожного пацієнта для забезпечення найбільш ефективної терапії без зайвих методів лікування, з одночасним зменшенням ризиків та побічних ефектів [75]. Даний підхід до лікування хворих на ХСН повинен покращувати клінічний статус, збільшувати функціональні можливості та якість життя, попереджати госпіталізації і зменшувати смертність.

Покращення виживаності хворих на ХСНзнФВ пов'язано насамперед з засобами нейрогуморальної модуляції (ІАПФ, АМР і бета-адреноблокатори),

які слід призначати всім хворим на ХСНзнФВ за умови відсутності протипоказань та поганої їх переносимості.

Первинна профілактика ХСН полягає в усуненні причин і/або лікуванні захворювань, що викликають ураження кардіо-васкулярної системи. Оптимальне управління балансом натрію і позаклітинної рідини повинно досягатися за рахунок низькосольової дієти при адекватному використанні ІАПФ [76]. Ця стратегія складає основу профілактики КРС 2 типу.

Зниження смертності, гальмування прогресії ХСН, досягається за рахунок використання бета-блокаторів, препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (ІАПФ, БРА), блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), інгібіторів рецептора ангіотензину і непрілізину (ARNi) [77].

Питання оптимальних доз бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів альдостерону, статинів у пацієнтів із ХСН остаточно не вирішене. Досягнення максимально переносимих доз ліків хоча і пов'язане зі зниженням смертності, але супроводжується збільшенням побічних ефектів лікарських засобів.

Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту зменшують загальну смертність хворих на серцеву недостатність [57]. За умов відсутності протипоказань та непереносимості ІАПФ рекомендовані всім хворим з клінічними ознаками ХСН. Оптимальне пригнічення РААС досягається поступовим збільшенням доз ІАПФ до максимально переносимих. Кожен другий хворий, який приймає ІАПФ, наражається на підвищення сироваткового альдостерону (меншою мірою це стосується БРА), що отримало назву «феномена вислизання» [12].

Додаткове зменшення захворюваності і смертності у хворих на маніфестну ХСНзнФВ досягається призначенням комбінації ІАПФ, діуретиків, та бета-адреноблокаторів [78 - 79]. В дослідженні SENIORS було доведено зниження первинних кінцевих точок (загальна смертності від усіх причин та госпіталізації стосовно серцево- судинних захворювань) у пацієнтів



з ХХН, які отримували лікування небівололом [57]. Проте, остаточно не визначено, чи слід призначати адреноблокатори до початку лікування ІАПФ. Тільки у стабільних хворих рекомендовано починати низькодозову терапію бета-адреноблокаторами, з подальшою титрацією до максимальної переносимої дози.

Інгібітори рецептора ангіотензину і непрілізину (ARNi). Дослідження PARADIGM-HF показало, що сакубітрил / валсартан (ARNi) у порівнянні з еналаприлом знижує серцево-судинну смертність (13,3% проти 16,5%; HR, 0,80 [95% ДІ, 0,71-0,89]) та зменшує госпіталізації з приводу серцевої недостатності (12,8% проти 15,6%; ЧСС, 0,79 [95% ДІ, 0,71-0,89]) у пацієнтів із ХСНзнФВЛШ.

Зараз існує достатньо даних, що свідчать про те, що пацієнти, які не отримують інгібітори АПФ або БРА, можуть починати терапію безпосередньо сакубітрилом / валсартаном, враховуючи, що ця стратегія доводить свою безпечність, пов'язана із значним зворотним ремоделюванням серця та зменшує ризик ранньої госпіталізації у пацієнтів із нещодавно перенесеною гострою СН [7].

Інгібування непрілізину сакубітрилом може сприяти поліпшенню глікемічних параметрів, а також запобігати зниженню функції нирок [80].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон, спіронолактон) рекомендуються хворим на маніфестну ХСНзнФВЛШ в якості додаткової терапії до ІАПФ і бета-адреноблокаторів, для зменшення частоти госпіталізацій з приводу ХСН та смертності [76 - 77]. У багатьох *трайлах* доведено здатність АМР викликати зворотні зміни у міокарді та стінках артерій [12].

При важкій нирковій дисфункції АМР протипоказані через імовірну гіперкаліємію і прогресування дисфункції нирок [7]. Лікування препаратами АМР виявилось корисним для когорти хворих на серцевою недостатністю та помірною дисфункцією нирок [81]. Допускається незначне зниження ШКФ навіть у пацієнтів з важкою серцевою недостатністю, які вживали АМР,

оскільки позитивний ефект при їх застосуванні, переважає ризик імовірного зниження функції нирок [74]. АМР притаманні нефропротекторні та кардіопротекторні властивості, що обумовлено блокадою ефектів альдостерону, а саме ініціації та підтримки запалення і фіброзу в тканинах серця та нирок. Терапія АМР потребує ретельного контролю рівня калію в сироватці та ниркової функції.

Застосування АМР передбачає дві стратегії:

1) використання високих доз спіронолактону (100-200 мг/добу) в якості калійзберігаючого діуретика у хворих з некомпенсованою серцевою недостатністю;

2) з метою поліпшення прогнозу у післяінфарктних хворих зі ХСНзнФВЛШ або при стабільному перебігу захворювання у вигляді безперервної підтримуючої низькодозової терапії (25-50 мг/добу).

Калійзберігаюча стратегія реалізується шляхом швидкого блокування мінералокортикоїдних рецепторів епітеліоцитів каналців нирок. Ефекти покращення наближеного та віддаленого прогнозу обумовлені тривалим блокуванням МР, які розташовані в нирках, судинах, серці. Тривале блокування МР мінімізує негативні ефекти альдостерону: зменшує ендотеліальну дисфункцію, гальмує процеси фіброзування міокарда та системні прозапальні реакції, вазоспазм, затримку рідини та організмі, що сприяє сповільненню патологічного кардіо-васкулярного ремоделювання, пригніченню системних мінералокортикоїд-опосередкованих механізмів прогресування серцевої недостатності, зменшує проаритмогенний потенціал.

Перші переконливі докази покращення прогнозу при застосуванні АМР у хворих на ХСНзнФВЛШ III-IV ФК були отримані в дослідженні RALES. Додавання до стандартної терапії 25 мг на добу спіронолактону підвищило на третину виживання пацієнтів, за рахунок зменшення кількості випадків раптової кардіальної смертності [81].

Значна кількість побічних ефектів спіронолактону обумовлена взаємодією з рецепторами до інших мінералокортикоїдних рецепторів. Таких негативних впливів позбавлений селективний АМР – еплеренон. Його переваги полягають у вибірковій блокаді тільки рецепторів до альдостерону, чим пояснюється краща переносимість при тривалому прийомі.

Зниження кількості випадків раптової кардіальної смерті на 21 % та смертності від усіх причин на 15 % отримано в дослідженні EPNESUS (2003) при застосуванні селективного АМР еплеренону. Хворим на 3-4 добу інфаркту міокарда додатково призначали 25 мг еплеренону на початку лікування, через 30 діб дозу підвищили до 50 мг. Критеріями включення була ФВ ЛШ < 40 % або цукровий діабет. Найбільший позитивний ефект еплеренону був отриманий у хворих з ФВ менше 30 % - через 24 міс спостереження зафіксовано зниження частоти РСС на 33 %.

Зниження загальної смертності в когорті еплеренону в перші 30 днів інфаркту міокарда перевищило 31 %, а частот РСС на 37 %. Вражаючими були результати лікування еплереноном хворих на інфаркт міокарда із ФВЛШ менше 30 %. На 30 добу лікування отримано зниження смертності від усіх причин на 43 %, кардіоваскулярної смертності на 44 %, раптової кардіальної смертності на 58 %. Позитивний вплив на прогноз низьких доз еплеренону був порівняний з ефектами перкутанних втручань та застосування дезагрегантів.

Після завершення дослідження EPNESUS його добутки було імплементовано до настанов Європейського товариства кардіологів із лікування ГКС з елевацією сегмента ST (2012). Додавання еплеренону показано всім хворим на гострий ІМ із ФВ ЛШ  $\leq 40\%$ , ознаками СН або цукровим діабетом за умови виключення гіперкаліємії, або тяжкої недостатності нирок (клас рекомендації I, рівень доказів B) [82].

Дослідження EMPHASIS-HF (2010) довело користь призначення еплеренону хворим на ХСН із ФВ ЛШ  $\leq 30\%$ , які отримували терапію ББ та ІАПФ. Еплеренон в добовій дозі 50 мг знизив 3-річну смертність від усіх причин на 24 %, кількість шпіталізацій через прогресивну серцеву

недостатність на 42 %, та кількість нових випадків фібриляції передсердь на 42 % [7].

Негативні ефекти АМР обумовлені затримкою калію. Не дивлячись на те, що в когорті еплеренону гіперкаліємія виникала частіше ніж в групі плацебо, це не вимагало відміни препарату частіше ніж в групі плацебо (1,1 % проти 0,9 %).

В даний час доказова база по лікуванню ХСН у хворих з супутнім ураженням нирок дуже мала, через те, що таких хворих зазвичай виключають з досліджень по лікуванню ХСН [14].

У хворих з нирковою дисфункцією частіше зустрічається гіперволемія, що змінює підходи до застосування діуретиків [14]. Перевага надається петльовим діуретикам в помірних дозах в комбінації з іншими сечогінними засобами, через те, що високі дози петльових діуретиків викликають негативні побічні ефекти, внаслідок додаткової нейрогуморальної активації [57]. Петльові діуретики (фуросемід, торсемід) є препаратами вибору, хоча тіазидоподібні діуретики можуть використовуватись для подолання діуретикорезистентності. Основними несприятливими ефектами діуретиків є виснаження об'єму або електролітів; надмірний діурез може схилити до гіпотонії та гострого пошкодження тубуло-інтерстицію нирок. Дозування діуретиків повинно коригуватись в залежності від щоденних коливань маси тіла пацієнта. Метою є досягнення цільових або максимально переносимих доз, бажано після 3-6 місяців лікування [7].

Досягнення максимально переносимих доз ліків хоча і пов'язане зі зниженням смертності, але супроводжується збільшенням побічних ефектів лікарських засобів.

Отже, удосконалення лікувальної тактики, спрямованої на захист нирок може загальмувати прогресування кардіоренального синдрому, покращити якість життя та його тривалість [57].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Дослідження проведено в КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету.

До відкритого, проспективного, когортного дослідження у паралельних групах включено 130 хворих на ХСН ішемічного генезу у віці від 44 до 79 років, медіана віку – 59 [53; 66] року, чоловіки – 54 % (70 осіб), жінки – 46 % (60 осіб), які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 90 хворих на ішемічну хворобу серця без ознак хронічної серцевої недостатності. За віком та гендерними показниками групи були зіставні та вірогідно не відрізнялися.

В якості критеріїв включення використовували наступні положення:

- наявність суб'єктивних симптомів і об'єктивних ознак ХСН (II-IV ФК по NYHA),
- об'єктивні докази наявності дисфункції міокарда лівого шлуночка (згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, 2017 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 добового моніторингування ЕКГ),
  - ЕКГ ознаки перенесеного ІМ,
  - атеросклероз коронарних судин за даним КАГ або МСКТ,
  - перкутанне коронарне втручання, АКШ;
  - письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- гострий коронарний синдром (впродовж останніх 6 місяців);
- гостре порушення мозкового кровообігу впродовж останніх 6 місяців;
- гострі інфекційні захворювання;
- декомпенсований цукровий діабет;
- паренхіматозні захворювання нирок;
- бронхіальна астма важкого персистуючого перебігу;
- вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів;
- гострий і хронічний гломерулонефрит;
- ниркова недостатність (ШКФ <30 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>);
- цироз печінки;
- онкологічні та онкогематологічні захворювання;
- психічні захворювання;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-якої причини.

В якості кінцевих точок дослідження розглядали:

- раптова серцева смерть;
- серцево-судинні 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; при аналізі амбулаторної карти, виписок зі стаціонару, патолого-анатомічного заключення.

Верифікація діагнозу «хронічної серцевої недостатності» проводилась у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016, 2021), Української асоціації кардіологів (2016) з профілактики, діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [5,83].

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 [84], проводилася за рівнем ШКФ.

Для вирішення мети та завдань роботи було сформовано наступні групи:

Перша група – 58 (60 % чоловіків) хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ, медіана віку 68 [63;79] років;

Друга група – 30 хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ), 11 (37 %) чоловіків і 19 (63%) жінки, медіана віку 70 [63;78] років.

Третя група – 42 хворих з ФП, 23 (55 %) чоловіків і 19 (45%) жінки, медіана віку 70 [63;78] років.

Група контролю – 90 хворих на ІХС без ознак ХСН, 32 (36 %) чоловіків і 58 (64 %) жінки, медіана віку 66 [58;71] років

Дослідження відповідає правилам ІСН/GCSP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), чинного законодавства України щодо морально-етичних норм біоетики, про що свідчить протокол № 8 від 15.11.2018 Локального етичного комітету ЗДМУ. Дизайн роботи наведено на рисунку 2.1.

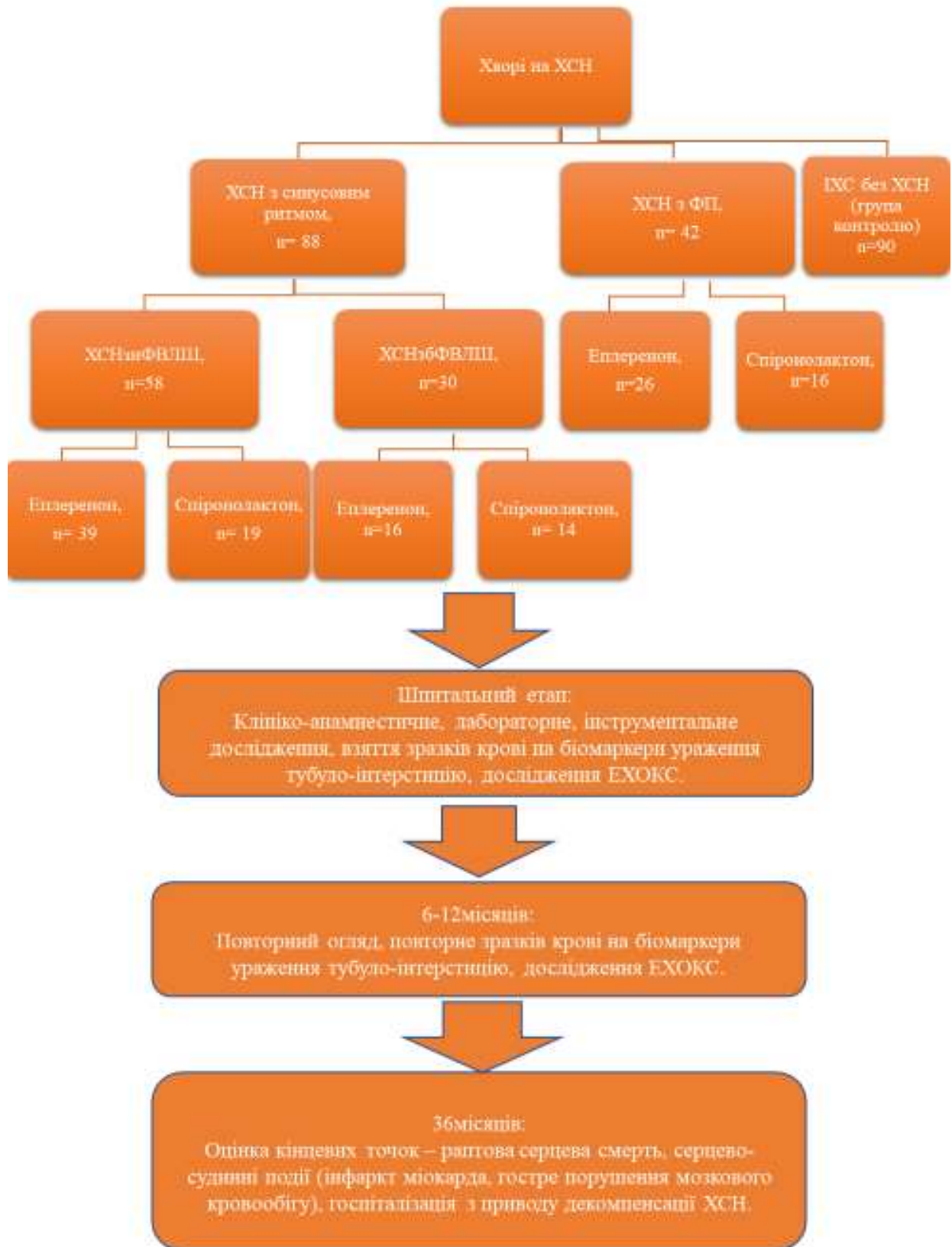


Рисунок 2.1 - Дизайн дослідження.



Наукова робота складалась з трьох напрямків:

- вивчення особливостей клінічного перебігу, структури та функції серця у хворих на ХСН ішемічного генезу;
- дослідження маркерів ураження тубуло-інтерстицію,
- порівняльного аналізу програм лікування, оцінка їх ефективності щодо зменшення ризику настання кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу з ураженням тубуло-інтерстицію.

На шпитальному етапі проводили: анамнестичне, загально-клінічне, біохімічне, електрокардіографічне та доплерехокардіографічне дослідження, забір зразків крові на маркери ураження тубуло-інтерстицію нирок.

Аналіз кумулятивних кінцевих точок проводився через три роки з моменту включення хворих в дослідження. В якості кінцевих точок розглядали наступні події: раптову кардіальну смерть, інфаркт міокарда, інсульт, випадки шпиталізації з приводу прогресивної серцевої недостатності. За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу встановлювали залежні і незалежні предиктори несприятливих серцево-судинних подій.

*Клінічна характеристика пацієнтів.* Групи пацієнтів були зіставні за віком, ростом, вагою, індексом маси тіла. Середній зріст у групі хворих на ХСНзнФВЛШ -  $170,26 \pm 10,05$  см, у групі ХСНзбФВЛШ -  $166,23 \pm 10,74$  см, ( $p = 0,086$ ). Вага у групі хворих на ХСНзнФВЛШ -  $81,97 \pm 17,81$  кг, проти  $83,74 \pm 17,17$  кг у хворих на ХСНзбФВЛШ, ( $p = 0,657$ ). ІМТ також не відрізнявся у обох групах -  $28,12 \pm 4,70$  кг/м<sup>2</sup> проти  $28,12 \pm 4,70$  кг/м<sup>2</sup>, ( $p=0,057$ ).

Хворі на ХСН з фібриляцією передсердь мали середній зріст -  $171,05 \pm 9,10$  см або 172 (164; 178) см, вага -  $88,02 \pm 17,60$  кг або 85 (78; 98) кг, ІМТ дорівнював  $30,05 \pm 5,48$  кг/м<sup>2</sup> або 29 (27; 33) кг/м<sup>2</sup>.

Пацієнти на ХСНзнФВЛШ мали більш високий бал задишки за шкалою Борга на початку тесту  $1,95 \pm 1,25$  проти  $1,03 \pm 0,72$  балів у хворих на ХСНзбФВЛШ ( $p < 0,001$ ) та у кінці тесту -  $5,36 \pm 1,44$  проти  $3,97 \pm 1,03$  бали ( $p < 0,0001$ ).

Група пацієнтів на ХСН з фібриляцією передсердь також мала високий бал задишки за даною шкалою  $1,55 \pm 1,11$  балів, на прикінці тесту  $4,79 \pm 1,44$  балів.

Хворі на ХСНзнФВЛЖ продемонстрували більш тяжкий перебіг ХСН відповідно до теста з 6-ти хвилинною ходою, у порівнянні з хворими на ХСНзбФВЛЖ. Хворі на ХСНзнФВЛЖ подолали  $259 \pm 55$  м або 273 (230; 305) м, що відповідає 3 функціональному класу за Нью-Йорською класифікацією (NYHA), проти  $301 \pm 37$  м або 300 (280; 330) м у хворих на ХСНзбФВЛЖ, що відповідає 2 функціональному класу NYHA ( $p=0,001$ ).

Хворі на ХСН з ФП подолали  $272 \pm 47$  м або 278 (255; 300) м тесту з 6-ти хвилинною ходою, що відповідає 3 функціональному класу за NYHA.

При оцінці характеристики скарг відповідно до шкали оцінки клінічного стану (ШОКС) В. Марєєва, у хворих на ХСНзнФВЛЖ достовірно більші бали мали наступні пункти: задишку ( $p = 0,015$ ), положення у ліжку ( $p = 0,002$ ), хрипи у легенях ( $p = 0,003$ ), і відповідно загальну суму балів ( $p = 0,004$ ) в порівнянні з хворими на ХСНзбФВЛЖ. Середні значення отриманих балів за шкалою ШОКС представлені в табл 2.1.

Таблиця 2.1 - Середні значення оцінки ступеню важкості ХСН за модифікованою шкалою ШОКС,  $M \pm SD$ , Me (Q25;Q75)

Параметри шкали ШОКС	Хворі на ХСН зі зниженою ФВЛШ, n=58	Хворі на ХСН зі збереженою ФВЛШ, n=30	p
Задишка	$1,33 \pm 0,54$	$0,97 \pm 0,49$	0,015
	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0;1,0)	
Зміни маси тіла за останій тиждень	$0,26 \pm 0,44$	$0,30 \pm 0,47$	0,756
	0,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;1,0)	

Продовження таблиці 2.1

Перебои в роботі серця	0,55±0,50	0,43±0,50	0,369
	1,0 (0,0;1,0)	0,0 (0,0;1,0)	
Положення в ліжку	1,28±0,72	0,73±0,52	0,002
	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (0,0;1,0)	
Набухання шийних вен	0,03 ± 0,18	0,00 ± 0,00	0,796
	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	
Хрипи у легенях	0,88±0,80	0,33±0,48	0,003
	1,0(0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	
Ритм галопу	0,03±0,18	0,00±0,00	0,796
	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	
Розмір печінки	0,74±0,69	0,60±0,50	0,514
	1,0 (0,0;1,0)	1,0 (0,0;1,0)	
Набряки	1,22 ± 0,68	1,13±0,63	0,615
	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0;2,0)	
Рівень систолічного АТ	0,28±0,52	0,13±0,35	0,393
	0,0(0,0;0,0)	0,0(0,0;0,0)	
Загальна сума балів	6,60±3,05	4,63±1,90	0,004
	6,0 (4,0;8,0)	4,0 (3,0;6,0)	

У групі хворих з ФП (n= 42) превалювали бали за наступні пункти: задишка  $1,00 \pm 0,66$  або 1 (1; 1) бали, положення у ліжку  $1,07 \pm 0,64$  або 1 (1; 1) бали, хрипи у легенях  $0,62 \pm 0,66$  або 1 (0; 1) бали, розмір печінки  $0,83 \pm 0,62$  або 1 (0; 1) бали, та набряки  $1,31 \pm 0,56$  або 1 (1; 2) бали. Жоден хворий у даній групі не мав набухання шийних вен та ритм галопу. Всі хворі отримали 1 бал за пункт порушення ритму. Загальна сума балів склала  $6,24 \pm 2,85$  або 6 (4; 7) бали в даній когорті хворих.

Пацієнти обох груп з синусовим ритмом вірогідно відрізнялись між собою та функціональними класами згідно з Нью-Йорською класифікацією. Переважна більшість пацієнтів ХСНзФВЛШ мала третій ФК NYHA (67 %,

$p=0,033$ ), в той час, як при ХСНзбФВЛШ превалював другий ФК NYHA (57 %,  $p=0,005$ ). Також у групі хворих на ХСНзбФВЛШ були відсутні пацієнти з четвертим ФК NYHA в той час, як при ХСНзнФВЛШ було 7 % ( $n=4$ ) таких хворих.

Група пацієнтів на ХСН з фібриляцією передсердь за характеристикою тотожна до групи хворих на ХСНзнФВЛШ. Відповідний розподіл хворих усіх груп за функціональними класами представлений на діаграмі (рисунок 2.2).

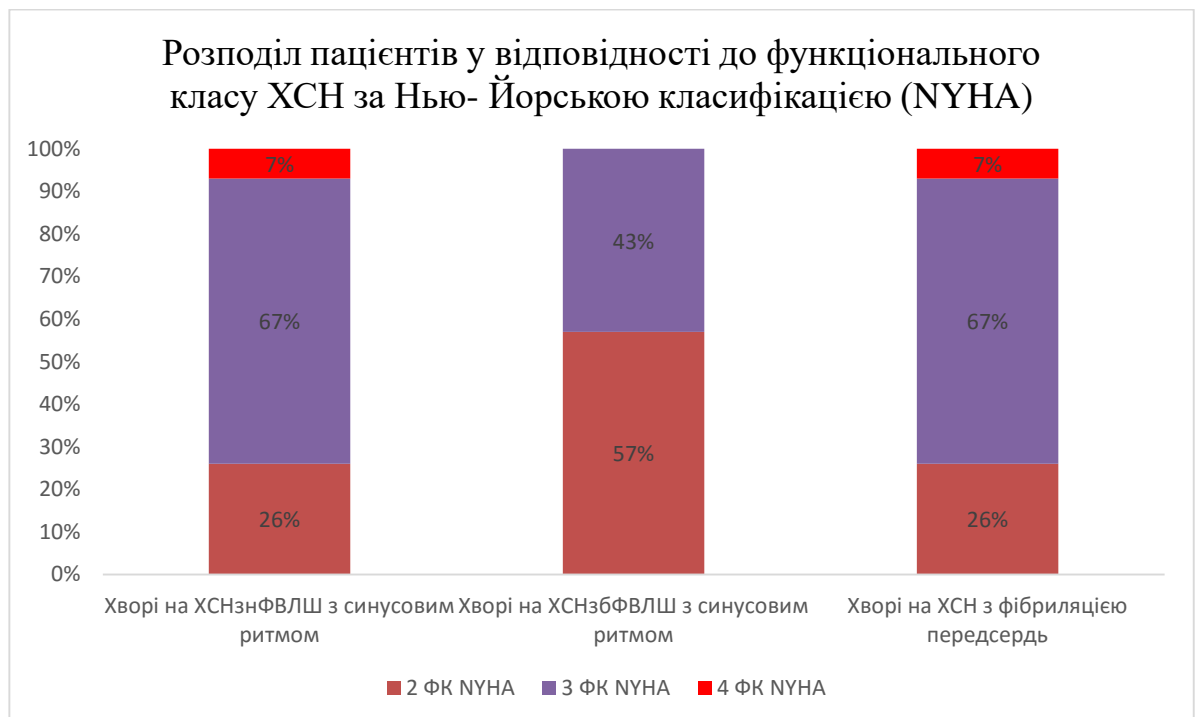


Рисунок 2.2 - Розподіл пацієнтів у відповідності до функціонального класу ХСН за Нью-Йорською класифікацією.

Лікування хворих на серцеву недостатність проводилось у відповідності до наказу МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю» [85], рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016, 2021) [83], Американської Колегії Кардіологів (2021) [77] та Асоціації кардіологів України (2016) [5]. Перелік обов'язкових засобів терапії ХСН включав інгібітори АПФ або

блокатори рецепторів ангіотензину, бета-адреноблокатори, антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, діуретики, антикоагулянти, антиагреганти, гіполіпідемічні препарати.

Таблиця 2.2 - Частота призначення хворим на ХСН базисних та допоміжних препаратів

Група препаратів	ХСН <sub>3нФВ</sub> ЛШ, n=58	ХСН <sub>3бФВ</sub> ЛШ, n=30	p
Бета-блокатори	98 % (n=57)	97 % (n=29)	0,7694
ІАПФ або БРА	93 % (n=54)	97 % (n=29)	0,4427
• Раміприл	39 % (n=54)	23 % (n=54)	0,1355
АМР	100 %	100 %	1,0000
• Еплеренон	67 % (n=39)	53 % (n=16)	0,2026
• Спіронолактон	33 % (n=19)	47 % (n=14)	0,2026
Петльові діуретики	95 % (n=55)	77 % (n=23)	0,0127
• Торасемід	84 % (n=49)	77 % (n=23)	0,4239
• Фуросемід	11 % (n=6)	0 % (n=0)	0,0766
Тіазідоподібні діуретики	15 % (n=9)	23 % (n=7)	0,3542
Статини	97 % (n=56)	97 % (n=29)	1,0000
• Аторвастатин	62 % (n=36)	67 % (n=20)	0,6450
• Розувастатин	34 % (n=20)	30 % (n=9)	0,7054
Дезагреганти	100 %	100 %	1,0000
• АСК	47 % (n=27)	40 % (n=12)	0,5923
• Клопідогрел	53 % (n=31)	60 % (n=18)	0,5329

Середні терапевтичні дози препаратів, застосованих для лікування хворих на ХСН наведено в таблиці 2.3

Таблиця 2.3 - Середні терапевтичні дози препаратів, застосованих для лікування хворих на ХСН (n=88)

Клас препаратів	Назва препарату	Середня доза, M±SD
Бета-блокатори	Бісопролол	4,18 ± 1,71
	Карведілол	15,17 ± 11,09
ІАПФ	Раміприл	2,70 ± 1,99
	Еналаприл	8,125 ± 6,22
	Периндоприл	5,09 ± 2,42
БРА	Валсартан	184,00 ± 75,89
	Кандесартан	12,00 ± 4,61
Петльові диуретики	Торасемід	8,40 ± 4,50
АМР	Еплеренон	24,77 ± 9,46
	спіронолактон	21,02 ± 8,24
Дезагреганти	Клопідогрель	75,02 ± 0,14
	АСК	78,21 ± 8,46
Статини	Аторвастатин	20,89 ± 5,80
	Розувастатин	14,23 ± 8,57

Хворі на ХСН із фібриляцією передсердь в якості антиаритмічної терапії використовувались бета-адреноблокатори.

По закінченні стаціонарного етапу всі хворі продовжували отримувати амбулаторне лікування. Перший телефонний контакт з хворими здійснювали через місяць після виписки з лікарні, а в подальшому кожні півроку. Під час розмови з'ясовували скарги та дотримання хворим рекомендацій щодо запропонованої лікарем медикаментозної терапії. У випадках виникнення у пацієнтів ургентних клінічних ситуацій з приводу прогресивної серцевої недостатності, інфаркту або інсульту, хворі надсилали електронною поштою виписки із ЛПЗ, в яких вони отримували спеціалізовану медичну допомогу. В

такий спосіб оцінювали кількість та частоту несприятливих серцево-судинних подій.

Крім телефонних контактів, через 6 та 12 місяців після залучення хворих до дослідження, їх було додатково викликано з метою повторного огляду, контролю показників гемодинаміки, повторного забору матеріалів для дослідження, та корекції терапії.

На завершальному етапі аналізували показники виживаності та оцінювали кількість кінцевих точок шляхом телефонного опитування хворих. Після закінчення трьох років спостереження або при досягненні кінцевої точки хворі виключалися зі дослідження.

В дисертаційній роботі використано загально-прийнятую термінологію, затверджену експертами ВООЗ та кардіологічних товариств.

## **2.2 Методи дослідження**

Загальноклінічні обстеження. В основу вибору методів дослідження були покладені рекомендації Європейського Товариства Кардіологів, Асоціації кардіологів України (2016), Американської Асоціації Серця й Американської Колегії Кардіологів (2021) по веденню хворих на хронічну серцеву недостатність [5, 77, 83].

Всі пацієнти проходили ретельне клінічне обстеження, з обов'язковим з'ясуванням скарг та анамнезу, отриманням даних об'єктивного фізикального, лабораторного та інструментального дослідження у відповідності до загальноприйнятих протоколів та настанов [85].

Хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження, що включало загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, ехокардіографію.

Антропометричні дослідження включали визначення росту та маси тіла з точністю до 0,5 см та до 0,1 кг, відповідно. Оцінка ступеню ожиріння здійснювалась шляхом розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та індексу Кетле,

тобто співвідношення ваги тіла (кг) до квадрата зросту ( $m^2$ ). У всіх випадках коли показник ІМТ перевищував позначку  $30 \text{ кг}/m^2$  діагностували ожиріння.

Оцінка толерантності до фізичного навантаження здійснювалась за допомогою тесту 6-хвилинної ходи. Зараховували дистанцію пройдену хворим за 6 хв, а також ступінь задишки за шкалою Борга. На підставі отриманих даних діагностували функціональний клас (ФК) серцевої недостатності згідно рекомендацій Європейського та Українського товариств кардіологів. За класифікацією NYHA першому ФК ХСН відповідає дистанція 426-550 м, другому ФК ХСН - 300-425 м, третьому ФК ХСН – 150-300 м, четвертому ФК ХСН - 150 м і менше.

Шкалу оцінки клінічного стану (ШОКС) та функціональні класи хронічної серцевої недостатності використано з метою аналізу особливостей перебігу різних фенотипів ХСН [86]. Дотримувались наступних зв'язків між ШОКС та ФК ХСН: до 3 балів включно відповідає першому ФК, 4–6 балів – другому ФК, 7–9 балів – третьому ФК, більше 9 балів – четвертому ФК ХСН.

Імовірність ХСН із збереженою ФВ ЛШ розрахована за допомогою шкали  $H_2FPEF$  [87]. У відповідності до критеріїв оцінки кожному пацієнту присвоювалося по 1 балу за наявність артеріальної та легеневої гіпертензії, підвищеного кінцевого діастолічного тиску, віку понад 60 років, 2 бали за ожиріння, та 3 бали за фібриляцію передсердь. Сума балів від 2 до 6 вказувала на проміжну, до 2 балів – низьку, 6-9 балів – високу імовірність ХСН.

Імовірність ХСНзбФВ ЛШ менше 40 % була у 7 % ( $n=3$ ) хворих, імовірність 40-80 % - у 79 % ( $n=34$ ), та імовірність понад 90 % - у 14 % ( $n=6$ ) хворих. Один бал за шкалою  $H_2FPEF$  мали 3 хворих, 2 бали – 5 хворих, 3 бали – 9 хворих, 4 бали – 12 хворих, 5 балів – 8 хворих та 6 балів – 6 хворих.

Імовірність ХСН серед групи хворих з фібриляцією передсердь була значно вища. Менше 40 % не зареєстрована у жодного пацієнта, імовірність 40-80 % - у 10 % ( $n=4$ ), та імовірність понад 90 % - у 90 % ( $n=38$ ) хворих. П'ять балів за шкалою  $H_2FPEF$  мали 10% ( $n=4$ ), 6 балів – 33% ( $n=14$ ), 7 балів – 21% ( $n=9$ ), 8 балів – 21% ( $n=9$ ), 9 балів – 14% ( $n=6$ ) хворих.



Електрокардіографічне дослідження. Реєстрація ЕКГ спокою проводилась на електрокардіографі Мідас ЕК1Т (МІДА, Україна). Записували 12 відведень (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-V6) при спокійному диханні, та III відведення при затримці дихання.

Лабораторні дослідження. На базі біохімічної лабораторії КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР проводились наступні аналізи: загальні аналізи крові та сечі, сироватковий вміст калію, натрію та креатиніну, активність аланінової та аспарагінової трансаміназ, ліпіди крові, коагулограма, білок в сечі.

На базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діагностичний центр «Медлайф-Біо» (директор – Осташинська О.С.) здійснювали визначення концентрації біомаркерів ураження тубулоінтерстицію нирок: нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) у сировотці крові, N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) та Human kidney injury molecule-1 (KIM-1) у сечі. Всі реактиви використовувались дотримуючись інструкції виробника, яка надавалась до набору.

**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, впродовж 10 хвилин. Надалі одержану сироватку заморожували і зберігали при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведення дослідження. Дозволялось одноразове розморожування безпосередньо перед дослідженням.

Для визначення концентрації нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) використовували набір реактивів E-EL-H0096, ELISA Kit фірми Elabscience, США. Чутливість 0,10 нг /мл. Діапазон вимірювання набору становить 0,16–10 нг /мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10%. Рівні NGAL виражали у нг / мл.

Для визначення концентрації N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) використовували набір реактивів ELISA Kit для імуноферментного аналізу SEA 069 Hu, фірми Cloud-Clone Corp., США. Чутливість < 0,54 нг/мл.

Діапазон вимірювання набору становить 1,56 - 100 нг /мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10%. Рівні NAG виражали у нг / мл.

Для визначення рівня Kidney injury molecula- 1 (KIM-1) у сечі використовували наборі ELISA kit для імуноферментного аналізу SEA 785 Nu, фірми Cloud-Clone Corp., США. Чутливість <28 пг/мл. Діапазон вимірювання набору становить 78 - 5,000 пг /мл із варіацією коефіцієнта внутрішнього аналізу <10%. Рівні KIM-1 виражали у пг / мл.

Визначення проводив фахівець лабораторії за умов особистої присутності автора за стандартними методиками у суворій відповідності до інструкцій виробника. Функціональний стан нирок оцінювався за сироватковим рівнем креатиніну, швидкістю клубочкової фільтрації. Для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) використовували три формули: CKD-EPI [88], MDRD [89] та Cockcroft-Gault [90].

Верифікація діагнозу ХХН та її стадії здійснювалась за показниками ШКФ згідно класифікації 2013 року IV Національного з'їзду нефрологів України [84]. Клінічно значущою вважали ниркову недостатність у випадку зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Ехокардіографія з доплерографією. Ехокардіографічне дослідження виконано за допомогою датчика з фазованою решіткою 2,4-5 МГц, на пристрійі «Esaote MyLab Eight» (Італія), згідно рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [33]. Положення хворого на лівому боці. Під час дослідження використовували М-; В-; доплер- режими. Зображення отримували із парастернального, апікального, субкостального та супрастернального доступів. Швидкість розкладки 50 см/с і 100 см/с. Усереднені дані отримували шляхом вимірювань в трьох послідовних серцевих циклах. Аналізували показники насосної, скорочувальної, лужитропної функцій серця. Процедуру ехокардіографічного дослідження проводили тричі: на шпитальному етапі, через 6, 12 місяців лікування.

Для визначення ехографічних показників серця методом дисків Simpson при дослідженні в В-режимі намагалися отримати найбільш чіткі 2- і 4-камерні зображення ЛШ з верхівкового доступу з візуалізацією не менше 80 % ендокарду в двох перпендикулярних площинах. ФВ ЛШ розраховувалась за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} , \quad (2.1)$$

де КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл); КСО – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (мл).

Для оцінки структурно-геометричних параметрів міокарда лівого шлуночка та визначення характеру його ремоделювання аналізували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), яка обчислювалась за формулою (ASE):

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

де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, та Penn Convention (Penn) :

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6, \quad (2.3)$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШПд – 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:

$$\text{IMMLШ} = \text{ММЛШ}/S, \quad (2.4)$$

де IMMLШ (г/м<sup>2</sup>) – індекс маси міокарда лівого шлуночка; S – площа поверхні тіла, розрахована за номограмою Дюбуа (м<sup>2</sup>).

Гіпертрофію діагностували при значенні IMMLШ більше 115 г/м<sup>2</sup> у чоловіків та 95 г/м<sup>2</sup> у жінок.

Обчислення відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) проводилось за формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд}) / \text{КДРЛШ}, \quad (2.5)$$

де: ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; КДРЛШ – поперечний розмір порожнини ЛШ в діастолу в апікальній позиції датчика (см).

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

Геометричні моделі ЛШ визначали за W.H. Gaasch [91]:

нормальна геометрія -	IMMLШ – в нормі, ВТС < 0,42
концентричне ремоделювання -	IMMLШ – в нормі, ВТС ≥ 0,42
ексцентрична -	IMMLШ – збільшений, ВТС < 0,42
гіпертрофія	IMMLШ – збільшений, ВТС ≥
концентрична -	0,42

Для оцінки діастолічної функції ЛШ використовували імпульсно-хвильову доплерографію з верхівкової 4-камерної позиції [92]. Контрольний об'єм розташовували паралельно потоку крові під стулками мітрального клапана. Розрахунок показників трансмітрального потоку крові проводили в фазі видиху. Зараховували усереднені показники трьох вимірювань

швидкостей раннього (E) і пізнього (A) діастолічного наповнення ЛШ та відношення швидкостей (E/A). Нормальними значеннями останнього у дорослих вважали  $E/A > 1,07$  ум.од.

Хворих зі зміненою діастолічною функцією ЛШ і показниками  $E/A < 1,07$  ум.од., виділяли в групу “порушеної релаксації”, а з показниками  $E/A > 2,3$  ум.од.,  $E/e' > 8$ , у групу з “рестриктивним типом”, при  $E/A$  від 1,07 до 2,3 ум.од., та  $E/e' > 8$  виділяли “псевдонормальний тип”.

Для визначення максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) використовували тканинну доплерографію. Останній використовували для розрахунку відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця двостулкового клапана ( $E/e'$ ), як опосередкований показник, що дозволяє оцінювати кінцевий діастолічний тиск в ЛШ.

Для непрямой оцінки ступеня легеневої гіпертензії використовували імпульсно-хвильовий та постійно-хвильовий доплер з візуалізацією транструлкового та транспульмонального потоків крові. Систолічний тиск в легеневій артерії розраховували за потоком тристулкової регургітації (ТЛАСист, мм.рт.ст.) за формулою:

$$\text{ТЛА сист.} = 4(V_{\text{tr}})^2 + \text{РАР}, \quad (2.6)$$

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

В якості критеріїв наявності легеневої гіпертензії використовували показники середнього тиску понад 20 мм рт. ст., систолічного тиску в легеневій артерії понад 35 мм рт. ст. та тиску заклинювання легеневих капілярів понад 25 мм рт. ст.

Для розрахунку тиску заклинювання в легеневих капілярах (ТЗЛК) використовували формулу:

$$\text{ТЗЛК} = 1,24 \times (E/e') + 1,9, \quad (2.7)$$

де  $E/e'$  - відношення швидкостей руху  $E$  до  $e'$ , що свідчить про кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночці за даними тканинної доплерографії [92].

Амплітуда руху медіального (MAPSE med), латерального (MAPSE lat) фіброзного кільця двостулкового клапану, TAPSE фіброзного кільця тристулкового клапану досліджено за даними М-модального сканування через відповідні кільця.

Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE) є простим і чутливим ехокардіографічним параметром для оцінки глобальної поздовжньої скоротливості ЛШ. Зниження MAPSE обумовлено субендокардіальною ішемією або фіброзом. MAPSE надзвичайно корисний при поганій візуалізації та переважає навіть ФВ ЛШ у виявленні ранніх відхилень. MAPSE це амплітуда руху двостулкової кільцевої площини до верхівки і таким чином оцінює глобальну зміну розміру порожнини ЛШ (у напрямку довгої вісі). MAPSE асоціюється із зміною об'єму під час викиду, через те, що доведено тісний зв'язок між скороченням довгої вісі та ФВ ЛШ у різних когортах хворих із нормальною або зниженою систолічною функцією ЛШ [93]. Зниження MAPSE може бути наслідком порушення діастолічного наповнення ЛШ, оскільки він тісно корелює з часом уповільнення раннього наповнення. У хворих на ХСНзбФВЛШ MAPSE корелює із швидкістю руху двостулкового фіброзного кільця в систолу, глобальною поздовжньою деформацією ЛШ та ФВ ЛШ [94].

Тканинна доплерографія (ТД) – радикально змінила кількісну оцінку функції міокарда. За один кардіоцикл тканинна доплерограма реєструє три хвилі: систолічну та дві діастолічні. Систолічна хвиля – позитивна (швидкість  $S'$ ) асоціюється із скороченням міокарда. Обидві діастолічні хвилі негативні. Перша хвиля відповідає ранній діастолічній релаксації міокарда (швидкість

e'), а друга співпадає із активним скороченням передсердь у пізню діастолу (a') [95].

Рух фіброзних кілець передсердно-шлуночкових клапанів оцінений за допомогою ТД чітко визначає нормальну або знижену глобальну скоротливу здатність, а також одночасно дозволяє оцінити лузітропну функцію шлуночків серця. Швидкість руху фіброзного кільця АК та МК в систолу і амплітуда їх рухів добре корелюють з глобальною скоротливістю шлуночків. Максимальна систолічна швидкість руху медіального і латерального відділів фіброзного кільця двостулкового клапана (S'), яка вимірюється в режимі ТД, корелює з фракцією викиду ЛШ, визначеної при радіонуклідній вентрикулографії, а показник  $S' < 8$  см/с асоціюється із зниженою фракцією викиду (<50 %). Чутливість показника ТД – руху медіального відділу фіброзного кільця склала 80%, латерального – 92 %, специфічність – 89 %. Показник руху фіброзного кільця у порівнянні з трансмітральним кровотоком значно менше залежить від стану переднавантаження.

Швидкість руху в систолу медіального (S med) фіброзного кільця двостулкового клапану віддзеркалює поздовжнє скорочення ЛШ та визначає систолічну функцію ЛШ. Швидкість хвилі S' знижена в ішемізованих та інфарцированих сегментах у хворих на ІХС. Швидкість систолічної хвилі S' вірогідно корелює з фракцією викиду ЛШ. При прогнозуванні ФВ ЛШ менше 50 % швидкість хвилі  $S' < 7,5$  см/с мала чутливість 79% і специфічність 88%. У хворих на артеріальну гіпертензію, ІХС, кардіоміопатію, ХСН погіршення функції субендокардіальних волокон міокарда асоціювалась із зниженням швидкості хвилі S', навіть при збереженій ФВ ЛШ [95].

Показник TEI розраховували за формулою:  $(ab)/(b)$ , де (ab) – часовий інтервал між закінченням негативної хвилі a' до початку негативної хвилі e'; (b) – час систолічної хвилі S'.

Індекс TEI – чутливий ехокардіографічний показник кількісної оцінки систолічної та діастолічної функції обох шлуночків. Вперше запропонували визначати індекс TEI за допомогою імпульсно-хвильового доплера

трансмитрального і трансортального потоків  $Te_i$  С. та співавтори [96]. Міокардіальна дисфункція лівого шлуночка також може бути визначена за індексом ТЕІ розрахованим за допомогою тканинної доплерографії. В цьому випадку він іменується «модифікованим» індексом ТЕІ. Індекс ТЕІ дозволяє оцінити відношення потенційної та кінетичної енергії міокарда шлуночків, через це він характеризує не тільки сегментарну, а й глобальну скоротливість ЛШ та ПШ. Також він дозволяє оцінювати глобальну серцеву функцію через те, що до формули розрахунку індексу ТЕІ входять систолічні і діастолічні часові інтервали. Показник добре відтворюється при використанні ТД, стандартизації не потребує, не залежить від регургітації на атріовентрикулярних клапанах, перевантаженні або попередньому навантаженні у пацієнтів, які знаходяться у горизонтальному положенні, змін геометрії порожнин серця, системного тиску та частоти серцевих скорочень [97].

### **2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Для статистичної обробки матеріалу використовували пакетні програми Statistica 13.0 (StatSoft, США, номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Отримані дані представлено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ), або медіани ( $Me$ ) і нижнього та верхнього квартилів ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) в залежності від нормального або такого, що відрізняється від нормального розподілу. Нульову гіпотезу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу ознак в варіаційних рядах вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерія Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. Непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, критерій Колмогорова-Смирного, та Wald-Wolfowitz runs test для незалежних вибірок застосовували у випадках існування відхилення від нормального розподілу. Аналіз ознак у різних групах здійснювали за допомогою множинного порівняння з використанням однофакторного дисперсійного аналізу Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis



ANOVA). Порівнянні категоризованих змінних проводили за допомогою двостороннього точного критерію Фішера або  $\text{Chi}^2$  тесту (а в малих вибірках з поправкою Йетса). Спрямованість та силу зв'язку між показниками здійснювали шляхом кореляційного аналізу з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при відхиленні від нормального розподілу.

ROC-аналіз з побудовою кривих операційних характеристик (ROC curve, receiver operator characteristic curve) застосували з метою визначення точок розподілу (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) біомаркерів ушкодження тубуло-інтерстицію нирок.

За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу визначено фактори ризику та побудовано уні- і мульти- варіантні моделі прогнозу. Граничні значення кількісних факторів ризику розраховано ROC-аналізом. Результати регресійного аналізу наведено у вигляді відносного ризику (ВР) та його 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Відносний ризик понад одиницю свідчить про підвищення ризику негативного результату в когорті впливу чинника, а при відносному ризику менше одиниці – ризик нижче, ніж у осіб без дії чинника впливу.

Вживаність оцінювалась шляхом побудови кривих Каплана-Майєра, а вірогідність різниці між групами розраховувалась за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Мантела та log-rank test.

Різницю вважали статистично значущою при значенні  $p < 0,05$ , а усі тести двобічні [98 - 101].

**РОЗДІЛ 3**

**СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ**

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХСН**

**ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ**

**3.1 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка**

У хворих на ХСН<sub>знФВ</sub>ЛШ ішемічного генезу на відміну від хворих на ІХС без ознак ХСН (табл. 3.1) вірогідно більші показники КДР ЛШ на 18 % ( $p = 0,001$ ), КДО ЛШ на 45,8 % ( $p = 0,001$ ), індексу КДО ЛШ на 44,6 % ( $p = 0,001$ ), що вказує на більш значне розширення ЛШ у даної категорії хворих.

Таблиця 3.1 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою ФВ лівого шлуночка та у хворих на ІХС без ознак ХСН,  $M \pm SD$ ,  $Me(Q25:Q75)$

Показник, одиниця вимірювання	ХСН <sub>знФВ</sub> ЛШ, n=79	ІХС без ознак ХСН, n=90	P
1	2	3	4
Вік, роки	68,81±11,19	65,22±9,60	0,021
Зріст, см	169,78±9,64	168,08±9,80	0,222
Вага, кг	84,19±18,52	83,76±16,46	0,835
Ппт, м <sup>2</sup>	1,95±0,23	1,93±0,21	0,587
Аорта, см	3,46±0,44	3,39±0,44	0,249
РЛПд, см	5,04±0,69	4,39±0,59	0,001
КДР, см	6,10±0,83	5,17±0,70	0,002
КДО, мл	191,35±58,20	130,99±41,89	0,003
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	97,90±26,76	67,72±18,94	0,001

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
КСР, см	4,65±1,03	3,21±0,53	0,003
ФВЛШ, %	46,90±17,06	67,19±7,17	0,003
ТМШПД, см	1,13±0,31	0,96±0,23	0,001
ТЗСЛШД, см	1,13±0,33	0,95±0,21	0,002
ВТСЛШ, см	0,38±0,13	0,38±0,10	0,786
ВТМЖП, см	0,38±0,13	0,38±0,12	0,869
ВТЗСЛШ, см	0,38±0,14	0,37±0,10	0,822
ІММЛШ Ренн, г/м <sup>2</sup>	185,36±56,42	111,12±37,63	0,001
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	154,62±44,74	95,27±30,28	0,001
Діаметр ПШ, см	2,31±0,81	1,99±0,65	0,010
Вільна стінка ПШ, см	0,27±0,08	0,24±0,07	0,088
НПВ, мм	22,00±5,84	17,05±3,25	0,002
VE МК, см/с	64,49±24,47	56,12±18,42	0,031
GE МК, мм.рт. ст	1,90±1,40	1,39±0,96	0,027
E/A, ум.од.	1,58±1,27	0,89±0,35	0,003
dp/dt, мм.рт. ст/с	721,16±253,53	2256,82±1245,20	0,003
V Ao, см/с	131 (100;169)	142 (119;161)	0,077
G Ao, мм.рт. ст	6,9 (4,0;11,9)	8,0 (5,7;10,5)	0,076
VE ТК, см/с	41,29±12,13	41,01±9,90	0,827
GE ТК, мм.рт. ст	0,74±0,49	0,72±0,36	0,772
V AP, см/с	81,31±24,58	87,31±20,19	0,050
G AP, мм.рт. ст	4,13±11,31	3,21±1,47	0,064
Середній ТЛА, мм.рт. ст	20,76±9,25	14,03±7,30	0,002
Систолічний ТЛА, мм.рт. ст	52,52±16,88	32,05±10,25	0,002
E\E' мед, ум.од.	10,12 (7,16;16,2)	5,85 (4,3;6,85)	0,001
E\E' лат, ум.од.	8,49±4,23	5,02±1,64	0,004
E\E' ср., ум.од.	9,66±4,93	5,24±1,43	0,001

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
e' мед, см/с	5,99±2,32	10,43±3,15	0,002
e' лат, см/с	8,48±3,09	11,53±3,00	0,001
e' ТК, см/с	11,13±4,50	14,38±3,23	0,001
A, см/с	7,74±3,94	12,69±3,28	0,003
S, см/с	5,64±2,36	9,99±2,61	0,001
S lat, см/с	6,36±1,90	9,65±2,00	0,001
S VT, см/с	11,93±4,88	14,99±3,28	0,003
TEI LV, ум.од.	0,65±0,23	0,42±0,09	0,002
TEI RV, ум.од.	0,57±0,18	0,43±0,11	0,001
TAPSE, см	19,31±5,21	23,27±4,51	0,004
ТЗЛК, мм.рт.ст.	11,56±3,96	8,76±1,82	0,001
ТПП, мм.рт.ст	6,87±1,70	5,68±1,66	0,003
ФВ ПШ, %	76,07±12,31	72,86±13,21	0,383
MAPSE med, см	10,36±3,10	13,35±2,81	0,016
ЮЛП, см <sup>3</sup>	47,58±11,99	35,27±8,98	0,014
Довга вісь ЛП, см	5,61±0,80	5,73±0,57	0,849

У хворих на ХСНзнФВЛШ ішемічного генезу також виявився достовірно більшим на 44,9 % ( $p = 0,001$ ) КСР ЛШ, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності.

Пацієнти з ХСНзнФВЛШ мали на 17,7 % ( $p = 0,001$ ) більшу товщину як ЗСЛШд, так і МШПд, ніж хворі на ІХС без ознак ХСН. В той же час, вірогідної різниці відносної товщини стінки ЛШ не виявлено.

Оскільки розмір ЛШ в діастолу, товщин МШП і ЗСЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ були більші, то виявився очікувано більшим на 66,6 % ( $p = 0,001$ ) індекс маси міокарду ЛШ розрахований (Penn Convention), та на 62,1 % ( $p = 0,001$ ) за формулою ASE, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності.

За показниками відносної товщини стінки ЛШ, ЗСЛШд, МШПд групи хворих достовірно не розрізнялись.

У хворих на ХСНзнФВЛШ виявилася на 16,1 % ( $p = 0,010$ ) більший розмір ПШ на відміну від хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. Показник товщини стінки ПШ був зіставний в групах ( $0,27 \pm 0,08$  см проти  $0,24 \pm 0,07$  см;  $p = 0,088$ ).

Отже, до особливостей ремоделювання серця хворих на ХСНзнФВЛШ слід віднести збільшення ІММЛШ, ТМШП, ЗСЛШ, КДР, КСР лівого шлуночка, та камери ПШ без потовщення стінок.

Розподіл типів геометрії (таблиця 3.2, рисунки 3.1, 3.2) в групі хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності виявив у 39 % пацієнтів нормальну геометрію, у 23 % - ексцентричну гіпертрофію, у 16 % - концентричну гіпертрофію, у 14 % - ексцентричне ремоделювання, у 8 % - концентричне ремоделювання.

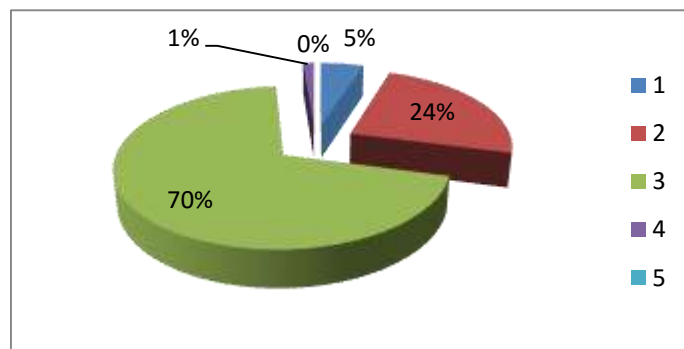
Таблиця 3.2 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ та хворих на ІХС без ознак ХСН за типами геометрії лівого шлуночка

Типи геометрії ЛШ	ХСН знФВЛШ, n=79	ІХС без ознак ХСН, n=90	P
Нормальна геометрія	5 % (4)	39 % (35)	0,0001
Концентрична гіпертрофія	24 % (19)	16 % (14)	0,1941
Ексцентрична гіпертрофія	70 % (55)	23 % (21)	0,0001
Ексцентричне ремоделювання	1 % (1)	14 % (13)	0,0021
Концентричне ремоделювання	0	8 % (7)	0,0111

В той же час, у хворих на ХСНзнФВЛШ переважала ексцентрична гіпертрофія (70 %) та концентрична гіпертрофія (24 %) над рештою типів ремоделювання ЛШ.

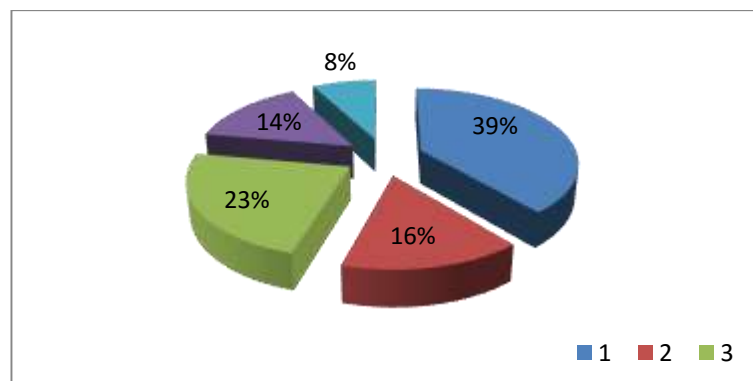
У хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності переважала нормальна геометрія (39 % проти 5 %;  $p = 0,0001$ ), концентричне ремоделювання (8 % проти 0 %;  $p = 0,0111$ ) та ексцентричне ремоделювання ЛШ (14 % проти 1%;  $p = 0,0021$ ), над аналогічними показниками у хворих на ХСНзнФВЛШ. За відсотком концентричної гіпертрофії реєструвалась групи хворих не розрізнялись (24 % та 16 %;  $p = 0,1941$ ). Проте в групі хворих на ХСНзнФВЛШ істотно переважали випадки ексцентричної гіпертрофії (70 % проти 23 %;  $p = 0,0001$ ).

Отже, хворим на ХСНзнФВЛШ притаманна ексцентрична гіпертрофія.



Примітка. 1 - нормальна геометрія, 2 - концентрична гіпертрофія, 3 - ексцентрична гіпертрофія, 4 - ексцентричне ремоделювання, 5 - концентричне ремоделювання.

Рисунок 3.1 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ за типами його геометрії.



Примітка. 1 - нормальна геометрія, 2 - концентрична гіпертрофія, 3 - ексцентрична гіпертрофія, 4 - ексцентричне ремоделювання, 5 - концентричне ремоделювання.

Рисунок 3.2 - Розподіл хворих на ІХС без ознак ХСН за типами геометрії лівого шлуночка.

Оскільки 70 % хворих на ХСНзнФВЛШ мали ексцентричну гіпертрофію, у них очікувано реєструвались порушення наповнення ЛШ.

Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ в залежності від профілю наповнення ЛШ в діастолу представлено в таблиці 3.3 та на рисунках 3.3 та 3.4.

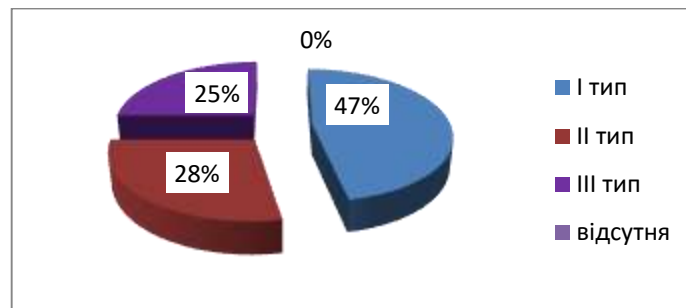
Таблиця 3.3 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ в залежності від профілю діастолічного наповнення ЛШ, % (n)

Тип діастолічного наповнення	Хворі на ХСНзнФВЛШ, n=79	Хворі на ІХС без ознак ХСН n=90	P
I тип	47 % (37)	73 % (66)	0,0007
II тип	28 % (22)	9 % (8)	0,0016
III тип	25 % (20)	0 % (0)	0,0001
Відсутні порушення	0% (0)	18 % (16)	0,0003
Всього хворих	100 % (79)	100 % (90)	

Кожний четвертий хворий на ХСНзнФВЛШ мав ознаки «рестриктивного» діастолічного наповнення ЛШ, в той час коли жоден з хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності не мав «рестриктивного» наповнення ЛШ ( $p=0,0001$ ). Відсоток хворих з ХСНзнФВЛШ та «пседонормальним» наповненням в 3 рази переважав хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності (28 % проти 9 %;  $p=0,0016$ ). І лише в 47 % випадків був присутній тип «порушення релаксації», що в 1,6 рази ( $p=0,001$ ) менше питомої ваги I типу діастолічної дисфункції у хворих на ІХС без ознак ХСН. Серед хворих на ХСНзнФВЛШ не зареєстровано жодного пацієнта без порушень діастоліки.

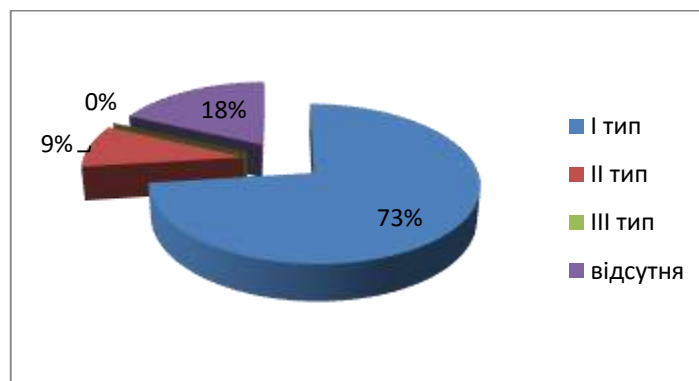
Хворі на ХСНзнФВЛШ мали більший ступінь порушень діастолічного наповнення ЛШ ніж у хворі на ІХС без ознак ХСН, на що вказувало

переважання в 1,8 рази ( $p = 0,003$ ) показника  $E/A$ , і на 15 % ( $p=0,031$ ) швидкості та на 37 % ( $p=0,027$ ) градієнту піка  $E$ .



Примітка. 1 – тип «порушення релаксації», 2 – «псевдо нормальне» наповнення, 3 – «рестриктивне» наповнення, 4 – порушення наповнення відсутні.

Рисунок 3.3 - Розподіл хворих на ХСНзНФВЛШ в залежності від типу діастолічного наповнення.



Примітка. 1 – тип «порушення релаксації», 2 – «псевдо нормальне» наповнення, 3 – «рестриктивне» наповнення, 4 – порушення наповнення відсутні.

Рисунок 3.4 - Розподіл хворих на ІХС без ознак ХСН в залежності від типу діастолічного наповнення.

Отже, значні зміни наповнення ЛШ були присутні у 53 % хворих на ХСНзНФВЛШ (25 % - «рестриктивне» і 28 % «псевдонормальне»). КДД ЛШ у хворих на ХСНзНФВЛШ був вірогідно вищий, на відміну від хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності, про що свідчить істотне переважання в 2,3 рази ( $p=0,001$ ) показника медіального  $E/e'$ , в 1,7 рази



( $p=0,001$ ) показника  $E/e'$  латерального фіброзного кільця МК та в 1,8 рази ( $p=0,001$ ) середнього  $E/e'$ .

В групі хворих на ХСНзнФВЛШ був більшим на 32 % ( $p=0,0001$ ) тиск заклинювання в легеневій артерії, та на 35 % ( $p=0,014$ ) індексу об'єму лівого передсердя, у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ІХС без ознак ХСН.

У хворих на ХСНзнФВЛШ переважали в 1,5 рази ( $p=0,002$ ) середній та в 1,6 рази ( $p=0,0001$ ) систолічний тиск в легеневій артерії аналогічні параметри в групі хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності.

Аналіз показників тканинної доплерографії надав додаткові докази діастолічної дисфункції обох шлуночків у хворих на ХСНзнФВЛШ. Ми отримали істотне зниження медіального  $e'$  на 43 % ( $p = 0,0001$ ), латерального  $e'$  на 26 % ( $p = 0,0001$ ),  $e'$  на ТК на 23 % ( $p = 0,0001$ ) у хворих на ХСНзнФВЛШ по відношенню до аналогічних показників в групі хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності.

Отже, свідченням виражених порушень наповнення ЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ, на відміну від хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності є більш суттєва питома вага 2 та 3 типів діастолічної дисфункції ЛШ, більший ІОЛП, КДД ЛШ, ТЗЛК, середній та систолічний тиск в легеневій артерії.

Сучасні уявлення щодо скорочувальної функції ЛШ у хворих на серцеву недостатність базуються на дослідженні його ФВ, яка є критерієм включення пацієнта до когорти хворих на ХСН із зниженою ( $<40\%$ ), або збереженою ФВ ( $>55\%$ ). Проте в існуючих рекомендаціях залишається сіра зона (40-55 %), яка не дозволяє чітко визначити фенотип серцевої недостатності. Оскільки в ехокардіографії існує певна кількість додаткових критеріїв оцінки систолічної функції ЛШ, окрім ФВ, ми намагались їх застосувати з метою діагностики порушення систолічної функції у хворих на серцеву недостатність.

Отримані нами дані свідчать, що 90 % (71/79) хворих на ХСНзнФВЛШ має двостулкову регургітацію різного ступеня: 24 % (17/71) – першого ступеня, 58 % (41/71) – другого ступеня, 17 % (12/71) – третього ступеня, 1 % (1/71) – четвертого ступеня. Перевантаження лівого шлуночка об'ємом, викликане регургітацією на двостулковому клапані сприяє формуванню

«формально» збереженої ФВ ЛШ. Через цю обставину частина хворих з порушенням систолічної функції за формалізованими ознаками, а саме значенням фракції викиду більше 40 %, хибно потрапляє до фенотипу ХСНзберФВЛШ.

Врахування систолічного показника прирісту градієнту тиску  $dP/dT$  двостулкової регургітації менше 1200 мм рт. ст./с дозволило віднести 50,6 % (40/79) хворих на ХСН із сірої зони (ФВ ЛШ 40-55 %) до фенотипу ХСНзнФВЛШ.

Проте показник  $dP/dT$  має певні обмеження при використанні з метою оцінки скорочувальної функції ЛШ. Він може бути обчисленим тільки за умов наявності недостатності двостулкового клапану, до того ж він недостатньо коректний за наявності гіпертрофії ЛШ.

Що стосується першого обмеження – мітральної недостатності, то вона була відсутня лише у 10 % (8/79) хворих на ХСНзнФВЛШ. Такий замалий відсоток істотно не вплинув на оцінку систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН за показником  $dP/dT$  мітральної регургітації. У 90 % хворих ми мали можливість оцінити цей показник. У хворих на ХСНзнФВЛШ він був на рівні 721,16 мм рт. ст./с проти 2256,82 мм рт. ст./с ( $p = 0,0001$ ) у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності з мітральною регургітацією, що вказує на суттєве зниження показника  $dP/dT$  у хворих на серцеву недостатність.

Коректна оцінка показника  $dP/dT$  мітральної регургітації утруднена при гіпертрофії ЛШ. У 94 % хворих на ХСНзнФВЛШ була присутня гіпертрофія ЛШ (ексцентрична в 70 % та концентрична в 24 % випадків), тому ми не могли не враховувати цих положень при оцінці систолічного показника  $dP/dT$  мітральної регургітації. У хворих, які мали гіпертрофію ЛШ, окрім ФВ та  $dP/dT$  мітральної регургітації в якості третього критерія, нами використано індекс ТЕІ ЛШ, розрахований за тканинною доплерографією. Цей показник був на 56 % більшим у хворих на ХСНзнФВЛШ ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності ( $p = 0,0001$ ), що вказує на суттєве зниження скорочувальної функції ЛШ у хворих на серцеву недостатність. Одночасно із зниженням систолічної функції ЛШ, у хворих на ХСН виявлені ознаки порушення скорочувальної функції ПШ. У хворих на ХСНзнФВЛШ

індекс ТЕІ правого шлуночка також був більшим на 33 %, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН ( $0,57 \pm 0,18$  проти  $0,43 \pm 0,11$ ;  $p=0,0001$ ). На користь порушення скорочувальної функції ЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ також свідчить зниження показника TAPSE на 17 % ( $19,31 \pm 5,21$  проти  $23,27 \pm 4,51$ ;  $p=0,004$ ), у порівнянні з аналогічним показником у хворих на ІХС без ознак ХСН.

Через те, що індекс ТЕІ віддзеркалює не тільки стан систолічної, а й діастолічної функції, то отримані нами результати вказують на важку глобальну дисфункцію обох шлуночків у хворих на серцеву недостатність із зниженою ФВ ЛШ.

Але найбільш переконливі докази наявності систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН отримано при аналізі показників систолічного руху кільця мітрального клапану за даними тканинної доплерографії та М-модального сканування.

У хворих на ХСНзнФВЛШ швидкість руху S med була на 44 % ( $p = 0,0001$ ), S lat на 34 % ( $p = 0,0001$ ), MAPSE med на 22 % ( $p = 0,016$ ) менша, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. Одночасно у хворих на ХСНзнФВЛШ спостерігалось зниження систолічної швидкості руху фіброзного кільця тристулкового клапану (Svt) на 20 % ( $11,93 \pm 4,88$  см/с проти  $14,99 \pm 3,28$  см/с;  $p = 0,0003$ ), по відношенню до аналогічного показника у хворих на ІХС без ознак ХСН.

Отже, при ФВ ЛШ в межах 40-55 % з метою оцінки фенотипу серцевої недостатності потрібен аналіз додаткових показників скорочувальної функції ЛШ. Спочатку слід оцінити показник dP/dT мітральної регургітації, потім, розрахувати індекс ТЕІ ЛШ, та швидкості руху медіального (S med) та латерального (S lat) фіброзного кільця двостулкового клапану за даними тканинного доплеру, та дослідити показники амплітуди руху медіального (MAPSE med) та латерального (MAPSE lat) фіброзного кільця двостулкового клапану.

З метою встановлення точок відсічення вищезазначених параметрів проведено ROC-аналіз для знаходження критичних точок.

Для систолічного показника dP/dT мітральної регургітації (рис. 3.5) критерієм розподілу ознаки виявилось значення  $\leq 1000$  мм рт. ст./с (площа

під ROC кривою (AUC) 0,986; стандартна похибка 0,012; 95% довірчий інтервал 0,939 - 0,998; z статистика 40,3; рівень значущості  $p = 0,0001$ ).

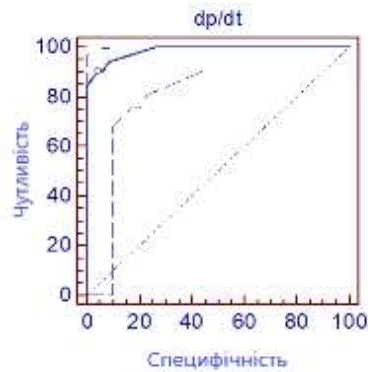


Рисунок 3.5 - Критична точка для систолічного показника  $dp/dt$  мітральної регургітації за даними ROC-аналізу. Чутливість 90,38 %, специфічність 95,92 %.

Для показника Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка (рис. 3.6) критерієм розподілу ознаки виявилось значення  $> 0,56$  (площа під ROC кривою (AUC) 0,834; стандартна похибка 0,0327; 95% довірчий інтервал 0,768 - 0,887; z статистика 10,2; рівень значущості  $p$  (площа=0,5) 0,0001).

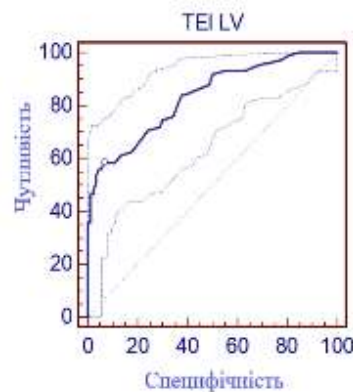


Рисунок 3.6 - Критична точка для показника Myocardial Performance Index (TEI) ЛШ за даними ROC-аналізу. Чутливість 58,67 %, специфічність 93,33 %.

Для показника Myocardial Performance Index TEI правого шлуночка (рис.3.7) критерієм розподілу ознаки виявилось значення  $> 0,51$  (площа під ROC кривою (AUC) 0,741; стандартна похибка 0,0393; 95% довірчий

інтервал 0,666 - 0,806; z статистика 6,1; рівень значущості p (площа=0,5) 0,0001).

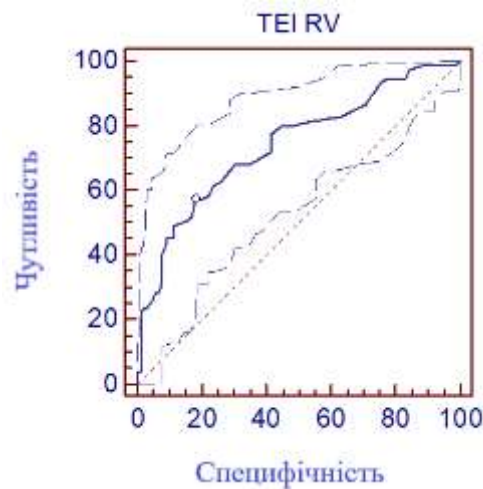


Рисунок 3.7 - Критична точка для показника Myocardial Performance Index (TEI) ПШ за даними ROC-аналізу. Чутливість 57,33 %, специфічність 82,02 %.

Для показника систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця S med (рис. 3.8) критерієм розподілу ознаки виявилось значення  $\leq 7$  (площа під ROC кривою (AUC) 0,905; стандартна похибка 0,0252; 95% довірчий інтервал 0,843 - 0,948; z статистика 16,051; рівень значущості p = 0,0001).

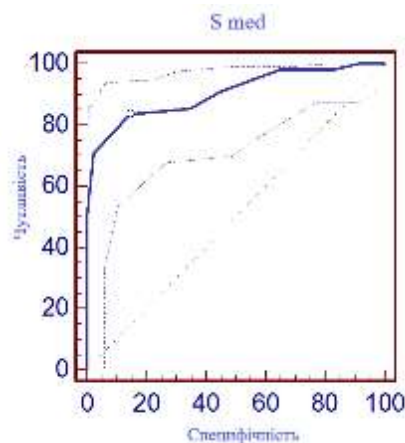


Рисунок 3.8 - Критична точка для показника систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця S med за даними ROC-аналізу.

Чутливість 83,64; специфічність 85,54.

Для показника систолічної швидкості руху латерального фіброзного кільця S lat (рис. 3.9) критерієм розподілу ознаки виявилось значення

$\leq 7$  (площа під ROC кривою (AUC) 0,881; стандартна похибка 0,0314; 95% довірчий інтервал 0,806 - 0,935; z статистика 12,126; рівень значущості  $P = 0,0001$ ).

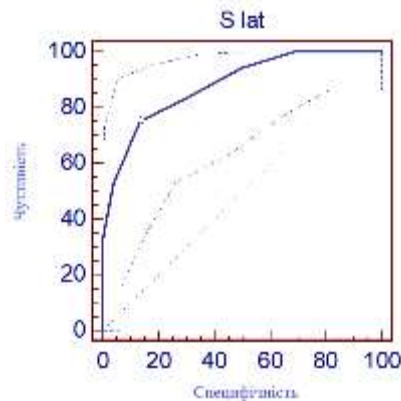


Рисунок 3.9 - Критична точка для показника систолічної швидкості руху латерального фіброзного кільця S lat за даними ROC-аналізу.

Чутливість 75,00 %, специфічність 86,49 %.

Для показника амплітуди систолічного руху медіального фіброзного кільця MAPSE med (рис. 3.10) критерієм розподілу ознаки виявилось значення  $\leq 11,7$  мм (площа під ROC кривою (AUC) 0,702; стандартна похибка 0,0768; 95% довірчий інтервал 0,571 - 0,812; z статистика 2,624; рівень значущості  $P = 0,0087$ ).

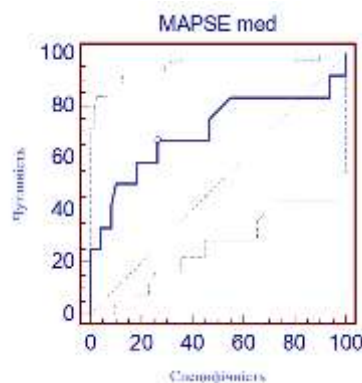


Рисунок 3.10 - Критична точка для показника амплітуди систолічного руху медіального фіброзного кільця MAPSE med за даними ROC-аналізу.

Чутливість 66,67 %, специфічність 73,47 %.

Для показника амплітуди систолічного руху латерального фіброзного кільця MAPSE lat (рис. 3.11) критерієм розподілу ознаки виявилось значення

$\leq 11,1$  мм (площа під ROC кривою (AUC) 0,718; стандартна похибка 0,122; 95% довірчий інтервал 0,469 - 0,896; z статистика 1,787; рівень значущості  $P = 0,0739$ ).

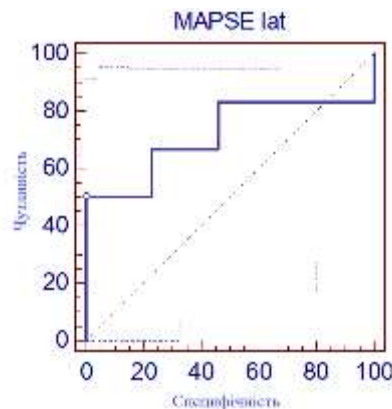


Рисунок 3.11 - Критична точка для показника амплітуди систолічного руху латерального фіброзного кільця MAPSE lat за даними ROC-аналізу.

Чутливість 50,00 %, специфічність 100,00 %.

Отже, точками відсічення можна вважати для показників Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка  $> 0,56$  ум.од., правого шлуночка  $> 0,51$  ум.од., зниження систолічного показника  $dP/dT \leq 1000$  мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального ( $S_{med} \leq 7$  см/с) та латерального ( $S_{lat} \leq 7$  см/с) фіброзного кільця мітрального клапану, амплітуди руху медіального (MAPSE med  $\leq 11,7$  см) та латерального (MAPSE lat  $\leq 11,1$  см) фіброзного кільця мітрального клапану.

За умов наявності двох та більше критеріїв систолічної дисфункції ЛШ хворих на ХСН з ФВ ЛШ в межах 40-55% слід розглядати як пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

З метою підтвердження придатності даної концепції для користування в клінічній практиці ми провели субаналіз та розподілили хворих на ХСН з ФВ ЛШ на дві підгрупи. Першу підгрупу утворили хворі з ФВ ЛШ в межах «сірої зони 45-55 %», другу підгрупу - хворі з ФВ менше 45 %. Після розподілу на підгрупи був проведений аналіз на наявність або відсутність статистично вірогідної різниці всіх досліджуваних ехокардіографічних показників в створених підгрупах (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із «формально» зниженою ФВ лівого шлуночка та «дійсно» зниженою ФВ лівого шлуночка,  $M \pm SD$ ,  $Me(Q25:Q75)$

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ХСН із «формально» збереженою ФВ ЛШ, n=40	Хворі на ХСН із «дійсно» зниженою ФВ ЛШ, n=39	p
1	2	3	4
Вік, роки	71,20 ± 10,90	66,36±11,08	0,141
Зріст, см	167,43±9,70	172,21±9,06	0,572
Вага, кг	78,34±15,70	79,19±19,43	0,487
ППТ, м <sup>2</sup>	1,87±0,20	2,03±0,23	0,309
Ао, см	3,34±0,39	3,58±0,46	0,212
РЛПд, см	4,91±0,71	5,18±0,65	0,909
КДР, см	5,92±0,77	6,29±0,86	0,309
КДО, мл	178,65±51,88	204,37±62,02	0,911
ІКДО,мл/м <sup>2</sup>	94,65±23,25	101,23±29,88	0,909
КСР, см	4,08±0,90	5,23±0,81	0,0002
ФВ, %	50,33±11,43	33,13±8,90	0,0001
ТМЖПд, см	1,10±0,27	1,16±0,34	0,909
ТЗСЛШд, см	1,07±0,26	1,20±0,39	0,141
ВТСЛШ, см	0,37±0,11	0,39±0,15	0,733
ВТМШП, см	0,38±0,13	0,38±0,14	0,429
ВТЗСЛШ,см	0,37±0,10	0,40±0,18	0,054



Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
ИММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	171,58±50,62	199,49±59,15	0,735
ИММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	144,03±39,79	165,48±47,39	0,141
Діаметр ПШ, см	2,17±0,64	2,46±0,93	0,141
Вільна стінка ПШ, см	0,24±0,06	0,29±0,09	0,911
НПВ, см	20,53±4,66	23,52±6,57	0,911
VE МК	62,35±26,02	66,69±22,89	0,735
GE МК, мм рт. ст.	1,81±1,44	1,99±1,38	0,735
E/A, ум.од.	1,45±1,27	1,41±1,29	0,531
dP/dt, мм рт. ст./с	674,46±173,75	767,86±310,49	0,779
V Ao, см/с	166,58±101,21	153,80±114,87	0,570
G Ao, мм рт. ст.	8,0 (5,0; 13,8)	5,3 (3,7; 10,8)	0,911
VE ТК, см/с	40,20±13,45	42,41±10,68	0,427
GE ТК, мм рт. ст.	0,72±0,59	0,75±0,36	0,141
V AP, см/с	84,30±28,21	78,23±20,11	0,911
G AP, мм рт. ст.	5,63±15,79	2,59±1,29	0,309
Середній ТЛА, мм рт. ст.	19,66±9,87	21,71±8,77	0,671
Систолічний ТЛА, мм рт. ст.	48,82±12,52	56,89±20,27	0,551
E/e' мед., ум.од.	10,77±6,27	15,20±10,81	0,911
E/ e' лат., ум.од.	7,48±3,82	9,51±4,43	0,572
E/ e' сер., ум. од	8,44±4,27	10,90±5,30	0,212
e' мед., см/с	6,55±2,43	5,41±2,07	0,911
e' лат., см/с	9,15±3,09	7,79±2,98	0,909
e' ТК, см/с	11,29±3,75	10,93±5,35	0,155
a', см/с	8,46±4,57	7,14±3,29	0,326
S med., см/с	6,08±2,73	5,24±1,94	0,262

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
S lat., см/с	6,67±1,64	6,06±2,13	0,289
S VT, см/с	13,00±6,07	11,00±3,51	0,612
TEI LV, ум.од.	0,64±0,23	0,67±0,24	0,564
TEI RV, ум. од.	0,55±0,14	0,59±0,21	0,458
TAPSE, см	20,06±4,90	18,76±5,58	0,522
ТЗЛК, мм рт. ст.	15,25±7,77	20,74±13,40	0,911
ТПП, мм рт. ст.	7,01±1,85	7,78±3,52	0,637
S*8	31,60±29,27	31,18±22,83	0,949
ФВ ЛШ, %	64,18±15,67	55,41±23,87	0,367
MAPSE med., см	9,03±4,26	9,74±4,07	0,522
MAPSE lat., см	13,70±4,24	13,02±4,44	0,785
ЮЛП, см <sup>3</sup>	38,17±11,06	41,56±9,85	0,128
Довга вісь ЛП, см	6,17±0,32	6,39±0,43	0,452

Вище наведені дані цілком підтверджують гіпотезу щодо зіставності за всіма ехографічними параметрами серця хворих на ХСН із «дійсно» зниженою та «формально» збереженою ФВ ЛШ. Цілком зрозуміло, що за єдиними показниками КСР та ФВ ЛШ підгрупи статистично вірогідно розрізнялись.

*Висновки до підрозділу 3.1.* Структурно-геометрична перебудова серця у хворих на ХСН з ФВЛШ характеризується дилатацією порожнин серця (збільшення індексу КДО ЛШ на 44,6 % (p=0,001) та порожнини правого шлуночка на 16,1 % (p=0,010)), зростанням на 66,6 % (p=0,001) індексу маси міокарду ЛШ, переважанням ексцентричної (70 %) та концентричної гіпертрофії (24 %) над рештою типів ремоделювання ЛШ, значними порушеннями діастолічного наповнення ЛШ (25 % - «рестриктивне» і 28 % «псевдонормальне») внаслідок суттєвого зростання кінцевого діастолічного тиску в ЛШ (збільшення на 32 % (p=0,0001) тиску заклинювання в легеневій артерії, та на 35 % (p=0,014) індексу об'єму лівого передсердя та в 2,3 рази

( $p=0,001$ ) показника  $E/e'$  медіального фіброзного кільця МК), розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії (збільшення в 1,5 рази ( $p=0,002$ ) середнього та в 1,6 рази ( $p=0,0001$ ) систолічного тиску в легеневій артерії).

Запропоновано діагностичний алгоритм в разі отримання значень ФВ ЛШ у хворого на ХСН в межах «сірої зони». За умов наявності двох та більше додаткових критеріїв систолічної дисфункції ЛШ хворих на ХСН з ФВ ЛШ в межах 40-55% слід розглядати як пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ. Критеріями вираженої систолічної дисфункції слід вважати зростання показників Myocardial Performance Index TEI лівого шлуночка  $> 0,56$  ум.од., правого шлуночка  $> 0,51$  ум.од., зниження систолічного показника мітральної регургітації  $dP/dT \leq 1000$  мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального ( $S_{med} \leq 7$  см/с) та латерального ( $S_{lat} \leq 7$  см/с) фіброзного кільця мітрального клапану, амплітуди руху медіального (MAPSE med  $\leq 11,7$  см) та латерального (MAPSE lat  $\leq 11,1$  см) фіброзного кільця мітрального клапану.

### **3.2 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із збереженою ФВ лівого шлуночка**

В групі хворих на ХСНзбФВЛШ вірогідно більші на 25 % діастолічний розмір лівого передсердя ( $5,49 \pm 0,58$  см проти  $4,39 \pm 0,59$  см;  $p=0,005$ ), на 11 % довга вісь лівого передсердя ( $6,36 \pm 0,41$  см проти  $5,73 \pm 0,57$  см;  $p=0,001$ ), ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. Проте за показником індексу об'єму лівого передсердя групи статистично не розрізнялись ( $38,47 \pm 11,30$  мл/м<sup>2</sup> проти  $35,27 \pm 8,98$  мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,240$ ).

Попри відсутність вірогідної різниці показників КДР, КДО, КСР, ФВ ЛШ у хворих на ХСНзбФВЛШ істотно більший на індекс КДО ( $75,37 \pm 20,68$  мл/м<sup>2</sup> проти  $67,72 \pm 18,94$  мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,042$ ) у порівнянні з аналогічним показником у хворими на ІХС без ознак ХСН (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із збереженою ФВ лівого шлуночка та у хворих на ІХС без ознак ХСН,  $M \pm SD$ ,  $Me(Q25:Q75)$ .

Показник, одиниця вимірювання	ХСН зі збереженою ФВ, n=43	Група порівняння, n=90	p
1	2	3	4
Вік, роки	69,95±9,29	65,22±9,60	0,009
Зріст, см	164,86±16,31	168,08±9,80	0,596
Вага, кг	78,88±19,01	83,76±16,46	0,186
Ппт, м <sup>2</sup>	1,92±0,29	1,93±0,21	0,560
Аорта, см	3,41±0,45	3,39±0,44	0,466
РЛПД, см	5,46±0,58	4,39±0,59	0,005
КДР, см	5,40±0,73	5,17±0,70	0,084
КДО, мл	144,82±45,08	130,99±41,89	0,089
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	75,37±20,68	67,72±18,94	0,042
КСР, см	3,43±0,62	3,21±0,53	0,060
ФВЛШ, %	65,88±6,87	67,19±7,17	0,273
ТМШПД, см	1,06±0,30	0,96±0,23	0,075
ТЗСЛШД, см	0,98±0,19	0,95±0,21	0,441
ВТСЛШ, см	0,41±0,14	0,38±0,10	0,409
ВТМЖП, см	0,42±0,17	0,38±0,12	0,345
ВТЗСЛШ, см	0,37±0,09	0,37±0,10	0,791
Репн, г/м <sup>2</sup>	129,33±43,33	111,12±37,63	0,013
АЕ, г/м <sup>2</sup>	110,70±32,26	95,27±30,28	0,004
ПШ, см	2,07±0,68	1,99±0,65	0,758
Стінка ПШ, см	0,25±0,06	0,24±0,07	0,446
НПВ, мм	18,25±4,98	17,05±3,25	0,276
VE МК, см/с	56,28±18,37	56,12±18,42	0,987

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
GE МК, мм.рт.ст	1,39±0,88	1,39±0,96	0,965
E/A., ум.од.	0,91±0,53	0,89±0,35	0,373
dp/dt, мм.рт.ст/с	2192,17±927,33	2256,82±1245,20	0,872
V Ao, см/с	132 (119;159)	142 (119;161)	0,249
G Ao, мм.рт.ст	6,9 (5,7;9,8)	8,0 (5,7;10,5)	0,239
VE ТК, см/с	41,70±11,71	41,01±9,90	0,832
GE ТК, мм.рт.ст	0,75±0,41	0,72±0,36	0,826
V AP, см/с	80,23±18,60	87,31±20,19	0,036
G AP, мм.рт.ст	2,72±1,40	3,21±1,47	0,042
Ср ТЛА, мм.рт.ст	15,91±7,45	14,03±7,30	0,319
Сист ТЛА, мм.рт.ст	42,88±13,17	32,05±10,25	0,003
E\E' мед, ум.од.	7,79±3,20	5,53±1,47	0,005
E\E' лат, ум.од.	6,44±1,90	5,02±1,64	0,001
E\E' ср., ум.од.	7,13±2,82	5,24±1,43	0,001
E' мед, см/с	7,70±2,13	10,43±3,15	0,001
E' лат, см/с	9,07±3,19	11,53±3,00	0,002
E' тк, см/с	13,05±3,63	14,38±3,23	0,151
A, см/с	11,16±3,80	12,69±3,28	0,022
S, см/с	8,23±2,31	9,99±2,61	0,001
S lat, см/с	8,91±2,83	9,65±2,00	0,093
Stk, см/с	14,18±3,41	14,99±3,28	0,546
TEI LV, ум.од.	0,44±0,11	0,42±0,09	0,548
TEI RV, ум.од.	0,44±0,10	0,43±0,11	0,623
TAPSE, см	23,77±3,85	23,27±4,51	0,756
ТЗЛА, мм.рт.ст.	17,96±11,19	8,76±1,82	0,001
ТПШ, мм.рт.ст	7,37±2,74	5,68±1,66	0,001
ФВ ПШ, %	59,00±20,94	72,86±13,21	0,007
MAPSE med, см	8,8 (8,0;12,2)	13,4 (11,5;14,4)	0,031

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
MAPSE lat, см	13,13±3,98	14,67±1,58	0,135
ЮЛП, см <sup>3</sup>	38,47±11,30	35,27±8,98	0,240
Повздожня вісь ЛП, см	6,36±0,41	5,73±0,57	0,001

Групи хворих також не розрізнялись за показниками ТМШПд, ТЗСЛШд, відносної товщини МШП та ЗСЛШ. В той же час, у хворих на ХСНзбФВЛШ був вірогідно більший на 16 % індекс ММЛШ ( $129,33 \pm 43,33$  г/м<sup>2</sup> проти  $111,12 \pm 37,63$  г/м<sup>2</sup>;  $p=0,013$ ), розрахований за формулою Penn Convention, та більший на 16 % індекс ММЛШ ( $110,70 \pm 32,26$  г/м<sup>2</sup> проти  $95,27 \pm 30,28$  г/м<sup>2</sup>;  $p=0,004$ ), розрахований за формулою ASE.

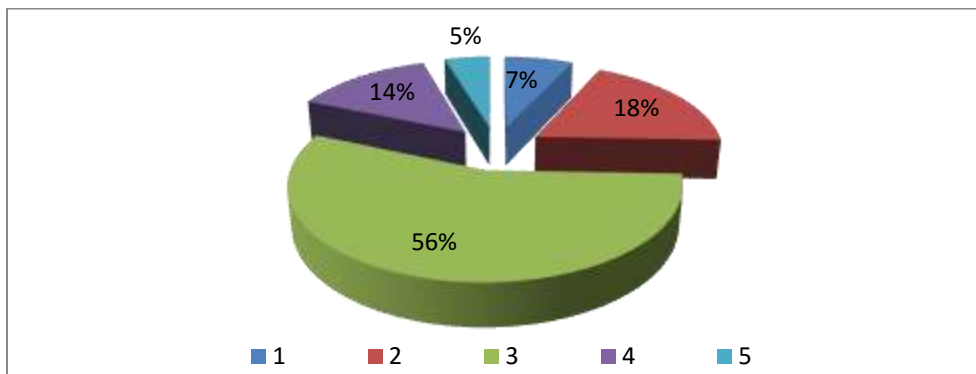
Хворі на ХСНзбФВЛШ не відрізнялись від хворих на ІХС без ознак ХСН за питомою вагою концентричної гіпертрофії (18 % проти 16 %;  $p=0,6671$ ), ексцентричного ремоделювання (14 % проти 14 %;  $p=0,9998$ ) та концентричного ремоделювання (5 % проти 8 %;  $p=0,5278$ ). В той же час у хворих на ХСНзбФВЛШ переважала питома вага осіб з ексцентричною гіпертрофією (56 % проти 23 %;  $p=0,0002$ ), над аналогічним показником у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. За кількістю осіб з нормальною геометрією група хворих на ХСНзбФВЛШ істотно поступалася групі хворих на ІХС без ознак ХСН (7 % проти 39 %;  $p=0,0002$ ) (таблиця 3.6, рисунок 3.12).

Таблиця 3.6 - Розподіл хворих на ХСНзбФВЛШ та хворих на ІХС без ознак ХСН за типами геометрії лівого шлуночка

Типи геометрії ЛШ	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n=43	ІХС без ознак ХСН, n=90	P
1	2	3	4
Нормальна геометрія	7 % (3)	39 % (35)	0,0002
Концентрична гіпертрофія	18 % (8)	16 % (14)	0,6671

## Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Ексцентрична гіпертрофія	56 % (24)	23 % (21)	0,0002
Ексцентричне ремоделювання	14 % (6)	14 % (13)	0,9998
Концентричне ремоделювання	5 % (2)	8 % (7)	0,5278



Примітка. 1 - нормальна геометрія, 2 - концентрична гіпертрофія, 3 - ексцентрична гіпертрофія, 4 - ексцентричне ремоделювання, 5 - концентричне ремоделювання.

Рисунок 3.12 - Розподіл хворих на ХСНзбФВЛШ за типами його геометрії.

За показниками діастолічного розміру правого шлуночка та товщини вільної стінки правого шлуночка групи хворих вірогідно не розрізнялись.

За низкою показників систолічної функції ЛШ групи не мали статистично вірогідної різниці, а саме, за ФВ ЛШ,  $dP/dt$  мітральної регургітації, TEI LV, S lat, MAPSE lat. В той же час, у хворих на ХСНзбФВЛШ були достовірно меншими на 10 % MAPSE med ( $p=0,031$ ), на 18 % S med ( $p=0,001$ ), ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН.

Переважає більшість показників систолічної функції правого шлуночка (S ТК, TEI RV, TAPSE) у хворих на ХСНзбФВЛШ також істотно не відрізнялась від аналогічних показників у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності, за винятком ФВ ПШ, яка була нижча на 19 % ( $p=0,007$ ) у хворих на ХСН.

Суттєва різниця між групами хворих на ХСНзбФВЛШ та на хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності була виявлена за показниками діастолічної функції ЛШ. Так, у хворих на ХСНзбФВЛШ були

меншими на 26 % ( $p=0,0001$ ) е' медіального фіброзного кільця мітрального клапану, на 21 % ( $p=0,0001$ ) е' латерального фіброзного кільця мітрального клапану, на 9 % ( $p=0,022$ ) а' медіального фіброзного кільця мітрального клапану, та більшими на 41 % ( $p=0,0001$ ) відношення  $E/e'$  медіального фіброзного кільця мітрального клапану, на 28 % ( $p=0,0001$ ) відношення  $E/e'$  латерального фіброзного кільця мітрального клапану, на 36 % ( $p=0,0001$ ) середнього показника  $E/e'$ , що свідчить про підвищення кінцевого діастолічного тиску к лівому шлуночку у хворих на ХСН.

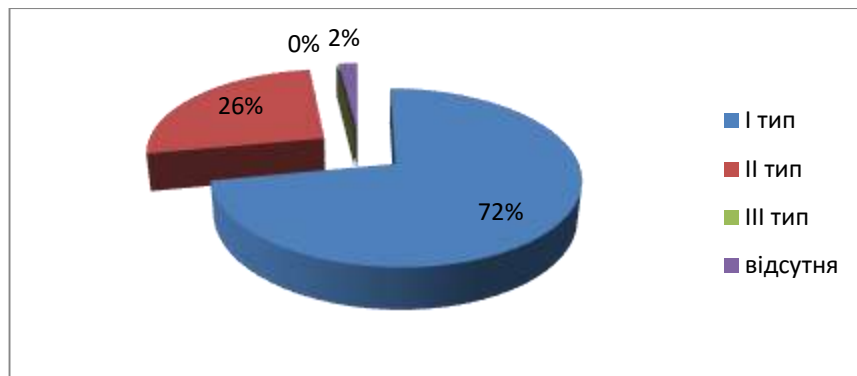
Підвищення кінцевого діастолічного тиску у хворих на ХСНзбФВЛШ супроводжувалось зростанням показників тиску в легеневій артерії в систолу на 34 % ( $p = 0,0001$ ), тиску в правому передсерді на 29 % ( $p = 0,001$ ), і особливо тиску заклинювання легеневих капілярів більш ніж у 2 рази ( $0,0001$ ), у порівнянні з аналогічними показниками хворих на ІХС без ознак ХСН, і свідчить про формування посткапілярної легеневої гіпертензії внаслідок ураження лівих відділів серця.

Аналіз діастолічного профілю наповнення ЛШ у хворих на ХСНзбФВЛШ дозволив встановити, що у переважної більшості (72 %) хворих реєструвався тип «порушення релаксації», а «рестриктивний» профіль наповнення взагалі не реєструвався в жодному випадку (таблиця 3.7, рисунок 3.13).

Таблиця 3.7 - Розподіл хворих на ХСНзбФВ ЛШ в залежності від профілю діастолічного наповнення ЛШ, % (n).

Тип діастолічного наповнення	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n=43	Хворі на ІХС без ознак ХСН n=90	p
I тип	72 % (31)	73 % (66)	0,9038
II тип	26 % (11)	9 % (8)	0,0103
III тип	0 % (0)	0 % (0)	0,9999
Відсутні порушення	2 % (1)	18 % (16)	0,0110
Всього хворих	100 % (43)	100 % (90)	





Примітка. 1 – тип «порушення релаксації», 2 – «псевдонормальне» наповнення, 3 – «рестриктивне» наповнення, 4 – порушення наповнення відсутні.

Рисунок 3.13 - Розподіл хворих на ХСНзбФВЛШ в залежності від типу діастолічного наповнення.

Переважає більшість хворих на ХСНзбФВЛШ мала діастолічне наповнення ЛШ за типом «порушення релаксації», та група не відрізнялась за цим показником від хворих на ІХС без ознак ХСН ( $p=0,9038$ ).

Подібно до хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності серед хворих на ХСНзбФВЛШ не діагностовано жодного випадку діастолічної дисфункції ЛШ «рестриктивного» типу.

В той же час, у 26 % хворих на ХСНзбФВЛШ реєструвалось діастолічне наповнення ЛШ «псевдонормального» типу, і лише у 9 % хворих на ІХС без ознак ХСН ( $p=0,01$ ).

Порушення діастолічного наповнення лівого шлуночка були відсутні у 2 % хворих на ХСНзбФВЛШ, що істотно менше аналогічного показника у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності - 18 % ( $p=0,0110$ ).

У хворих на ХСНзбФВЛШ спостерігалось вірогідне зниження на 8 % ( $p=0,036$ ) швидкості транспульмонального потоку, та на 15 % ( $p=0,042$ ) градієнту тиску в легеневій артерії, у порівнянні з хворими на ІХС без ознак ХСН.

*Висновки до підрозділу 3.2.* Процеси ремоделювання серця у хворих на ХСНзбФВЛШ на відміну від хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності полягають в розширенні лівого передсердя, збільшенні індексу КДО ЛШ на 11,3 % ( $p = 0,042$ ), ІММЛШ на 16 % ( $p = 0,013$ ) з ексцентричною

гіпертрофію (56 %), порушенні діастолічного наповнення ЛШ (26 % «псевдонормальний» тип) через підвищення КДДЛШ на 41 % ( $p = 0,0001$ ) та ТЗЛК понад 2 рази ( $p = 0,0001$ ), розвитку післякапілярної легеневої гіпертензії із збільшенням СисТЛА на 34 % ( $p = 0,0001$ ), зменшенні на 10 % MAPSE med ( $p = 0,031$ ), на 18 % S med ( $p = 0,001$ ) ЛШ та на 19 % ( $p = 0,007$ ) ФВ ПШ.

### 3.3 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Порівняльний аналіз структурно-геометричних та функціональних показників серця (таблиця 3.8) у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою та збереженою ФВ лівого шлуночка виявив переважання розміру лівого передсердя у хворих на ХСНзбФВЛШ ( $5,46 \pm 0,58$  см проти  $5,04 \pm 0,69$  см;  $p=0,006$ ), довгої вісі лівого передсердя ( $6,36 \pm 0,41$  см проти  $5,61 \pm 0,80$  см;  $p=0,019$ ), при відсутності статистично вірогідної різниці показників індексу об'єму лівого передсердя ( $47,58 \pm 11,99$  см<sup>3</sup> проти  $38,47 \pm 11,30$  см<sup>3</sup>;  $p=0,188$ ).

Таблиця 3.8 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСНзнФВЛШ та ХСНзбФВЛШ,  $M \pm SD$ , Me(Q25:Q75)

Показник, одиниця вимірювання	ХСНзнФВЛШ, n=79	ХСНзбФВЛШ, n=43	p
1	2	3	4
Вік, роки	68,81±11,19	69,95±9,29	0,712
Зріст, см	169,78±9,64	164,86±16,31	0,127
Вага, кг	84,19±18,52	78,88±19,01	0,238
Ппг, м <sup>2</sup>	1,95±0,23	1,92±0,29	0,287
Аорта, см	3,46±0,44	3,41±0,45	0,738
РЛПд, см	5,04±0,69	5,46±0,58	0,006
КДР, см	6,10±0,83	5,40±0,73	0,00002

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4
КДО, мл	191,35±58,20	144,82±45,08	0,00002
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	97,90±26,76	75,37±20,68	0,00001
КСР, см	4,65±1,03	3,43±0,62	0,000000
ФВЛШ, %	46,90±17,06	65,88±6,87	0,000000
ТМШПд, см	1,13±0,31	1,06±0,30	0,125
ТЗСЛШд, см	1,13±0,33	0,98±0,19	0,014
ВТСЛШ, см	0,38±0,13	0,41±0,14	0,258
ВТМЖП, см	0,38±0,13	0,42±0,17	0,270
ВТЗСЛШ, см	0,38±0,14	0,37±0,09	0,891
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	185,36±56,42	129,33±43,33	0,0001
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	154,62±44,74	110,70±32,26	0,0001
Діаметр ПШ, см	2,31±0,81	2,07±0,68	0,051
Вільна стінка ПШ, см	0,27±0,08	0,25±0,06	0,473
НПВ, мм	22,00±5,84	18,25±4,98	0,0004
VE МК, см/с	64,49±24,47	56,28±18,37	0,085
GE МК, мм.рт.ст	1,90±1,40	1,39±0,88	0,077
E/A, ум.од.	1,58±1,27	0,91±0,53	0,006
dp/dt, мм.рт.ст/с	721,16±253,53	2192,17±927,33	0,000
V Ao, см/с	131 (100;169)	132 (119;159)	0,505
G Ao, мм.рт.ст	6,9 (4,0;11,9)	6,9 (5,7;9,8)	0,548
VE ТК, см/с	41,29±12,13	41,70±11,71	0,780
GE ТК, мм.рт.ст	0,74±0,49	0,75±0,41	0,674
V AP, см/с	81,31±24,58	80,23±18,60	0,998
G AP, мм.рт.ст	4,13±11,31	2,72±1,40	0,981
Середній ТЛА, мм.рт.ст	20,76±9,25	15,91±7,45	0,036
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	52,52±16,88	42,88±13,17	0,006
E\E' мед, ум.од.	10,12 (7,16;16,2)	7,79±3,20	0,000

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4
E\E' лат, ум.од.	8,49±4,23	6,44±1,90	0,024
E\E' ср., ум.од.	9,66±4,93	7,13±2,82	0,002
e' мед, см/с	5,99±2,32	7,70±2,13	0,0001
e' лат, см/с	8,48±3,09	9,07±3,19	0,342
e' ТК, см/с	11,13±4,50	13,05±3,63	0,047
A, см/с	7,74±3,94	11,16±3,80	0,000
S, см/с	5,64±2,36	8,23±2,31	0,000
S lat, см/с	6,36±1,90	8,91±2,83	0,001
S VT, см/с	11,93±4,88	14,18±3,41	0,039
TEI LV, ум.од.	0,65±0,23	0,44±0,11	0,000
TEI RV, ум.од.	0,57±0,18	0,44±0,10	0,000
TAPSE, см	19,31±5,21	23,77±3,85	0,011
ТЗЛК, мм.рт.ст.	11,56±3,96	17,96±11,19	0,000
ТПП, мм.рт.ст	6,87±1,70	7,37±2,74	0,611
ФВ ПШ, %	76,07±12,31	59,00±20,94	0,007
MAPSE med, см	10,36±3,10	8,8 (8,0;12,2)	0,673
ЮЛП, см <sup>3</sup>	47,58±11,99	38,47±11,30	0,188
Довга вісь ЛП, см	5,61±0,80	6,36±0,41	0,019

В той же час, показники КДР ( $6,10 \pm 0,83$  см проти  $5,40 \pm 0,73$  см;  $p=0,001$ ), КДО ( $191,35 \pm 58,20$  мл проти  $144,82 \pm 45,08$  мл;  $p=0,001$ ), індексу КДО ( $97,90 \pm 26,76$  мл/м<sup>2</sup> проти  $75,37 \pm 20,68$  мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,001$ ), КСР ( $4,65 \pm 1,03$  см проти  $3,43 \pm 0,62$  см;  $p=0,001$ ) суттєво переважали у хворих на ХСНзНФВЛШ.

Групи також вірогідно не розрізнялись за показниками ТМШПд ( $1,13 \pm 0,31$  см проти  $1,06 \pm 0,30$  см;  $p=0,125$ ), відносної товщини стінки ЛШ ( $0,38 \pm 0,13$  см проти  $0,41 \pm 0,14$  см;  $p=0,258$ ), відносної товщини МШПд ( $0,38 \pm 0,13$  см проти  $0,42 \pm 0,17$  см;  $p=0,270$ ), відносної товщини ЗСЛШ ( $0,38 \pm 0,14$  см

проти  $0,37 \pm 0,09$  см;  $p=0,891$ ). Проте у хворих на ХСНзнФВЛШ вірогідно більшою на 7 % ( $p=0,014$ ) була товщина ЗСЛШ, а також на 43 % ( $p=0,001$ ) індекс ММЛШ за Penn Convention, та на 40 % ( $p=0,001$ ) індекс ММЛШ за ASE.

За розмірами порожнини ( $2,31 \pm 0,81$  см проти  $2,07 \pm 0,68$  см;  $p=0,051$ ) та товщини вільної стінки ( $0,27 \pm 0,08$  см проти  $0,25 \pm 0,06$  см;  $p=0,473$ ) правого шлуночка групи суттєво не розрізнялись.

Хворі на ХСНзнФВЛШ та ХСНзбФВЛШ (таблиця 3.9) істотно не розрізнялись за питомою вагою осіб з нормальною геометрією (5 % проти 7 %;  $p=0,6647$ ), концентричною гіпертрофією (24 % проти 18 %;  $p=0,5270$ ), ексцентричною гіпертрофією (70 % проти 56 %;  $p=0,1239$ ), концентричним ремоделюванням (0 % проти 5 %;  $p=0,0615$ ). Проте в групі хворих на ХСНзбФВЛШ достовірно частіше зустрічалось ексцентричне ремоделювання ЛШ (1 % проти 14 %;  $p=0,0034$ ).

Таблиця 3.9 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ та ХСНзбФВЛШ за типами геометрії ЛШ

Типи геометрії ЛШ	Хворі на ХСНзнФВЛШ, n=79	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n=43	P
Нормальна геометрія	5 % (4)	7 % (3)	0,6647
Концентрична гіпертрофія	24 % (19)	18 % (8)	0,5270
Ексцентрична гіпертрофія	70 % (55)	56 % (24)	0,1239
Ексцентричне ремоделювання	1 % (1)	14 % (6)	0,0034
Концентричне ремоделювання	0	5 % (2)	0,0615

Хворі на ХСНзнФВЛШ та ХСНзбФВЛШ (таблиця 3.10) не розрізнялись за питомою вагою осіб з порушенням діастолічного наповнення ЛШ «псевдонормального» типу (28 % проти 26 %;  $p=0,8131$ ). У хворих на ХСНзнФВЛШ частіше реєструвалась діастолічна дисфункція

«рестриктивного» типу (25 % проти 0 %;  $p=0,0005$ ), а у хворих на ХСНзбФВЛШ I типу (47 % проти 72 %;  $p=0,0090$ ).

Таблиця 3.10 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ та ХСНзбФВЛШ в залежності від профілю діастолічного наповнення ЛШ

Тип діастолічного наповнення	Хворі на ХСНзнФВЛШ, n= 79	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n= 43	P
I тип	47 % (37)	72 % (31)	0,0090
II тип	28 % (22)	26 % (11)	0,8131
III тип	25 % (20)	0 % (0)	0,0005
відсутня	0% (0)	2 % (1)	0,2096
всього	100 % (79)	100 % (43)	

Оскільки серед хворих на ХСНзнФВЛШ було більше осіб з «рестриктивним» наповненням ЛШ, а в групі хворих на ХСНзбФВЛШ з «порушенням релаксації», показник відношення E/A трансмітрального потоку виявився достовірно більше на 74 % ( $1,58 \pm 1,27$  ум.од. проти  $0,91 \pm 0,53$  ум. од.;  $p=0,006$ ) у перших. Докази більш значних порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ отримано при аналізі показників тканинної доплерографії. Так, у хворих на ХСНзнФВЛШ реєструвалась на 22 % ( $5,99 \pm 2,32$  см/с проти  $7,70 \pm 2,13$  см/с;  $p=0,001$ ) менша швидкість медіального фіброзного кільця мітрального клапану e', та на 66 % ( $10,12 (7,16;16,2)$  ум.од. проти  $7,79 \pm 3,20$  ум.од.;  $p=0,001$ ) більше відношення E/e' медіального кільця, ніж у хворих на ХСНзбФВЛШ. Також у хворих на ХСНзнФВЛШ спостерігалось переважання на 32 % ( $8,49 \pm 4,23$  ум. од. проти  $6,44 \pm 1,90$  ум. од.;  $p=0,024$ ) показника E/e' латерального фіброзного кільця, та на 35 % ( $9,66 \pm 4,93$  ум.од. проти  $7,13 \pm 2,82$  ум.од.;  $p=0,002$ ) середнього

показника  $E/e'$  мітрального клапана, що свідчить про значно вищі показники кінцевого діастолічного тиску у цієї категорії хворих.

За рівнем тиску в правому передсерді хворі не розрізнялись ( $6,87 \pm 1,70$  мм. рт. ст проти  $7,37 \pm 2,74$  мм. рт. ст;  $p=0,611$ ), проте тиск заклинювання легеневих капілярів був вірогідно вище на 36 % ( $11,56 \pm 3,96$  мм. рт. ст. проти  $17,96 \pm 11,19$  мм. рт. ст.;  $p=0,001$ ) у хворих на ХСНзбФВЛШ.

У хворих на ХСНзнФВЛШ зафіксовано достовірно вищі значення систолічного ( $52,52 \pm 16,88$  мм. рт. ст проти  $42,88 \pm 13,17$  мм. рт. ст;  $p=0,006$ ) та середнього ( $20,76 \pm 9,25$  мм. рт. ст проти  $15,91 \pm 7,45$  мм. рт. ст;  $p=0,036$ ) тиску в легеневій артерії.

За всіма показниками систолічної функції ЛШ хворі на ХСНзнФВЛШ істотно поступалися хворим на ХСНзбФВЛШ: ФВ ЛШ ( $46,90 \pm 17,06$  % проти  $65,88 \pm 6,87$ %;  $p=0,001$ ),  $dP/dt$  ( $721,16 \pm 253,53$  мм. рт. ст /с проти  $2192,17 \pm 927,33$  мм. рт. ст/с;  $p=0,001$ ),  $S_{med}$  ( $5,64 \pm 2,36$  см/с проти  $8,23 \pm 2,31$  см/с;  $p=0,001$ ),  $S_{lat}$  ( $6,36 \pm 1,90$  см/с проти  $8,91 \pm 2,83$  см/с;  $p=0,001$ ), ТЕІ ЛШ ( $0,65 \pm 0,23$  ум. од. проти  $0,44 \pm 0,11$  ум. од.;  $p=0,001$ ).

Також у хворих на ХСНзнФВЛШ суттєво меншими були показники систолічної функції правого шлуночка: ФВ ПШ ( $76,07 \pm 12,31$  % проти  $59,00 \pm 20,94$  %;  $p=0,007$ ), ТЕІ ПШ ( $0,57 \pm 0,18$  ум. од. проти  $0,44 \pm 0,10$  ум. од.;  $p=0,001$ ), TAPSE ( $19,31 \pm 5,21$  см проти  $23,77 \pm 3,85$  см;  $p=0,011$ ),  $S_{VT}$  ( $11,93 \pm 4,88$  см/с проти  $14,18 \pm 3,41$  см/с;  $p=0,039$ ).

Діаметр нижньої порожнистої вени був на 20 % ( $p=0,001$ ) більшим у хворих на ХСНзнФВЛШ, що свідчить про наявність правошлуночкової недостатності у даної категорії хворих.

*Висновки до підрозділу 3.3.* У хворих на ХСНзбФВЛШ на відміну від хворих на ХСНзнФВЛШ попри однакові значення індексів об'єму лівого передсердя, були вірогідно більші лінійні розміри лівого передсердя та на 36 % ( $p=0,001$ ) вищий тиск заклинювання легеневих капілярів.

У хворих на ХСНзнФВЛШ були більше лінійні та об'ємні показники лівого шлуночка в систолу та діастолу, а також товщина ЗСЛШд, внаслідок

чого ММЛШ на 40 % перевищувала аналогічний показник у хворих на ХСНзбФВЛШ. У хворих на ХСНзбФВЛШ достовірно частіше зустрічалось ексцентричне ремоделювання ЛШ (1 % проти 14 %;  $p=0,0034$ ), ніж у хворих на ХСНзнФВЛШ, за іншими типами геометрії групи не розрізнялись. У хворих на ХСНзнФВЛШ частіше реєструвалась діастолічна дисфункція «рестриктивного» типу (25 % проти 0 %;  $p=0,0005$ ), а у хворих на ХСНзбФВЛШ діастолічна дисфункція I типу (47 % проти 72 %;  $p=0,0090$ ).

Хворі на ХСНзнФВЛШ мали вищий кінцевий діастолічний тиск в лівому шлуночку та істотно поступалися хворим на ХСНзбФВЛШ за показниками систолічної функції лівого (ФВ ЛШ ( $p=0,001$ ),  $dP/dt$  ( $p=0,001$ ),  $S_{med}$  ( $p=0,001$ ),  $S_{lat}$  ( $p=0,001$ ), ТЕІ ЛШ ( $p=0,001$ )) і правого (ФВ ПШ ( $p=0,007$ ), ТЕІ ПШ ( $p=0,001$ ), TAPSE ( $p=0,011$ ),  $S_{TK}$  ( $p=0,039$ )) шлуночка.

### 3.4 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ІХС із фібриляцією передсердь із та без ХСН

Хворі на ФП ішемічного генезу із ознаками ХСН та без них не розрізнялись за параметрами: діаметром ЛП ( $5,39 \pm 0,72$  см проти  $5,18 \pm 0,75$  см;  $p = 0,322$ ), КДР ЛШ ( $5,53 \pm 0,87$  см проти  $5,25 \pm 0,85$  см;  $p = 0,358$ ), КДО ЛШ ( $155,02 \pm 58,51$  мл проти  $137,24 \pm 50,38$  мл;  $p = 0,334$ ), іКДО ( $77,61 \pm 28,25$  мл/м<sup>2</sup> проти  $70,61 \pm 24,02$  мл/м<sup>2</sup>;  $p = 0,388$ ) (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ІХС із фібриляцією передсердь та без,  $M \pm SD$ ,  $Me$  (Q25:Q75)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ХСН із фібриляцією передсердь, n=100	Хворі на ІХС із фібриляцією передсердь, без ознак ХСН, n=16	p
1	2	3	4



Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4
Вік, роки	70,01 ± 10,01	72,31± 10,44	0,267
Зріст, см	170,30± 10,07	166,88± 11,40	0,406
Вага, кг	89,08 ± 19,78	84,56 ± 14,51	0,518
Ппт, м <sup>2</sup>	2,00 ± 0,24	1,93 ± 0,21	0,388
Аорта, см	3,64 ± 0,58	3,48 ± 0,49	0,620
РЛПд, см	5,39 ± 0,72	5,18 ± 0,75	0,322
КДР, см	5,53 ± 0,87	5,25 ± 0,85	0,358
КДО, мл	155,02 ± 58,51	137,24 ± 50,38	0,334
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	77,61± 28,25	70,61± 24,02	0,388
КСР, см	3,89± 1,00	3,34± 0,81	0,017
ФВ ЛШ, %	55,58± 14,65	65,44± 10,87	0,006
ТМШПд, см	1,10 ± 0,28	1,01± 0,22	0,179
ТЗСЛШд, см	1,07 ± 0,22	0,99 ± 0,24	0,215
ВТСЛШ, см	0,40 ± 0,10	0,39 ± 0,12	0,592
ВТМШП, см	0,40 ± 0,11	0,40 ± 0,12	0,858
ВТЗСЛШ, см	0,40 ± 0,11	0,40 ± 0,13	0,827
ІММЛШ Ренн, г/м <sup>2</sup>	147,0 ± 54,15	122,6 ± 37,91	0,116
ІММЛШ АСЕ, г/м <sup>2</sup>	123,90 ± 42,86	104,00± 30,29	0,092
Діаметр ПШ, см	2,70 ± 0,90	2,20 ± 0,72	0,071
Вільна стінка ПШ, см	0,30 ± 0,08	0,20± 0,05	0,028
НПВ, мм	25,20± 5,24	18,50± 3,59	0,000
VE МК, см/с	83,97± 19,46	77,31± 22,39	0,207
GE МК, мм.рт.ст	3,04± 1,39	2,56±1,49	0,145
dp/dt, мм.рт.ст/с	1000 (727; 1600)	1333 (1142; 2667)	0,058
V A <sub>0</sub> , см/с	132,24± 56,46	120,44± 38,39	0,334
G A <sub>0</sub> , мм.рт.ст	5,85 (4,05; 9,45)	4,70 (3,85; 6,95)	0,224
VE ТК, см/с	50 (40; 59)	46,5 (36,5; 59,5)	0,565
GE ТК, мм.рт.ст	1,14 ± 0,68	0,87 ± 0,47	0,145

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4
V AP, см/с	78,96 ± 24,94	82,88 ± 22,35	0,358
G AP, мм.рт.ст	2,74 ± 1,96	2,94 ± 1,77	0,346
Середній ТЛА, мм.рт.ст	22 (12,6; 26)	16,85 (10; 23,7)	0,705
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	54,85 ± 14,23	42,99 ± 11,94	0,001
E\E' мед, ум.од.	9,87± 5,24	6,15± 1,39	0,001
E\E' лат, ум.од.	7,25 ± 3,70	6,70 ± 4,71	0,147
E\E' ср. , ум.од.	8,38±4,21	6,06 ± 1,97	0,005
e' мед, см/с	9,96±3,79	12,81 ± 3,60	0,004
e' лат, см/с	12,96± 3,90	13,13 ± 2,90	0,673
e' ТК, см/с	18,31 ± 5,12	17,91 ± 3,91	0,956
S, см/с	6,92 ± 2,41	8,40 ± 2,03	0,015
S lat, см/с	7,56± 2,85	8,55 ± 2,88	0,220
S VT, см/с	11,43 ± 3,28	13,64 ± 4,18	0,101
TEI LV, ум.од.	0,55 ± 0,15	0,50 ± 0,13	0,259
TEI RV, ум.од.	0,58±0,16	0,48 ± 0,11	0,011
ТЗЛК, мм.рт.ст.	12,18 (9,80; 15,33)	8,92 (7,62; 10,50)	0,005
ТПП, мм.рт.ст	5,8 (4,65; 7,15)	5,7 (4,74; 6,47)	0,113
ТАPSE, мм	16,22 ± 4,60	19,54 ± 5,00	0,067
ФВ ПШ, %	49,60 ± 18,00	59,08 ± 33,63	0,542
MAPSE med, см	9,00 ± 2,98	9,00	0,000
MAPSE lat, см	9,47 ± 2,18	17,00	0,000
ЮЛП, см <sup>3</sup>	53,90 ± 15,90	30,30	0,000
Довга вісь ЛП, см	6,70 ± 0,86	6,49	0,000

Групи не розрізнялись за показниками абсолютних товщин МШПд (1,10 ± 0,28 см проти 1,01 ± 0,22 см; p=0,179) та ЗСЛШд (1,07 ± 0,22 см проти 0,99 ±

0,24 см;  $p=0,215$ ), і відносних – ВТСЛШ ( $0,40 \pm 0,10$  проти  $0,39 \pm 0,12$ ;  $p=0,592$ ), ВТМШП ( $0,40 \pm 0,11$  проти  $0,40 \pm 0,12$ ;  $p=0,858$ ), ВТЗСЛШ ( $0,40 \pm 0,11$  проти  $0,40 \pm 0,13$ ;  $p=0,827$ ).

Також не винайдено різниці між групами за показниками ІММЛШ ( $147,0 \pm 54,15$  г/м<sup>2</sup> проти  $122,6 \pm 37,91$  г/м<sup>2</sup>;  $p=0,116$  за формулою Penn Convention) та ( $123,9 \pm 42,86$  г/м<sup>2</sup> проти  $104,0 \pm 30,29$  г/м<sup>2</sup>;  $p=0,092$  – за формулою ASE). У хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН була суттєво більша товщина вільної стінки правого шлуночка ( $0,30 \pm 0,08$  см проти  $0,20 \pm 0,05$  см;  $p=0,028$ ), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН.

В той же час, групи розрізнялись за типами геометрії ЛШ (таблиця 3.12, рисунки 3.14, 3.15). У хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН переважала ексцентрична гіпертрофія (49 % проти 19 %;  $p=0,0270$ ), а у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН особи з ексцентричним ремоделюванням (0 % проти 25 %;  $p=0,0001$ ).

Розподіл хворих із ФП в групах з ознаками ХСН та без ознак ХСН був зіставний за відсотками нормального типу геометрії (22 % проти 31 %;  $p=0,4304$ ), концентричної гіпертрофії (26 % проти 19 %;  $p=0,5496$ ), концентричного ремоделювання (3 % проти 6 %;  $p=0,5407$ ).

Таблиця 3.12 Розподіл типів геометрії ЛШ у хворих на ІХС з ФП з ознаками ХСН та без ознак ХСН.

Тип геометрії ЛШ	Хворі на ІХС із ФП з ознаками ХСН, n=100	Хворі на ІХС із ФП без ознак ХСН, n=16	p
Нормальний	22 % (n=22)	31 % (n=5)	0,4304
Концентрична гіпертрофія	26 % (n=26)	19 % (n=3)	0,5496
Ексцентрична гіпертрофія	49 % (n=49)	19 % (n=3)	0,0270
Концентричне ремоделювання	3 % (n=3)	6 % (n=1)	0,5407
Ексцентричне ремоделювання	0 % (n=0)	25 % (n=4)	0,0001

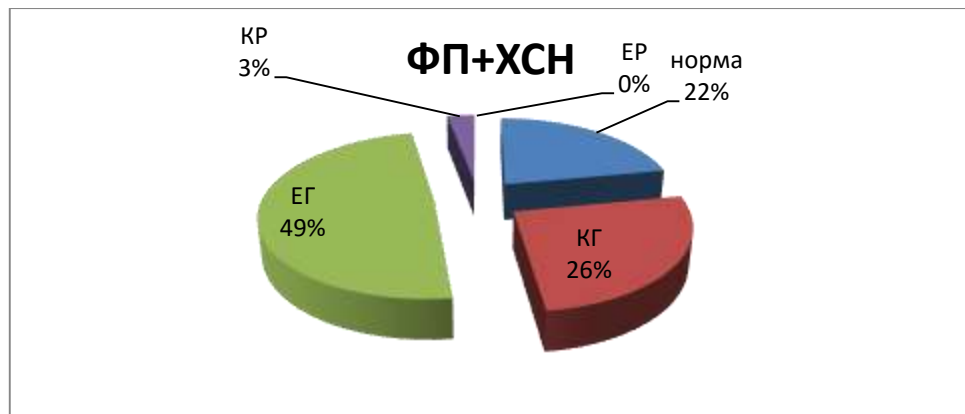


Рисунок 3.14 - Розподіл типів геометрії ЛШ у хворих на ІХС з ФП з ознаками ХСН.

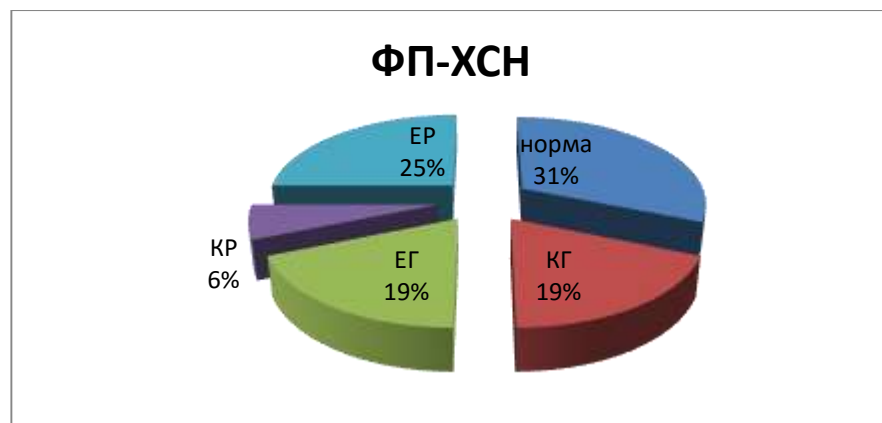


Рисунок 3.15 - Розподіл типів геометрії ЛШ у хворих на ІХС з ФП з ознаками ХСН.

Хворі обох груп вірогідно не розрізнялись за показниками трансмітрального кровотоку - VE МК ( $83,97 \pm 19,46$  см/с проти  $77,31 \pm 22,39$  см/с;  $p=0,207$ ), GE МК ( $3,04 \pm 1,39$  мм рт. ст. проти  $2,56 \pm 1,49$  мм рт. ст.;  $p=0,145$ ); трансаортального кровотоку - V Ao ( $132,24 \pm 56,46$  см/с проти  $120,44 \pm 38,39$  см/с;  $p=0,334$ ), G Ao ( $5,85$  ( $4,05$ ;  $9,45$ ) мм рт.ст. проти  $4,70$  ( $3,85$ ;  $6,95$ ) мм рт. ст.;  $p=0,224$ ); транстрикуспідального кровотоку - VE ТК ( $50$  ( $40$ ;  $59$ ) см/с проти  $46,5$  ( $36,5$ ;  $59,5$ ) см/с;  $p=0,565$ ), GE ТК ( $1,14 \pm 0,68$  мм рт. ст. проти  $0,87 \pm 0,47$  мм рт. ст.;  $p=0,145$ ); транспульмонального кровотоку - V AP ( $78,96 \pm 24,94$  см/с проти  $82,88 \pm 22,35$  см/с;  $p=0,358$ ), G AP ( $2,74 \pm 1,96$  мм рт. ст. проти  $2,94 \pm 1,77$  мм рт. ст.;  $p=0,346$ ).

У хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН був істотно більший систолічний тиск в легеневій артерії ( $54,85 \pm 14,23$  мм рт. ст. проти  $42,99 \pm 11,94$  мм рт. ст.;  $p=0,028$ ) та тиск заклинювання в легеневих капілярах ( $12,18$  ( $9,80$ ;  $15,33$ ) мм рт.ст. проти  $8,92$  ( $7,62$ ;  $10,50$ ) мм рт.ст.;  $p=0,005$ ), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН, що свідчить про більш виражену легеневу гіпертензію та більш значне підвищення тиску в лівому передсерді у хворих із ФП ішемічного генезу при появі ознак ХСН.

Хворі на ІХС із ФП із ознаками ХСН відрізнялись від хворих на ФП ішемічного генезу без ознак ХСН більш значним підвищенням кінцевого діастолічного тиску в ЛШ, про що свідчило переважання показника  $E/E'$  мед ( $9,87 \pm 5,24$  проти  $6,15 \pm 1,39$ ;  $p=0,001$ ) та  $E/E'$  середнього ( $8,38 \pm 4,21$  проти  $6,06 \pm 1,97$ ;  $p=0,005$ ). Більш суттєві порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН також підтверджуються вірогідно меншими показниками  $e'$  мед ( $9,96 \pm 3,79$  см/с проти  $12,81 \pm 3,60$  см/с;  $p=0,004$ ), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН.

Групи статистично відрізнялись і за параметрами скорочувальної функції ЛШ. Більш значне пригнічення ФВ ЛШ ( $55,58 \pm 14,65$  % проти  $65,44 \pm 10,87$  %;  $p=0,006$ ), зниження систолічної швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапану S ( $6,92 \pm 2,41$  см/с проти  $8,40 \pm 2,03$  см/с;  $p=0,015$ ) зафіксовано у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН. До того ж у хворих з ознаками ХСН вірогідно більшими були показники TEI RV ( $0,58 \pm 0,16$  ум.од. проти  $0,48 \pm 0,11$  ум.од.;  $p=0,011$ ), та меншими значення TAPSE ( $16,22 \pm 4,60$  мм проти  $19,54 \pm 5,00$  мм;  $p=0,067$ ), що вказує на більш виражені порушення систолічної функції і правого шлуночка при приєднанні ознак ХСН у хворих на ІХС із ФП.

*Висновки до підрозділу 3.4.* За переважною більшістю структурно-геометричних показників хворі на ІХС із ФП з та без ознак ХСН не відрізнялись між собою. У хворих на ІХС із ФП та ознаками ХСН виявлено переважання питомої ваги ексцентричної гіпертрофії ( $49$  %;  $p=0,027$ ), більш виражена систолічна дисфункція обох шлуночків, підвищення КДТ ЛШ, ТЗЛК, СисТЛА, розширення нижньої порожнистої вени, ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак серцевої недостатності.

Результати даного розділу опубліковано в наукових працях [102-109].

## РОЗДІЛ 4

**СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА  
ПЕРЕБУДОВА СЕРЦЯ ПРИ РІЗНИХ ФЕНОТИПАХ ХСН В  
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ  
ФІЛЬТРАЦІЇ ТА СТАНУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЮ**

**4.1 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця при різних фенотипах ХСН в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації**

**4.1.1 Взаємозв'язок фільтраційної здатності нирок з фенотипами ХСН, систолічною, діастолічною функцією та типами геометрії лівого шлуночка**

В залежності від застосованих формул розрахунку ШКФ нами отримано наступні показники частоти ниркової дисфункції (НД) у хворих на ХСН: 72 % за СКД-ЕРІ, 66,7 % MDRD та 52,6 % за Cockcroft-Gault (таблиця 4.1)

Таблиця 4.1 - Розподіл хворих на ХСН в залежності від фенотипу та наявної ниркової недостатності.

СКД ЕРІ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Хворі на ХСНзнФВЛШ, n= 57	%	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n= 30	%	p
1	2	3	4	5	6
ШКФ < 60	42	72	18	60	0.0002
ШКФ > 60	16	28	12	40	0.0002
MDRD, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Хворі на ХСНзнФВЛШ, n= 57	%	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n= 30	%	
ШКФ < 60	38	66,7	17	56,7	0.3596
ШКФ > 60	19	33,4	13	43,4	0.3596

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
Cockcroft-Gault (CG), мл/хв.	Хворі на ХСНзнФВЛШ, n= 57	%	Хворі на ХСНзбФВЛШ, n= 30	%	
ШКФ < 60	30	52,6	13	43,4	0.3777
ШКФ > 60	27	47,4	17	56,7	0.3777

Хворі на ХСНзнФВЛШ та нирковою дисфункцією (ШКФ менше 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>) (n=41) практично порівну розподілилися за статтю: чоловіків - 51,2 % (n=21), жінок - 48,8 % (n=20). Серед хворих на ХСНзбФВЛШ та нирковою дисфункцією (ШКФ менше 60 м/хв./1,73м<sup>2</sup>) (n=18) переважали жінки - 72,2 % (n=13), над пацієнтами чоловічої статі - 27,8 % (n=5). Проте, статистично вірогідна різниця питомої ваги пацієнтів жіночої статі в групах хворих на ХСН та нирковою дисфункцією зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ була відсутня (48,8 % проти 72,2 %; p=0,107).

Досліджені фенотипи ХСН мали різний вплив на фільтраційну здатність нирок. З фенотипами серцевої недостатності корелювали тільки параметри вмісту креатиніну крові (p = 0,011) та швидкості клубочкової фільтрації розрахованої за Cockcroft-Gault (p = 0,047). Так, у першій групі хворих на ХСНзнФВЛШ спостерігався найвищий рівень креатиніну в плазмі крові (0,110 ± 0,02 ммоль/л), ніж у хворих на ХСНзбФВЛШ (0,098 ± 0,02 ммоль/л) (Рисунок 4.1). Показники швидкості клубочкової фільтрації за формулою Cockcroft-Gault у групі ХСНзнФВЛШ були нижчими (62,32 ± 27,12 мл/хв.), ніж у групі ХСНзбФВЛШ (67,97 ± 27,80 мл/хв.).



Рисунок 4.1 - Рівень креатиніну плазми крові в залежності від фенотипу ХСН,  $p = 0,011$ .

При розрахунку показників фільтраційної здатності нирок у хворих на ХСН обох фенотипів встановлено, що ШКФ за формулами (СКД-ЕПІ, MDRD, Cockcroft-Gault) залежала від віку ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,001$ ), зросту ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,08$ ), ваги ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,004$ ), площі поверхні тіла ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,002$ ). В той же час, рівень креатиніну крові не залежав від вищезазначених антропометричних параметрів ( $p = 0,293$ ).

При з'ясуванні залежності клубочкової фільтрації нирок у хворих на ХСН від ступеня гіпертрофії ЛШ встановлена пряма кореляція креатиніну з ІММЛШ, проте розрахованої тільки за формулою Penn Convention (Рисунок 4.2). В той же час, між ШКФ (за СКД-ЕПІ, MDRD, Cockcroft-Gault) та ІММЛШ не встановлено статистично вірогідних кореляційних зв'язків.



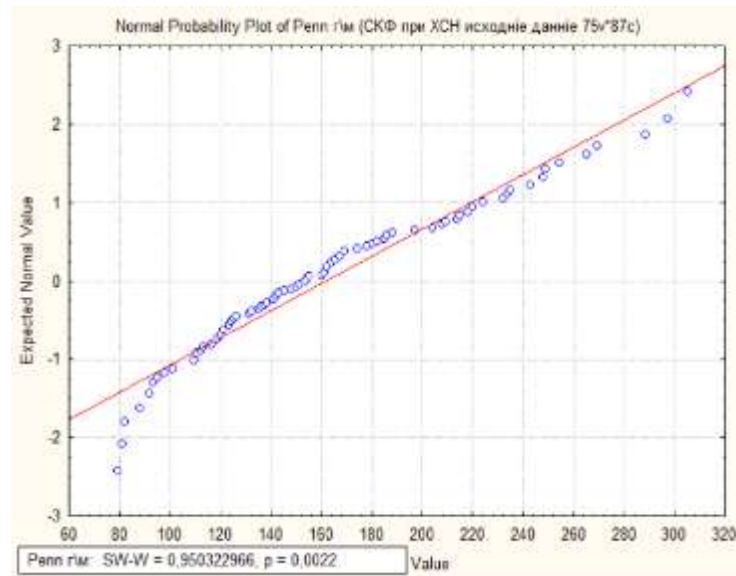


Рисунок 4.2 - Кореляційний зв'язок рівня креатиніну та ІММЛШ, розрахованої за формулою Penn Convention у хворих на ХСН ішемічного генезу.

При дослідженні змін клубочкової фільтрації у хворих на ХСН від типів геометрії лівого шлуночка (нормальної геометрії, концентричного ремоделювання, концентричної та ексцентричної гіпертрофії), залежності рівня креатиніну та ШКФ з типами геометрії ЛШ не встановлено.

При оцінці залежності ШКФ від показників систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН ішемічного генезу визначається обернений кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та креатиніном крові ( $r = -0,3172$ ;  $p = 0,003$ ) (Рис. 4.3).

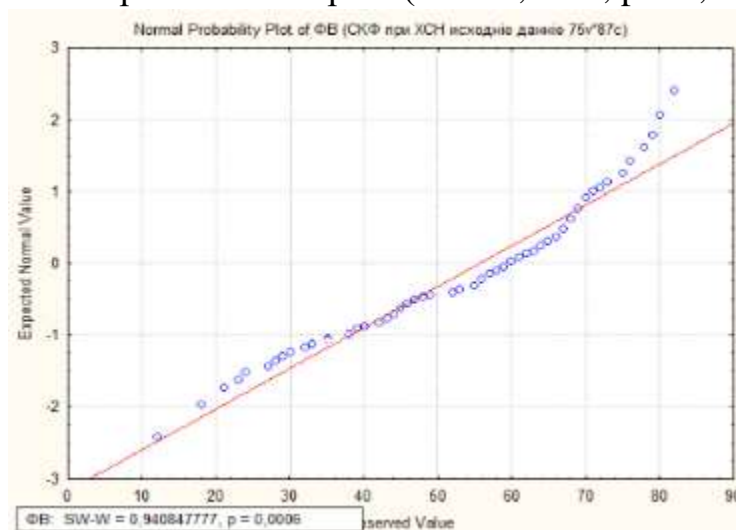


Рисунок 4.3 - Залежність рівня креатиніну плазми крові від ФВЛШ у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Попри наявність кореляційного зв'язку між ФВЛШ та рівнем креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, що була розрахована за формулами СКД-ЕРІ, MDRD та Cockcroft-Gault, не залежала від фракції викиду ЛШ у пацієнтів на ХСН.

Аналіз взаємовідносин ШКФ та показників систолічної функції лівого шлуночка за даними тканинного доплера: систолічної швидкості руху медіального (S med) та латерального (S lat) фіброзного кільця МК, індексу (index TEI) обох шлуночків встановив наступні залежності. Було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом креатиніну та S lat ( $r = -0,531$ ;  $p = 0,006$ ), і прямий кореляційний зв'язок між S lat та СКД-ЕРІ ( $r = 0,5586$ ;  $p = 0,004$ ), MDRD ( $r = 0,6254$ ;  $p = 0,001$ ), Cockcroft-Gault ( $r = 0,4043$ ;  $p = 0,045$ ). Отже, зниження показника систолічної швидкості руху латерального фіброзного кільця МК асоціюється із зниженням фільтраційної здатності нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу обох фенотипів (Рисунок 4.4).

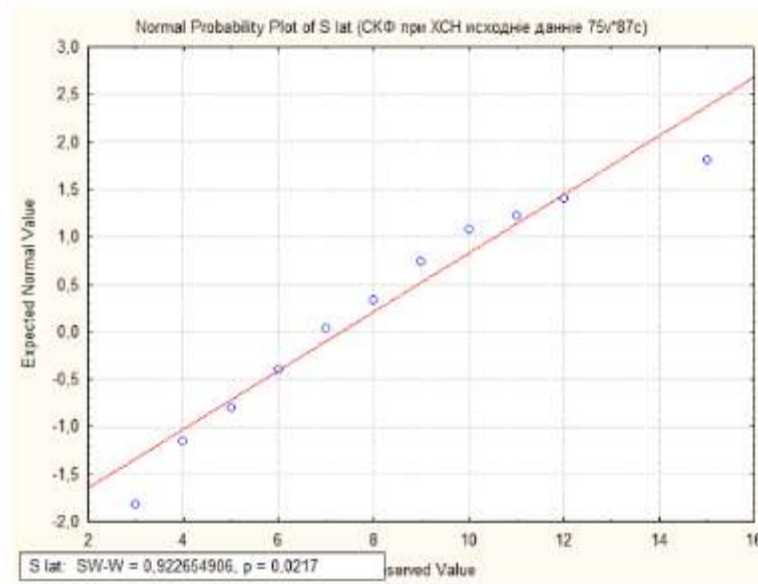


Рисунок 4.4 - Кореляційний зв'язок вмісту креатиніну та систолічної швидкості руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану.

Аналіз розподілу хворих за діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ) у хворих на ішемічну серцеву недостатність генезу виявив відсутність дисфункції у 1,2 % хворих, порушення релаксації у 54,8 %, псевдонормальний тип у 26,4 %, рестриктивний тип у 18,4 % обстежених,

різниця статистично вірогідна між всіма типами, за винятком 2-го та 3-го типів ДДЛШ ( $p = 0,205$ ). За вмістом креатинину в залежності від типу ДДЛШ хворі на ХСН не розрізнялись, за винятком рестриктивного наповнення, при якому спостерігався найвищий рівень креатинину ( $0,115 \pm 0,022$  ммоль/л), що на 14 % ( $p = 0,03$ ) перевищувало рівень креатинину у хворих на ХСН із порушенням релаксації ( $0,101 \pm 0,021$  ммоль/л).

#### 4.1.2 Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від швидкості клубочкової фільтрації

Хворі на ХСН ішемічного генезу із зниженою ФВ ЛШ із ШКФ  $< 60$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup> були старші за віком ( $71,51 \pm 9,32$  роки проти  $62,64 \pm 7,66$  років;  $p=0,003$ ), меншого зросту  $168,51 \pm 9,93$  см проти  $174,57 \pm 8,79$  см;  $p=0,043$ ), ніж хворі на ХСН із зниженою ФВ ЛШ та ШКФ  $> 60$  мл/хв./ $1,73$  м<sup>2</sup> (табл. 4.2). В той же час хворі не розрізнялись за вагою ( $p=0,137$ ) та площею поверхні тіла ( $p=0,059$ ) (таблиця. 4.2).

Таблиця 4.2 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСНзнФВЛШ із ШКФ  $< 60$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> та ШКФ  $> 60$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>

Показник, одиниця вимірювання	ШКФ $< 60$ , мл/хв/ $1,73$ м <sup>2</sup> , n= 41	ШКФ $> 60$ , мл/хв/ $1,73$ м <sup>2</sup> , n= 16	p
1	2	3	4
Вік, роки	$71,51 \pm 9,32$	$62,64 \pm 7,66$	0,003
Зріст, см	$168,51 \pm 9,93$	$174,57 \pm 8,79$	0,043
Вага, кг	$79,01 \pm 12,98$	$88,64 \pm 26,07$	0,137

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Ппт, м <sup>2</sup>	1,89±0,19	2,04±0,29	0,059
Аорта, см	3,45±0,46	3,47±0,38	0,790
РЛПд, см	5,01±0,69	5,16±0,70	0,446
КДР, см	6,04±0,89	6,31±0,76	0,344
КДО, мл	187,27±61,70	205,56±57,48	0,325
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	98,42±28,13	100,82±22,52	0,614
КСР, см	4,48±1,17	4,73±1,01	0,527
ФВЛШ, %	45,40±18,12	47,07±17,41	0,847
ТМШПд, см	1,08±0,27	1,13±0,29	0,491
ТЗСЛШд, см	1,10±0,25	1,06±0,36	0,002
ВТСЛШ, см	0,38±0,12	0,36±0,11	0,353
ВТМЖП, см	0,38±0,15	0,37±0,12	0,653
ВТЗСЛШ, см	0,37±0,10	0,34±0,14	0,334
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	178,42±52,74	179,07±46,24	0,949
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	147,04±41,84	148,31±36,87	0,905
Діаметр ПШ, см	2,32±0,83	2,34±0,80	0,847
Вільна стінка ПШ, см	0,26±0,07	0,29±0,07	0,163
НПВ, мм	21,36±6,91	22,66±3,72	0,220
VE МК, см/с	63,72±26,46	63,00±19,69	0,805
GE МК, мм.рт.ст	1,90±1,54	1,72±1,03	0,833
Е/А, ум.од.	1,63±1,39	1,59±1,14	0,876
ДДЛШ	1,74±0,85	1,79±0,89	0,949
dp/dt, мм.рт.ст/с	732,15±244,03	850,75±273,23	0,237
V Ao, см/с	167,60±34,42	125,71±36,56	0,344
G Ao, мм.рт.ст	16,27±27,28	7,00±4,24	0,344
VE ТК, см/с	41,72±12,63	45,36±16,75	0,503
GE ТК, мм.рт.ст	0,76±0,28	0,90±0,21	0,680

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
V AP, см/с	84,09±26,75	76,64±26,65	0,307
G AP, мм.рт.ст	3,09±1,07	2,59±1,05	0,307
Середній ТЛА, мм.рт.ст	21,36±9,49	20,46±8,50	0,810
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	55,60±16,85	54,73±15,39	0,805
E\E' мед, ум.од.	13,28±3,58	12,09±3,35	0,805
E\E' лат, ум.од.	7,96±4,35	9,25±4,06	0,220
E\E' ср., ум.од.	9,38±3,53	9,79±3,89	0,446
e' мед, см/с	5,88±2,14	6,14±2,68	0,776
e' лат, см/с	8,74±2,71	7,57±2,62	0,220
e' ТК, см/с	11,00±3,74	15,50±3,78	0,333
A, см/с	7,96±3,66	7,44±3,32	0,742
S, см/с	5,76±2,42	5,78±2,54	0,969
S lat, см/с	6,67±2,02	5,33±1,15	0,301
S VT, см/с	12,21±4,79	12,50±4,95	0,817
ТЕІ ЛШ, ум.од.	0,60±0,20	0,68±0,22	0,203
ТЕІ ПШ, ум.од.	0,57±0,19	0,55±0,17	0,865
ТЗЛК, мм.рт.ст.	18,37±7,11	16,89±7,88	0,805
ТПП, мм.рт.ст	7,86±3,35	9,24±1,29	0,333
ТАPSE, см	22,27±3,94	17,90±3,61	0,909
ФВ ПШ, %	71,25±12,60	57,28±33,94	0,909
MAPSE med, см	14,85±11,56	13,00	0,001
ЮЛП, см <sup>3</sup>	46,85±14,76	53,00	0,001
Довга вісь ЛП, см	5,94±0,38	6,10	0,001
Креатинін, ммоль/л	0,12±0,02	0,09±0,02	0,001

Хворі на ХСНзнФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ не розрізнялись за лінійними та об'ємними показниками лівого передсердя, лівого та правого шлуночків, переважною більшістю показників товщин стінок обох шлуночків, за виключенням діастолічної товщини задньої стінки лівого шлуночка, яка істотно була більша у хворих із зниженою ШКФ ( $1,10 \pm 0,25$  см проти  $1,06 \pm 0,36$  см ;  $p=0,002$ ). Хворі обох груп також не розрізнялись за показниками відсоткового розподілу за типами геометрії лівого шлуночка (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ за типами геометрії ЛШ

Тип ГЛЖ	ШКФ > 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=16	ШКФ < 60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> , n=41	p
Нормальна геометрія	0% (0)	7% (3)	0,2822
Концентрична гіпертрофія	19% (3)	20% (8)	0,9324
Ексцентричне ремоделювання	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Ексцентрична гіпертрофія	81% (13)	71% (29)	0,4437
Концентричне ремоделювання	0% (0)	2% (1)	0,5711

За всіма показниками систолічної (систолічної швидкості руху медіального (S) та латерального (S lat) фіброзного кільця МК, S VT, MAPSE med, MAPSE lat, TAPSE, index TEI LV та RV) та діастолічної (E\E' мед, E\E' лат, E\E' ср, A) функції ЛШ та ПШ хворі на ХСН із зниженою та нормальною ШКФ вірогідно не розрізнялись.

За питомою вагою типів діастолічного наповнення лівого шлуночка групи хворих на ХСНзнФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ також не мали статистично вірогідної різниці (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4 - Розподіл хворих на ХСНзнФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ за типами дисфункції ЛШ

Тип ДДЛШ	ШКФ >60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> , n=16	ШКФ < 60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> , n=41	p
ДДЛШ відсутня	0% (0)	2% (1)	0,5711
Порушення релаксації	50% (8)	44% (18)	0,6844
Псевдонормальне наповнення	19% (3)	32% (13)	0,3321
Рестриктивне наповнення	31% (5)	22% (9)	0,4809

У хворих на ХСНзнФВЛШ та зниженою ШКФ на відміну від хворих на ХСНзнФВЛШ та нормальною ШКФ спостерігалась тенденція до зниження систолічного показника  $dP/dt$  мітральної регургітації ( $732,15 \pm 244,03$  мм рт.ст. проти  $850,75 \pm 273,23$  мм рт. ст.;  $p=0,237$ ), що свідчить про гіршу систолічну функцію ЛШ.

Отже, у хворих на ХСНзнФВЛШ та зниженою ШКФ на відміну від хворих на ХСНзнФВЛШ та нормальною ШКФ виявлена істотно більша на 4 % ( $p=0,002$ ) діастолічна товщина задньої стінки та тенденція до зниження систолічної функції ЛШ .

#### **4.1.3 Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від швидкості клубочкової фільтрації**

Хворі на ХСНзбФВЛШ із ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> не розрізнялись за віком ( $p=0,708$ ), ростом ( $p=0,708$ ), масою ( $p=0,103$ ), ППТ ( $p=0,438$ ) від хворих на ХСНзнФВЛШ та ШКФ > 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> (таблиця 4.5).

Хворі на ХСНзбФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ не розрізнялись за лінійними та об'ємними показниками лівого та правого шлуночків, показниками товщин стінок обох шлуночків, індексу маси міокарда ЛШ, за виключенням розміру лівого передсердя, який був на 2,5 % ( $p=0,048$ ) більший у хворих із зниженою ШКФ.

Таблиця 4.5 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСНзбФВЛШ в залежності від ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>

Показник, одиниця вимірювання	ШКФ < 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n= 19	ШКФ > 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n= 11	p
1	2	3	4
Вік, роки	71,11 ± 9,45	67,64 ± 10,35	0,708
Зріст, см	166,00 ± 9,77	165,91 ± 12,13	0,708
Вага, кг	81,37 ± 16,05	83,65 ± 14,25	0,103
Ппт, м <sup>2</sup>	1,90 ± 0,21	1,89 ± 0,19	0,438
Аорта, см	3,35 ± 0,38	3,42 ± 0,38	0,239
РЛПд, см	4,84 ± 0,64	4,72 ± 0,57	0,048
КДР, см	5,27 ± 0,96	5,61 ± 0,80	0,669
КДО, мл	139,23 ± 57,01	157,98 ± 51,95	0,669
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	72,08 ± 24,88	83,13 ± 25,36	0,669
КСР, см	3,36 ± 0,83	3,61 ± 0,93	0,219
ФВЛШ, %	66,63 ± 7,76	62,27 ± 11,88	0,708
ТМШПд, см	1,11 ± 0,17	1,16 ± 0,18	0,979
ТЗСЛШд, см	0,97 ± 0,12	0,94 ± 0,14	0,979
ВТСЛШ, см	0,45 ± 0,09	0,38 ± 0,07	0,438
ВТМЖП, см	0,47 ± 0,12	0,42 ± 0,09	0,983
ВТЗСЛШ, см	0,38 ± 0,14	0,34 ± 0,08	0,621



Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	119,26 ± 43,69	148,36 ± 47,11	0,138
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	108,73 ± 35,97	127,76±35,31	0,237
Діаметр ПШ, см	2,31 ± 0,86	2,08 ± 0,58	0,813
Вільна стінка ПШ, см	0,23 ± 0,06	0,25 ± 0,05	0,212
НПВ, мм	20,02 ± 3,78	18,75 ± 3,80	0,651
VE МК, см/с	62,53 ± 15,71	53,64 ± 15,79	0,401
GE МК, мм.рт.ст	1,81 ± 0,37	1,23 ± 0,67	0,414
E/A, ум.од.	0,95 ± 0,56	0,88 ± 0,56	0,667
ДДЛШ	1,42 ± 0,61	1,27 ± 0,65	0,464
dp/dt, мм.рт.ст/с	2094,36 ± 800,13	1478,00 ± 700,77	0,533
V Ao, см/с	138,16 ± 29,23	141,82 ± 41,40	0,931
G Ao, мм.рт.ст	8,02 ± 3,32	8,66 ± 3,88	0,949
VE ТК, см/с	42,84 ± 11,74	41,73 ± 13,84	0,576
GE ТК, мм.рт.ст	0,79 ± 0,42	0,75 ± 0,50	0,621
V AP, см/с	81,84 ± 24,87	79,18 ± 13,66	0,983
G AP, мм.рт.ст	2,93 ± 0,91	2,64 ± 0,97	0,983
Середній ТЛА, мм.рт.ст	15,43 ± 5,79	15,00 ± 5,67	0,957
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	43,56 ± 11,71	44,70 ± 12,06	0,694
E\E' мед, ум.од.	9,69 ± 5,10	6,91 ± 2,72	0,197
E\E' лат, ум.од.	8,20 ± 2,52	6,31 ± 2,89	0,334
E\E' ср. , ум.од.	9,02 ± 2,88	6,30 ± 2,50	0,127
e' мед, см/с	6,84 ± 1,89	8,27 ± 2,20	0,089
e' лат, см/с	9,06 ± 3,10	9,82 ± 3,53	0,875
e' ТК, см/с	12,75 ± 2,85	11,83 ± 2,79	0,699
A, см/с	9,64 ± 3,77	12,29 ± 3,65	0,478
S, см/с	7,93 ± 1,53	8,00 ± 1,29	0,709
S lat, см/с	6,89 ± 2,32	10,67 ± 3,27	0,001

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
S VT, см/с	13,25 ± 3,42	14,00 ± 2,22	1,073
ТЕІ ЛШ, ум.од.	0,52 ± 0,27	0,46 ± 0,16	0,869
ТЕІ ПШ, ум.од.	0,53 ± 0,08	0,41 ± 0,11	0,003
ТЗЛК, мм.рт.ст.	13,91 ± 6,33	10,47 ± 3,38	0,200
ТПП, мм.рт.ст	7,69 ± 1,14	6,16 ± 1,30	0,491
ТАPSE, см	21,74 ± 4,24	24,65 ± 4,60	0,667
ФВ ПШ, %	69,58 ± 13,58	78,88 ± 14,71	0,090
Креатинін, ммоль/л	0,11 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,0001

Попри відсутність статистично вірогідної різниці за показниками ФВ ЛШ ( $p=0,708$ ) та ФВ ПШ ( $p=0,090$ ) виявлена суттєва різниця деяких показників систолічної функції обох шлуночків у хворих на ХСНзбФВЛШ в залежності від ШКФ. Так, у на ХСНзбФВЛШ та зниженою ШКФ була вірогідно нижча на 55 % ( $p=0,001$ ) систолічна швидкість руху S lat ( $6,89 \pm 2,32$  см/с проти  $10,67 \pm 3,27$  см/с), та більший на 29 % ( $p=0,003$ ) показник ТЕІ ПШ ( $0,53 \pm 0,08$  ум.од. проти  $0,41 \pm 0,11$  ум.од.), ніж у хворих на ХСНзбФВЛШ та нормальною ШКФ. Отримані дані свідчать про суттєве погіршення систолічної функції лівого та правого шлуночка у хворих на ХСНзбФВЛШ та зниженою ШКФ.

Відсутність вірогідної різниці показників КДО та ІММ ЛШ в групах хворих на ХСНзбФВЛШ з нормальною та зниженою ШКФ цілком очікувано не вплинула на їх розподіл за типами геометрії (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6 - Розподіл хворих на ХСНзбФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ за типами геометрії ЛШ

Тип геометрії лівого шлуночка	ШКФ > 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=12	ШКФ < 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=18	p
1	2	3	4

## Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4
Нормальна геометрія	17 % (2)	6 % (1)	0,3419
Концентрична гіпертрофія	25 % (3)	11 % (2)	0,3213
Ексцентричне ремоделювання	0 % (0)	11 % (2)	0,2445
Ексцентрична гіпертрофія	42 % (5)	67 % (12)	0,1863
Ексцентричне ремоделювання	17 % (2)	6 % (1)	0,3419

За питомою вагою типів діастолічного наповнення лівого шлуночка групи хворих на ХСНзбФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ також не мали статистично вірогідної різниці (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7 - Розподіл хворих на ХСНзбФВЛШ із зниженою та нормальною ШКФ за типами діастолічного наповнення ЛШ

Тип ДДЛШ	ШКФ > 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=12	ШКФ < 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=18	p
Без ДДЛШ	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Порушення релаксації	84 % (10)	61 % (11)	0,1880
Псевдонормальне наповнення	8 % (1)	33 % (6)	0,1222
Рестриктивне наповнення	8 % (1)	6 % (1)	0,8327

Отже, хворі на ХСНзбФВЛШ із зниженою ШКФ на відміну від хворих з таким же фенотипом ХСН але із нормальною ШКФ характеризуються більшим на 2,5 % (p=0,048) розміром лівого передсердя, нижчою на 55 % (p=0,001) систолічна швидкість руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану, та більшим на 29 % (p=0,003) показником ТЕІ ПШ. Тобто зниження ШКФ у даної категорії хворих на ХСН супроводжується більшим ступенем дилатації лівого передсердя, та пригніченням систолічної функції лівого та правого шлуночків.

#### 4.1.4 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця у хворих на ХСН із фібриляцією передсердь в залежності від швидкості клубочкової фільтрації

Хворі на ХСН із ФП та зниженою ШКФ були старші за віком ( $71,63 \pm 8,03$  років проти  $63,07 \pm 10,16$  років;  $p=0,004$ ), мали меншу вагу тіла ( $84,26 \pm 17,57$  кг проти  $96,07 \pm 15,85$  кг;  $p=0,037$ ), та меншу площу поверхні тіла ( $1,94 \pm 0,21$  м<sup>2</sup> проти  $2,10 \pm 0,18$  м<sup>2</sup>;  $p=0,039$ ), ніж хворі на ХСН із ФП з нормальною ШКФ (таблиця 4.8). За показником росту хворі не мали вірогідної різниці ( $p=0,071$ ).

Таблиця 4.8 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН із ФП в залежності від ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> або ШКФ > 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>

Показник, одиниця вимірювання	ШКФ < 60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> ,	ШКФ > 60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> ,	P
1	2	3	4
Вік, роки	71,37±8,03	63,07±10,16	0,004
Зріст, см	169,04±9,61	174,43±7,20	0,071
Вага, кг	84,26±17,57	96,07±15,85	0,037
Ппт, м <sup>2</sup>	1,94±0,21	2,10±0,18	0,039
Аорта, см	3,43±0,47	3,67±0,64	0,333
РЛПд, см	5,37±0,81	5,46±0,71	0,577
КДР, см	5,38±0,90	5,46±0,58	0,257
КДО, мл	147,77±62,59	147,17±35,82	0,391
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	75,36±28,73	70,55±18,63	0,755
КСР, см	3,78±1,13	3,75±0,63	0,376
ФВЛШ, %	56,26±15,82	57,64±11,88	0,708

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
ТМШПД, см	1,03±0,27	1,07±0,20	0,505
ТЗСЛШД, см	1,04±0,15	1,04±0,18	0,881
ВТСЛШ, см	0,39±0,07	0,39±0,09	0,796
ВТМЖП, см	1,32±4,93	1,91±5,82	0,924
ВТЗСЛШ, см	0,37±0,12	0,35±0,12	0,471
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	135,07±51,74	128,93±31,70	0,0498
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	114,50±41,16	112,02±23,42	0,674
Діаметр ПШ, см	2,68±0,82	3,05±0,79	0,235
Вільна стінка ПШ, см	0,28±0,09	0,30±0,08	0,391
НПВ, мм	23,67±5,06	22,45±3,41	0,257
VE МК, см/с	83,26±20,0	79,71±20,51	0,843
GE МК, мм.рт.ст	2,94±1,4	3,16±1,60	0,582
dp/dt, мм.рт.ст/с	1779,80±1746,3	1249,91±789,41	0,838
V Ao, см/с	142,15±55,6	126,57±58,18	0,877
G Ao, мм.рт.ст	9,25±8,0	7,65±8,17	0,612
VE ТК, см/с	50,67±14,0	46,83±17,41	0,843
GE ТК, мм.рт.ст	1,11±0,6	1,06±0,50	0,877
V AP, см/с	84,26±19,2	85,14±25,49	0,843
G AP, мм.рт.ст	2,98±1,4	3,14±1,81	0,612
Середній ТЛА, мм.рт.ст	33,94±34,1	31,00±39,89	0,594
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	52,61±10,7	48,08±9,40	0,869
E\E' мед, ум.од.	9,63±5,9	9,90±6,01	0,209
E\E' лат, ум.од.	7,08±3,8	6,78±3,03	0,843
E\E' ср. , ум.од.	7,99±4,4	7,93±3,91	0,209
e' мед, см/с	10,59±4,2	9,07±2,40	0,390
e' лат, см/с	13,41±4,3	12,64±2,34	0,877
e' ТК, см/с	18,57±4,9	17,86±5,84	0,866

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
S, см/с	6,79±2,1	6,08±1,55	0,060
S lat, см/с	8,86±3,5	7,71±3,50	0,176
S VT, см/с	11,85±3,4	11,43±3,55	0,960
TEI LV, ум.од.	0,51±0,2	0,58±0,12	0,986
TEI RV, ум.од.	0,60±0,2	0,54±0,12	0,152
ТЗЛК, мм.рт.ст.	12,95±6,21	13,87±7,50	0,541
ТПП, мм.рт.ст	5,73±1,60	6,10±2,07	0,636
ТАPSE, см	15,58±5,38	17,26±4,09	0,438
ФВ ЛШ, %	46,29±21,24	48,32±22,97	0,664
MAPSE med, см	9,94±3,51	8,68±3,18	0,730
ЮЛП, см <sup>3</sup>	56,44±22,43	48,19±11,96	0,955
Довга вісь ЛП, см	6,58±0,98	7,51±1,08	0,343

Хворі на ХСН із ФП з нормальною та зниженою ШКФ не розрізнялись між собою за розмірами лівого передсердя, лінійними та об'ємними показниками ЛШ, товщинами стінок обох шлуночків. Проте у хворих на ХСН із ФП із зниженою ШКФ був більший індекс ММЛШ ( $135,07 \pm 51,74$  г/м<sup>2</sup> проти  $128,93 \pm 31,70$  г/м<sup>2</sup>;  $p=0,0489$ ), ніж у хворих на ХСН із ФП із нормальною швидкістю клубочкової фільтрації.

Аналіз розподілу хворих на серцеву недостатність із ФП із зниженою та нормальною ШКФ за типами геометрії ЛШ не встановив достовірної різниці між показниками в досліджуваних групах (таблиця 4.9).

Таблиця 4.9 - Розподіл хворих на ХСН із ФП із зниженою та нормальною ШКФ за типами геометрії ЛШ

ХСН із ФП, n=41	ШКФ > 60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> , n=14	ШКФ < 60, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> , n=27	p
1	2	3	4

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4
Нормальна геометрія	29 % (4)	33 % (9)	0,7953
Ексцентричне ремоделювання	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Ексцентричне гіпертрофія	43 % (6)	41 % (11)	0,9026
Концентричне гіпертрофія	29 % (4)	26 % (7)	0,8385
Концентричне ремоделювання	0 % (0)	0 % (0)	1,0

Оскільки у хворих із ФП неможливо оцінити зміни діастолічного наповнення ЛШ за показником E/A трансмітрального потоку через відсутність передсердної систоли, то аналіз діастолічної дисфункції ЛШ проведено із урахуванням показника E/e', що характеризує кінцевий діастолічний тиск у ЛШ. Нормальним наповненням ЛШ вважали випадки, коли показник E/e' був меншим за 8 ум.од., значення показника E/e' від 8 ум.од. до 15 ум.од. відповідали помірній ДДЛШ, а понад 15 ум.од. свідчили про важку діастолічну дисфункцію ЛШ.

Попри відсутність вірогідної різниці питомої ваги в досліджуваних групах хворих на ХСН із ФП із нормальною та зниженою ШКФ нормального наповнення, помірної та важкої ДДЛШ (табл. 4.10), простежувалась тенденція до збільшення частоті випадків важкої ДДЛШ (15 % проти 7 %;  $p=0,4635$ ) переважно за рахунок зменшення помірної ДДЛШ (33 % проти 64 %;  $p=0,0651$ ) у хворих із зниженою ШКФ.

Таблиця 4.10 - Розподіл хворих на ХСН із ФП із зниженою та нормальною ШКФ за типами діастолічного наповнення ЛШ

ХСН із ФП, n=41	ШКФ > 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=14	ШКФ < 60, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , n=27	p
Рестриктивне наповнення	7 % (1)	15 % (4)	0,4635
Порушення релаксації	64 % (9)	33 % (9)	0,0651
Без ДДЛШ	29 % (4)	52 % (14)	0,1675

Отже, хворі на ХСН із ФП та зниженою ШКФ були старші за віком ( $p=0,004$ ), мали меншу на 12 % ( $p=0,037$ ) вагу тіла, на 8 % ( $p=0,039$ ) площу поверхні тіла, більший на 5 % ( $p=0,049$ ) індекс ММЛШ, ніж хворі на ХСН із ФП з нормальною ШКФ. Серед хворих на ХСН із ФП та зниженою ШКФ в двічі частіше, ніж серед хворих на ХСН із ФП та нормальною ШКФ, зустрічались особи з підвищеним кінцевим діастолічним тиском ( $E/e'$  понад 15 ум.од.) за рахунок зменшення питомої ваги осіб з помірним підвищенням кінцевого діастолічного тиску ЛШ ( $E/e'$  8-15 ум.од.), що свідчить про більш виражені порушення діастолічного наповнення ЛШ при зниженні ШКФ менше за 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>.

## **4.2 Структурно-геометрична та функціональна перебудова серця у хворих на ХСН при різних фенотипах ХСН в залежності від стану тубуло-інтерстицію.**

### **4.2.1 Визначення критичних значень маркерів ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН ішемічного генезу.**

Переважна більшість досліджень маркерів ураження тубуло-інтерстицію присвячена вивченню їх динаміки у хворих з гострим ураженням нирок. Через обмежену кількість досліджень маркерів ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН нами проведено визначення критичних точок для (KIM-1), (NAG), (NGAL) у даної когорти хворих. В якості комбінованої кінцевої клінічної точки використано точку, що поєднала випадки смерті від кардіальних причин, судинні катастрофи (ішемічні інсульти, транзиторні ішемічні атаки, прогресуючу стенокардію, інфаркти міокарда), та епізоди шпиталізації з приводу серцевої декомпенсації.



Для рівня КІМ-1 в сечі точкою відсічення стала позначка  $> 2316$  пг/мл (площа під ROC-кривою 0,545; 95 % ДІ 0,399-0,687; z statistic 0,452;  $p= 0,652$ ), чутливість 63,6 %, специфічність 53,9 %. (рисунок 4.5).

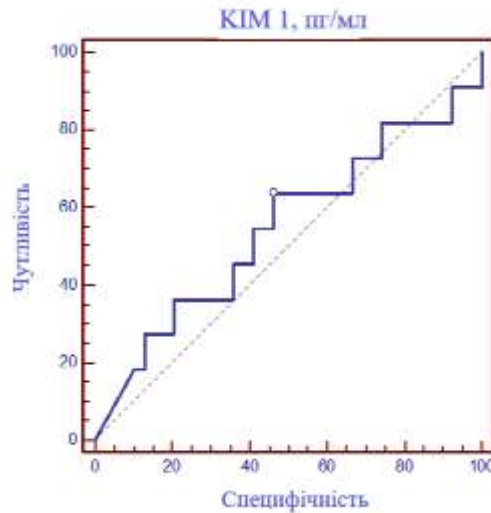


Рисунок 4.5 - ROC-крива для рівня КІМ-1 в сечі з точкою розподілу  $> 2316$  пг/мл у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Для рівня NAG в сечі точкою відсічення стала позначка  $> 37,7$  нг/мл (площа під ROC-кривою 0,649; 95 % ДІ 0,501-0,779; z statistic 1,503;  $p=0,133$ ), чутливість 63,6 %, специфічність 69,2 %. (рисунок 4.6).

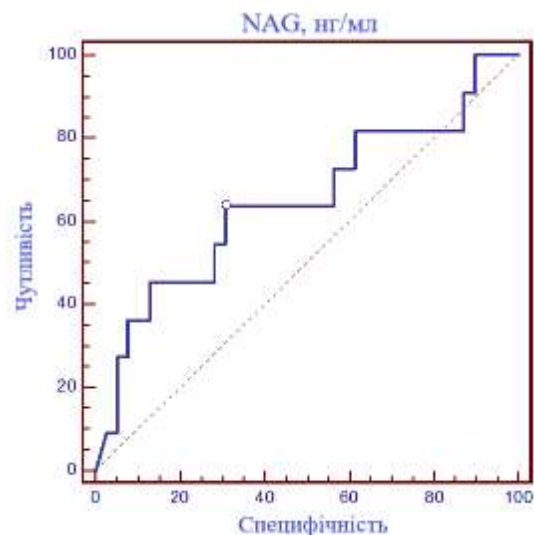


Рисунок 4.6 - ROC-крива для рівня NAG в сечі з точкою розподілу  $> 37,7$  нг/мл у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Для рівня NGAL в сироватці точкою відсічення стала позначка в  $> 168$  нг/мл (площа під ROC-кривою 0,505; 95 % ДІ 0,361-0,648; z statistic 0,0457;  $p=0,964$ ), чутливість 81,8 %, специфічність 32,5 %. (рисунок 4.7).

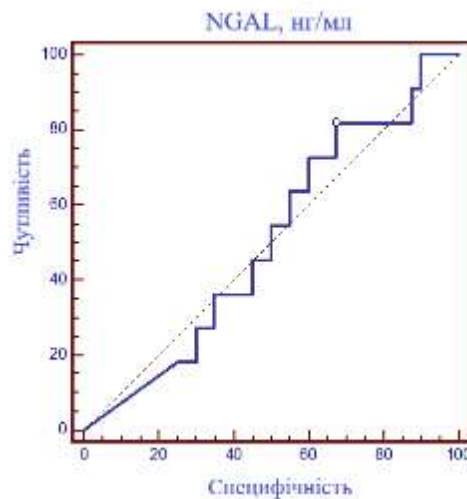


Рисунок 4.7 - ROC-крива для рівня NGAL сироватці з точкою розподілу  $> 168$  нг/мл у хворих на ХСН ішемічного генезу.

Отже, у хворих на ХСН ішемічного генезу, залучених до нашого дослідження, критичними точками для маркерів ураження тубуло-інтерстицію слід вважати КІМ-1 в сечі  $> 2316$  пг/мл, NAG в сечі  $> 37,7$  нг/мл, NGAL в сироватці  $> 168$  нг/мл.

В досліджуваній когорті хворих на ХСН підвищений рівень NGAL в сироватці спостерігався у 72,5 %, КІМ-1 в сечі – у 52 %, NAG в сечі – у 42 % (рисунок 4.8).

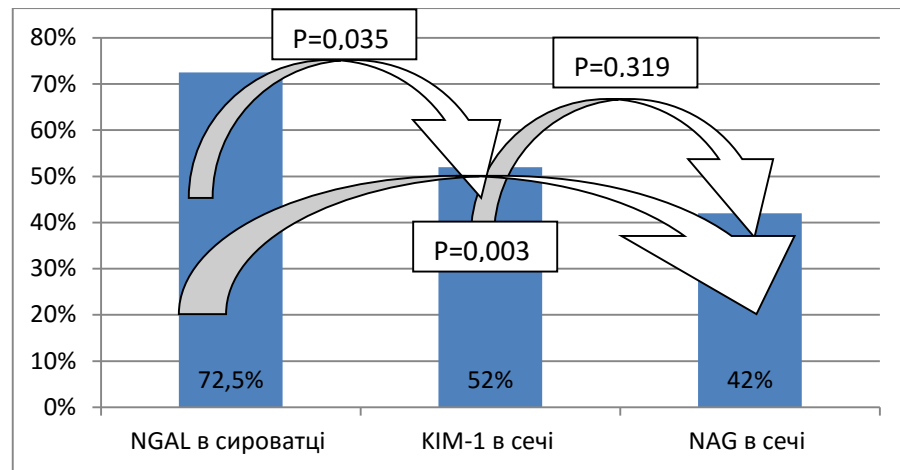


Рисунок 4.8 - Відсоток хворих на ХСН ішемічного генезу з підвищеним рівнем маркера ураження тубуло-інтерстицію.

Статистично вірогідна різниця виявлена між питомою вагою хворих на серцеву недостатність із підвищеним рівнем NGAL в сироватці та відсотком хворих із підвищеним рівнем KIM-1 в сечі (72,5 % проти 52 %,  $p=0,035$ ), NGAL в сироватці та NAG в сечі – (72,5 % проти 42 %,  $p=0,003$ ). Частота виявлення ураження тубуло-інтерстицію нирок за даними KIM-1 та NAG в сечі не мала вірогідної різниці (52 % проти 42 %,  $p=0,319$ ).

Отже, найбільш чутливим маркером ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ішемічну серцеву недостатність виявився NGAL в сироватці.

#### 4.2.2 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН в залежності від вмісту KIM-1 в сечі

З метою з'ясування впливу ураження тубуло-інтерстицію на кардіальний ремоделінг хворих на ХСН ішемічного генезу ( $n=50$ ) розподілили на 2 підгрупи залежно від рівня KIM-1 в сечі. В першій підгрупі вміст KIM-1 в сечі був більший за 2316 пг/мл, в другій – менший за 2316 пг/мл). Середній вміст KIM-1 в сечі в першій підгрупі склав 3767 (2679; 4654) пг/мл, в другій підгрупі - 1345 (658; 1868) пг/мл (таблиця 4.11).

Хворі на ішемічну серцеву недостатність з ураженням тубуло-інтерстицію (за даними КІМ-1 в сечі) не відрізнялись від хворих на ХСН ішемічного генезу без ураження тубуло-інтерстицію за віком ( $p = 0,560$ ), ростом ( $p = 0,466$ ), вагою ( $p = 0,727$ ), площею поверхні тіла ( $p = 0,455$ ).

Не винайдено суттєвої різниці лінійних та об'ємних параметрів обох шлуночків та ЛП в підгрупах хворих на ХСН з та без ураження тубуло-інтерстицію.

Таблиця 4.11 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від рівня КІМ-1 в сечі

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ХСН із підвищеним рівнем КІМ-1 в сечі, n=26	Хворі на ХСН із нормальним рівнем КІМ-1 в сечі, n=24	p
1	2	3	4
КІМ-1, Mean± SD	3743±1007	1267±684	0,0001
КІМ-1, Me (Q25; Q75)	3767 (2679; 4654)	1345 (658; 1868)	
Вік, роки	71,35±7,06	68,17±12,15	0,560
Зріст, см	166,42±8,46	169,17±11,33	0,466
Вага, кг	79,85±15,79	84,67±22,67	0,727
Ппт, м <sup>2</sup>	1,88±0,20	1,94±0,27	0,455
Аорта, см	3,51±0,41	3,44±0,39	0,509
РЛПд, см	4,83±0,76	5,05±0,60	0,313
КДР, см	5,81±0,95	6,17±0,92	0,148
КДО, мл	172,81±66,95	195,79±64,97	0,162
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	91,14±31,08	99,63±26,06	0,236
КСР, см	4,16±1,23	4,49±1,12	0,218
ФВЛШ, %	51,85±19,65	55,33±14,92	0,719
ТМШПд, см	1,03±0,20	1,12±0,34	0,303

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4
ТЗСЛШД, см	1,05±0,22	0,98±0,29	0,180
ВТСЛШ, см	0,37±0,08	0,35±0,13	0,286
ВТМЖП, см	0,37±0,10	0,38±0,16	0,831
ВТЗСЛШ, см	0,37±0,09	0,33±0,12	0,099
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	155,46±40,54	169,88±63,15	0,749
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	131,58±32,17	143,62±49,25	0,786
Діаметр ПШ, см	2,21±0,80	2,20±0,87	0,946
Вільна стінка ПШ, см	0,26±0,08	0,25±0,08	0,534
НПВ, мм	22,57±6,50	21,56±5,85	0,786
VE МК, см/с	63,66±25,07	67,83±24,68	0,600
GE МК, мм.рт.ст	1,87±1,39	2,07±1,41	0,600
E/A, ум.од.	1,53±1,41	1,40±1,03	0,954
dp/dt, мм.рт.ст/с	934,62±591,79	764,13±234,89	0,747
V Ao, см/с	168,42±115,67	153,50±81,57	0,497
G Ao, мм.рт.ст	16,60±30,38	12,00±15,77	0,491
VE ТК, см/с	41,19±12,94	42,17±9,19	0,503
GE ТК, мм.рт.ст	0,76±0,48	0,74±0,33	0,771
V AP, см/с	78,46±16,77	85,63±28,67	0,560
G AP, мм.рт.ст	2,58±1,13	3,27±2,34	0,509
Середній ТЛА, мм.рт.ст	20,71±8,35	18,93±8,57	0,518
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	55,67±18,03	52,85±17,70	0,651
E\E' мед, ум.од.	11,61±6,30	14,20±6,85	0,778
E\E' лат, ум.од.	7,64±3,43	8,27±4,95	0,865
E\E' ср. , ум.од.	8,99±4,28	10,07±6,52	0,786
e' мед, см/с	6,12±1,90	6,50±2,84	0,485
e' лат, см/с	8,81±2,56	9,26±3,52	0,818
e' ТК, см/с	9,00	8,50±0,71	1,000

## Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4
A, см/с	9,57±2,30	7,00±4,29	0,283
S, см/с	8,00±2,93	6,50±2,72	0,248
S lat, см/с	9,33±1,53	6,00±1,41	0,083
TEI LV, ум.од.	0,51±0,17	0,56±0,28	0,955
TEI RV, ум.од.	0,53±0,16	0,50±0,16	0,633
ТЗЛК, мм.рт.ст.	16,3±7,81	19,5±15,93	0,763
ТПП, мм.рт.ст	6,5	9,3±0,28	1,000
Креатинін, ммоль/л	0,107±0,023	0,115±0,018	0,200
CRD EPI, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	53,27±12,38	51,75±13,38	0,648
MDRD, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	55,73±12,27	53,71±12,58	0,600
Кокрофт- Голд (CG), мл/хв	58,08±17,12	63,83±33,04	0,831
Калій, ммоль/л	4,21±0,40	4,41±0,39	0,105
Натрій, ммоль/л	143,93±4,38	143,53±3,89	0,778

За показниками товщин стінок та ІММЛШ підгрупи хворих на ХСН із підвищеним та нормальним рівнем КІМ-1 в сечі статистично не відрізнялися.

Також була відсутня різниця за відсотками типів геометрії ЛШ (таблиця 4.12). Переважна більшість хворих обох підгруп мала ексцентричну гіпертрофію (67 % проти 65 %, (p=0,8821)).

Таблиця 4.12 - Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на ХСН із нормальним та підвищеним рівнем КІМ-1 в сечі

Тип геометрії лівого шлуночка	Хворі на ХСН із нормальним рівнем КІМ-1 в сечі,	Хворі на ХСН із підвищеним рівнем КІМ-1 в сечі,	p

	n=24	n=26	
1	2	3	4

Продовження таблиці 4.12

1	2	3	4
Нормальна геометрія	8 % (2)	12 % (3)	0,6409
Ексцентрична гіпертрофія	67 % (16)	65 % (17)	0,8821
Концентрична гіпертрофія	17 % (4)	19 % (5)	0,8550
Ексцентричне ремоделювання	8 % (2)	4 % (1)	0,5521
Концентричне ремоделювання	0 % (0)	0 % (0)	1,0

Параметри скорочувальної функції ЛШ (ФВ ЛШ  $51,85 \pm 19,65$  % проти  $55,33 \pm 14,92$  %, ( $p=0,719$ );  $dP/dt$   $934,62 \pm 591,79$  мм рт. ст. проти  $764,13 \pm 234,89$  мм рт.ст., ( $p=0,747$ );  $S$   $8,00 \pm 2,93$  см/с проти  $6,50 \pm 2,72$  см/с, ( $p=0,248$ );  $S$  lat  $9,33 \pm 1,53$  см/с проти  $6,00 \pm 1,41$  см/с, ( $p=0,083$ ); TEI LV  $0,51 \pm 0,17$  ум.од. проти  $0,56 \pm 0,28$  ум.од., ( $p=0,955$ ); у хворих на ішемічну серцеву недостатність з ураженням тубуло-інтерстицію (за даними КІМ-1 в сечі) істотно не розрізнялись з аналогічними показниками у хворих на ХСН без ураження тубуло-інтерстицію.

Підгрупи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем КІМ-1 в сечі не мали статистично вірогідної різниці показників діастолічної функції ЛШ ( $E/e'$  мед  $11,61 \pm 6,30$  ум.од. проти  $14,20 \pm 6,85$  ум.од., ( $p=0,778$ );  $E/e'$  лат  $7,64 \pm 3,43$  ум.од. проти  $8,27 \pm 4,95$  ум.од., ( $p=0,865$ ); середній  $E/e'$   $8,99 \pm 2,56$  ум.од. проти  $10,07 \pm 6,52$  ум.од. ( $p=0,786$ );  $e'$  медіальний  $6,12 \pm 1,90$  см/с проти  $6,50 \pm 2,84$  см/с, ( $p=0,485$ );  $e'$  латеральний  $8,81 \pm 2,56$  см/с проти  $9,26 \pm 3,52$  см/с ( $p=0,818$ )).

Переважає більшість хворих на ХСН із незалежно від рівня КІМ-1 в сечі мала діастолічну дисфункцію за типом порушення релаксації (таблиця 4.13).

Таблиця 4.13 - Типи порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХСН із нормальним та підвищеним рівнем КІМ-1 в сечі

ДДЛШ	Хворі на ХСН із нормальним рівнем КІМ-1 в сечі, n=24	Хворі на ХСН із підвищеним рівнем КІМ-1 в сечі, n=26	p
Дисфункція відсутня	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Порушення релаксації	46 % (11)	54 % (14)	0,5745
Псевдонормальний тип	38 % (9)	23 % (6)	0,2541
Рестриктивний тип	17 % (4)	23 % (6)	0,5994

Підгрупи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем КІМ-1 в сечі також суттєво не розрізнялись за рівнем креатиніну ( $0,107 \pm 0,023$  ммоль/л проти  $0,115 \pm 0,018$  ммоль/л ( $p=0,200$ )); ШКФ за СКД-ЕПІ ( $p=0,648$ ), MDRD ( $p=0,600$ ), та Cockcroft-Gault ( $p=0,831$ ).

Отже, в ході дослідження не встановлено суттєвих кардіальних змін у хворих на ішемічну серцеву недостатність, пов'язаних із вмістом КІМ-1 в сечі. Хоча КІМ-1 в сечі є визнаним маркером гострого ураження тубуло-інтерстицію нирок, проте він не довів своєї діагностичної потужності у хворих на ішемічну серцеву недостатність.

#### **4.2.3 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН в залежності від вмісту NAG в сечі.**

Наступним кроком дослідження стало з'ясування впливу на кардіальний ремоделінг у хворих на ХСН ішемічного генезу ураження тубуло-інтерстицію за даними вмісту NAG в сечі. Хворих на ХСН ( $n = 50$ ) розподілили на 2 підгрупи в залежності від вмісту NAG в сечі. В першій підгрупі вміст NAG в



сечі був більший за 37,7 нг/мл, в другій – менший за 37,7 нг/мл. Середній вміст NAG в сечі в першій підгрупі склав 48 (46; 88) нг/мл, в другій підгрупі - 22 (16; 29) нг/мл (таблиця 4.14).

Хворі на ішемічну серцеву недостатність з ураженням тубуло-інтерстицію (за вмістом NAG в сечі) не відрізнялись від хворих на ХСН ішемічного генезу без ураження тубуло-інтерстицію за віком ( $p = 0,201$ ), ростом ( $p = 0,246$ ), вагою ( $p = 0,690$ ), площею поверхні тіла ( $p = 0,071$ ).

Лінійні та об'ємні параметри обох шлуночків, лівого передсердя в підгрупах хворих на серцеву недостатність з та без ураження тубуло-інтерстицію суттєво не розрізнялись.

Таблиця 4.14 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від рівня NAG в сечі

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ХСН із підвищеним рівнем NAG в сечі, n=29	Хворі на ХСН із нормальним рівнем NAG в сечі, n=21	p
1	2	3	4
NAG, нг/мл	62±23	22±8	0,0001
	48 (46;88)	22 (16;29)	
Вік, роки	72,38±7,22	67,97±11,16	0,201
Зріст, см	165,52±7,89	169,34±11,04	0,246
Вага, кг	73,86±13,87	88,17±20,70	0,690
Ппг, м <sup>2</sup>	1,82±0,17	1,97±0,26	0,071
Аорта, см	3,49±0,37	3,47±0,43	0,883
РЛПд, см	4,86±0,54	4,99±0,78	0,361
КДР, см	5,84±0,79	6,08±1,04	0,510
КДО, мл	172,97±53,91	191,71±74,00	0,542
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	94,27±25,68	95,90±31,31	0,914
КСР, см	4,21±0,92	4,39±1,34	0,761
ФВЛШ, %	50,71±17,10	55,55±17,73	0,263

ТМШПД, см	1,08±0,19	1,06±0,33	0,212
-----------	-----------	-----------	-------

Продовження таблиці 4.14

1	2	3	4
ТЗСЛШД, см	1,05±0,27	0,99±0,24	0,473
ВТСЛШ, см	0,37±0,09	0,35±0,12	0,191
ВТМЖП, см	0,38±0,10	0,36±0,15	0,205
ВТЗСЛШ, см	0,37±0,11	0,34±0,11	0,438
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	165,67±44,34	160,00±58,46	0,415
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	141,25±33,10	134,54±46,68	0,275
Діаметр ПШ, см	2,38±0,90	2,07±0,76	0,205
Вільна стінка ПШ, см	0,26±0,08	0,25±0,08	0,449
НПВ, мм	21,56±7,63	22,47±4,93	0,387
VE МК, см/с	69,93±25,37	59,76±23,09	0,188
GE МК, мм.рт.ст	2,21±1,54	1,62±1,11	0,198
E/A, ум.од.	1,45±1,18	1,50±1,33	0,637
dp/dt, мм.рт.ст/с	893,50±505,40	752,90±280,49	0,281
V Ao, см/с	154,07±90,57	171,19±113,37	0,510
G Ao, мм.рт.ст	12,66±21,98	16,78±27,68	0,485
VE ТК, см/с	41,69±9,86	41,62±13,07	0,687
GE ТК, мм.рт.ст	0,74±0,33	0,77±0,51	0,746
V AP, см/с	79,97±18,43	84,57±28,99	0,969
G AP, мм.рт.ст	2,71±1,28	3,19±2,40	0,984
Середній ТЛА, мм.рт.ст	18,28±8,47	21,94±8,08	0,162
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	54,25±19,23	54,28±14,99	0,770
E\E' мед, ум.од.	13,86±7,02	11,46±6,13	0,829
E\E' лат, ум.од.	8,37±5,17	7,36±2,27	0,992
E\E' ср. , ум.од.	10,13±6,59	8,65±3,24	0,753
e' мед, см/с	6,66±2,59	5,81±2,02	0,149
e' лат, см/с	9,71±3,48	8,10±2,00	0,130
e' ТК, см/с	8,50±0,71	9,00±0,81	0,213

A, см/с	8,77±3,81	5,75±2,75	0,126
---------	-----------	-----------	-------

Продовження таблиці 4.14

1	2	3	4
S, см/с	7,64±3,00	5,50±1,29	0,203
S lat, см/с	8,75±1,71	5,00±1,30	0,467
TEI LV, ум.од.	0,49±0,19	0,63±0,28	0,432
TEI RV, ум.од.	0,51±0,18	0,53±0,13	0,374
ТЗЛК, мм.рт.ст.	19,09±14,91	16,11±7,60	0,814
ТПП, мм.рт.ст	7,99±2,15	9,11±2,15	0,234
Креатинін, ммоль/л	0,110±0,023	0,110±0,018	0,883
CRD EPI, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	52,59±11,49	52,48±14,63	0,791
MDRD, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	54,34±10,53	55,33±14,73	0,976
Кокрофт- Голд (CG), мл/хв	67,52±30,04	51,62±15,03	0,054
Калій, ммоль/л	4,33±0,42	4,28±0,39	0,844
Натрій, ммоль/л	144,53±4,12	142,66±3,95	0,072

За показниками абсолютної та відносної товщини стінок та індексу маси міокарда лівого шлуночка підгрупи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем NAG в сечі суттєво не відрізнялися між собою.

Також були відсутні розбіжності за питомою вагою типів геометрії ЛШ (таблиця 4.15). Близько 2/3 хворих обох підгруп мала ексцентричну гіпертрофію (69 % проти 62 %, (p=0,6083)).

Таблиця 4.15 - Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на ХСН із нормальним та підвищеним рівнем NAG в сечі

Тип геометрії лівого шлуночка	Підгрупа хворих на ХСН із підвищеним рівнем NAG в сечі, n=29	Підгрупа хворих на ХСН із нормальним рівнем NAG в сечі, n=21	p
1	2	3	4

Продовження таблиці 4.15

1	2	3	4
Нормальна геометрія	10 % (3)	10 % (2)	1,0
Ексцентрична гіпертрофія	69 % (20)	62 % (13)	0,6083
Концентрична гіпертрофія	14 % (4)	24 % (5)	0,3702
Ексцентричне ремоделювання	7 % (2)	5 % (1)	0,7728
Концентричне ремоделювання	0 % (0)	0 % (0)	1,0

Показники систолічної функції лівого шлуночка (ФВ ЛШ  $50,71 \pm 17,10$  % проти  $55,55 \pm 17,73$  %, ( $p=0,263$ );  $dP/dt$   $893,50 \pm 505,40$  мм рт. ст. проти  $752,90 \pm 280,49$  мм рт.ст., ( $p=0,281$ );  $S$   $7,64 \pm 3,00$  см/с проти  $5,50 \pm 1,29$  см/с, ( $p=0,203$ );  $S$  lat  $8,75 \pm 1,71$  см/с проти  $5,00 \pm 1,30$  см/с, ( $p=0,467$ ); TEI LV  $0,49 \pm 0,19$  ум.од. проти  $0,63 \pm 0,28$  ум.од., ( $p=0,432$ ); у хворих на ХСН з ураженням тубуло-інтерстицію (за даними NAG в сечі) істотно не розрізнялись з аналогічними показниками у хворих на ХСН ішемічного генезу без ураження тубуло-інтерстицію.

Групи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем NAG в сечі не мали статистично вірогідної різниці показників діастолічної функції ЛШ ( $E/e'$  мед  $13,86 \pm 7,02$  ум.од. проти  $11,46 \pm 6,13$  ум.од., ( $p=0,829$ );  $E/e'$  лат  $8,37 \pm 5,17$  ум.од. проти  $7,36 \pm 2,27$  ум.од., ( $p=0,992$ );  $E/e'$  середній  $10,13 \pm 6,59$  ум.од. проти  $8,65 \pm 3,2452$  ум.од. ( $p=0,753$ );  $e'$  медіальний  $6,66 \pm 2,59$  см/с проти  $5,81 \pm 2,02$  см/с, ( $p=0,149$ );  $e'$  латеральний  $9,71 \pm 3,48$  см/с проти  $8,10 \pm 2,00$  см/с ( $p=0,130$ )).

Більшість хворих на серцеву недостатність незалежно від рівня NAG в сечі мала ДДЛШ за типом «порушення релаксації» ( $45$  % проти  $57$  % ( $p=0,4064$ )), з несуттєвим переважанням питомої ваги «псевдонормального» діастолічного наповнення ЛШ ( $38$  % проти  $19$  % ( $p=0,1545$ )) у хворих на ХСН із підвищеним рівнем NAG в сечі (таблиця 4.16).

Таблиця 4.16 - Типи порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХСН із нормальним та підвищеним рівнем NAG в сечі

ДДЛШ	Підгрупа хворих на ХСН із підвищеним рівнем NAG в сечі, n=29	Підгрупа хворих на ХСН із нормальним рівнем NAG в сечі, n=21	p
Дисфункція відсутня	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Порушення релаксації	45 % (13)	57 % (12)	0,4064
Псевдонормальний тип	38 % (11)	19 % (4)	0,1545
Рестриктивний тип	17 % (5)	24 % (5)	0,5438

Групи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем NAG в сечі також суттєво не відрізнялись за вмістом креатиніну ( $0,110 \pm 0,023$  ммоль/л проти  $0,110 \pm 0,018$  ммоль/л ( $p=0,883$ )); ШКФ за СКД-ЕПІ ( $p=0,791$ ), MDRD ( $p=0,976$ ), та Cockcroft-Gault ( $p=0,054$ ).

Отже, в ході дослідження не встановлено вірогідних змін структури та функції серця у хворих на ХСН ішемічного генезу, пов'язаних зі змінами концентрації NAG в сечі. Також як і KIM-1, NAG в сечі не довів кореляційних зв'язків з ремоделюванням серця у хворих на ішемічну серцеву недостатність.

#### **4.2.4 Зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ХСН в залежності від вмісту NGAL в сироватці**

З метою аналізу впливу на кардіальний ремоделінг ураження тубуло-інтерстицію за даними вмісту сироваткового NGAL хворих на ХСН ( $n = 51$ ) розподілили на 2 підгрупи в залежності від вмісту NGAL. В першій підгрупі вміст NGAL був більший за 168 нг/мл, в другій – менший за 168 нг/мл.

Середній вміст NGAL в сироватці в першій підгрупі склав 192 (183;200) нг/мл, в другій підгрупі - 154 (134;160) нг/мл (таблиця 4.17).

Хворі на ішемічну серцеву недостатність з ураженням тубуло-інтерстицію (за вмістом NGAL в сироватці) вірогідно не відрізнялись від хворих на ХСН ішемічного генезу без ураження тубуло-інтерстицію за віком ( $p=0,950$ ), ростом ( $p = 0,983$ ), вагою ( $p = 0,681$ ), площею поверхні тіла ( $p = 0,975$ ).

Не винайдено суттєвої різниці лінійних показників КДР ЛШ ( $p = 0,858$ ), правого шлуночка ( $p = 0,423$ ), лівого передсердя ( $p = 0,916$ ) в підгрупах хворих на серцеву недостатність з та без підвищення NGAL в сироватці. В той же час, у хворих на серцеву недостатність із підвищеним рівнем NGAL в сироватці був вірогідно більшим КДО ЛШ ( $185,64 \pm 68,80$  мл проти  $178,80 \pm 58,74$  мл,  $p=0,042$ ), КСР ЛШ ( $4,46 \pm 1,25$  см проти  $3,86 \pm 0,82$  см,  $p=0,024$ ), ніж у хворих на ХСН з нормальним рівнем NGAL в сироватці.

Таблиця 4.17 - Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від рівня NGAL в сироватці

Показники, одиниці вимірювання	Підгрупа хворих на ХСН із підвищеним рівнем NGAL в сироватці, n=37	Підгрупа хворих на ХСН із нормальним рівнем NGAL в сироватці, n=14	p
1	2	3	4
NGAL, нг/мл.	191 ± 10	143 ± 31	0,0001
	192 (183;200)	154 (134;160)	
Вік, роки	69,84±9,42	69,29±11,15	0,950
Зріст, см	167,89±10,23	167,79±9,22	0,983
Вага, кг	82,49±18,97	81,71±20,40	0,681
ПпТ, м <sup>2</sup>	1,91±0,24	1,93±0,25	0,975
Аорта, см	3,51±0,41	3,42±0,40	0,590
РЛПд, см	4,93±0,72	4,98±0,59	0,916
КДР, см	6,00±0,97	5,91±0,86	0,858

Продовження таблиці 4.17

1	2	3	4
КДО, мл	185,64±68,80	178,80±58,74	0,042
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	96,36±30,35	91,73±23,74	0,720
КСР, см	4,46±1,25	3,86±0,82	0,024
ФВЛШ, %	50,43±17,85	63,29±13,24	0,021
ТМШПД, см	1,06±0,20	1,09±0,42	0,547
ТЗСЛШД, см	1,03±0,23	0,97±0,30	0,393
ВТСЛШ, см	0,36±0,08	0,36±0,16	0,499
ВТМЖП, см	0,36±0,09	0,39±0,19	0,410
ВТЗСЛШ, см	0,35±0,09	0,34±0,14	0,029
ІММЛШ Penn, г/м <sup>2</sup>	164,52±51,33	155,36±55,51	0,447
ІММЛШ ASE, г/м <sup>2</sup>	139,68±39,71	130,46±44,68	0,342
Діаметр ПШ, см	2,27±0,86	2,02±0,68	0,423
Вільна стінка ПШ, см	0,27±0,09	0,23±0,05	0,233
НПВ, мм	22,15±6,43	22,05±5,34	0,916
VE МК, см/с	63,92±25,28	70,29±22,39	0,321
GE МК, мм.рт.ст	1,89±1,42	2,14±1,29	0,342
E/A, ум.од.	1,36±1,12	1,71±1,48	0,776
dp/dt, мм.рт.ст/с	862,81±477,97	784,71± 309,93	0,979
V Ao, см/с	163,00±103,74	154,79±88,96	0,665
G Ao, мм.рт.ст	14,91±26,07	12,51±18,75	0,650
VE ТК, см/с	42,11±12,49	41,93±8,45	0,966
GE ТК, мм.рт.ст	0,78±0,46	0,72±0,30	0,841
V AP, см/с	81,84±24,54	83,64±20,27	0,499
G AP, мм.рт.ст	2,94±1,99	2,93±1,35	0,540
Середній ТЛА, мм.рт.ст	20,78±8,95	17,15±6,47	0,281
Систолічний ТЛА, мм.рт.ст	55,01±19,57	52,92±11,12	0,779
E\E' мед, ум.од.	13,34±8,90	11,32±6,59	0,849

Продовження таблиці 4.17

1	2	3	4
E\E' лат, ум.од.	8,06±4,38	7,30±3,69	0,476
E\E' ср., ум.од.	9,84±5,98	8,33±3,52	0,590
e' мед, см/с	6,03±2,36	7,07±2,27	0,154
e' лат, см/с	8,61±2,96	10,71±3,58	0,047
e' ТК, см/с	9,00±2,86	12,00±3,66	0,764
A, см/с	8,00±3,71	8,78±4,27	0,536
S, см/с	6,90±2,85	7,67±2,83	0,568
S lat, см/с	7,33±2,08	11,00±4,00	0,275
TEI LV, ум.од.	0,56±0,26	0,49±0,14	0,747
TEI RV, ум.од.	0,53±0,16	0,49±0,15	0,489
ТЗЛК, мм.рт.ст.	18,44±13,51	15,93±8,18	0,849
ТПП, мм.рт.ст	7,79±1,87	8,45±1,50	0,439
S*8	55,20±22,77	61,33±22,63	0,568
Креатинін, ммоль/л	0,11±0,02	0,11±0,02	0,908
CRD EPI, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	52,95±12,20	54,36±17,99	0,760
MDRD, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	55,16±12,08	56,79±17,56	0,768
Кокрофт- Голд (CG), мл/хв	61,08±23,12	63,86±35,18	0,728
Калій, ммоль/л	4,28±0,43	4,40±0,33	0,286
Натрій, ммоль/л	143,83±4,35	143,69±3,47	0,866

За показниками абсолютної товщини стінок та індексу маси міокарда лівого шлуночка підгрупи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем NGAL в сироватці статистично не відрізнялися між собою, хоча і спостерігалась тенденція до їх збільшення при підвищенні вмісту NGAL в сироватці. Відносна товщина задньої стінки ЛШ була вірогідно товща у хворих на серцеву недостатність із підвищеним рівнем сироваткового NGAL (0,35 см проти 0,34 см,  $p=0,029$ ).



Розбіжності типів геометрії ЛШ (таблиця 4.18) полягали в перерозподілі питомої ваги в бік збільшення ексцентричної гіпертрофії до 70 %, за рахунок ексцентричного ремоделювання у хворих на серцеву недостатність із підвищеним вмістом сироваткового NGAL ( $p = 0,006$ ). Переважна більшість хворих обох підгруп мала ексцентричну гіпертрофію (70 % проти 58 %, ( $p=0,3846$ ), проте ця різниця не сягала межі статистичної вірогідності.

Таблиця 4.18 - Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на ХСН із нормальним та підвищеним рівнем NGAL в сироватці

Тип геометрії лівого шлуночка	Хворі на ХСН із нормальним рівнем NGAL в сироватці, n=14	Хворі на ХСН із підвищеним рівнем NGAL в сироватці, n=37	p
Нормальна геометрія	0 % (0)	14 % (5)	0,1461
Ексцентрична гіпертрофія	58 % (8)	70 % (26)	0,3846
Концентрична гіпертрофія	21 % (3)	16 % (6)	0,6759
Ексцентричне ремоделювання	21 % (3)	0 % (0)	0,0060
Концентричне ремоделювання	0 % (0)	0 % (0)	1,0

Переважає більшість показників скорочувальної функції ЛШ вказує на тенденцію її зниження ( $S 6,90 \pm 2,85$  см/с проти  $7,67 \pm 2,83$  см/с, ( $p=0,536$ );  $S_{lat} 7,33 \pm 2,08$  см/с проти  $11,00 \pm 4,00$  см/с, ( $p=0,467$ );  $TEI_{LV} 0,56 \pm 0,26$  ум.од. проти  $0,49 \pm 0,14$  ум.од., ( $p=0,747$ )) у хворих на серцеву недостатність з підвищеним рівнем сироваткового NGAL у порівнянні із аналогічними показниками у хворих на ішемічну серцеву недостатність без ураження тубуло-інтерстицію. Показник ФВ ЛШ був суттєво нижче у хворих на серцеву недостатність із підвищеним рівнем сироваткового NGAL у порівнянні з аналогічним показником у хворих на серцеву недостатність з нормальним вмістом сироваткового NGAL ( $50,43 \pm 17,85$  % проти  $63,29 \pm 13,24$  %, ( $p=0,021$ )).

Підгрупи хворих на серцеву недостатність із підвищеним та нормальним рівнем сироваткового NGAL не мали статистично вірогідної різниці показників діастолічної функції ЛШ ( $E/e'$  мед  $13,34 \pm 8,09$  ум.од. проти  $11,32 \pm 6,59$  ум.од., ( $p=0,849$ );  $E/e'$  лат  $8,06 \pm 4,38$  ум.од. проти  $7,30 \pm 3,69$  ум.од., ( $p=0,476$ );  $E/e'$  середній  $9,84 \pm 5,98$  ум.од. проти  $8,33 \pm 3,52$  ум.од. ( $p=0,590$ );  $e'$  медіальний  $6,03 \pm 2,36$  см/с проти  $7,07 \pm 2,27$  см/с, ( $p=0,154$ ).

Вірогідне зниження показника латерального  $e'$  спостерігалось у хворих на серцеву недостатність із підвищеним рівнем сироваткового NGAL ( $8,61 \pm 2,96$  см/с проти  $10,71 \pm 3,58$  см/с ( $p=0,047$ )), на відміну від хворих на ХСН із нормальним вмістом NGAL в сироватці.

Переважає більшість хворих на ХСН незалежно від рівня NGAL в сироватці мала діастолічну дисфункцію за типом порушення релаксації (57 % проти 49 %,  $p=0,6123$ ), з несуттєвим переважанням питомої ваги «псевдонормального» діастолічного наповнення ЛШ (35 % проти 14 % ( $p=0,1476$ )) у хворих на ХСН із підвищеним рівнем NGAL в сироватці (таблиця 4.19).

Таблиця 4.19 - Типи порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХСН із нормальним та підвищеним рівнем NGAL в сироватці

ДДЛШ	Хворі на ХСН із нормальним рівнем NGAL в сироватці, n=14	Хворі на ХСН із підвищеним рівнем NGAL в сироватці, n=37	p
Дисфункція відсутня	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Порушення релаксації	57 % (8)	49 % (18)	0,6123
Псевдонормальний тип	14 % (2)	35 % (13)	0,1476
Рестриктивний тип	29 % (4)	16 % (6)	0,3015

Участь сироваткового NGAL в патологічному ремоделюванні серця у хворих на ХСН доводять кореляційні зв'язки між його вмістом та КСР ЛШ ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ) (рисунок 4.9), ФВ ЛШ ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,007$ ) (рисунок 4.10), діастолічною швидкістю руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану  $e'$  ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,02$ ) (рисунок 4.11).

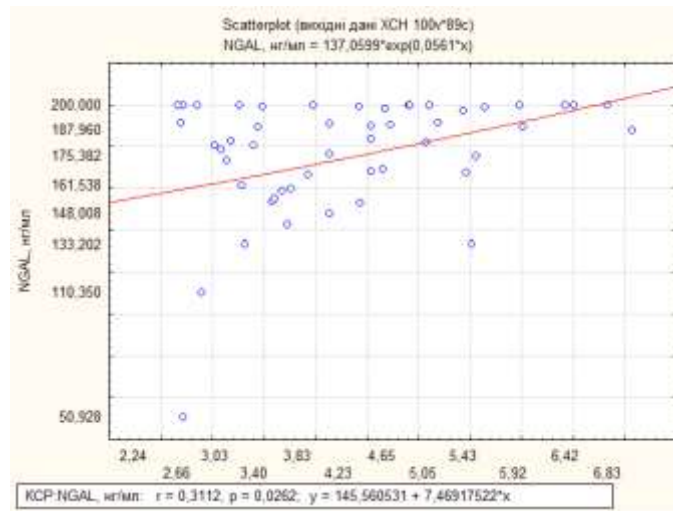


Рисунок 4.9 - Прямий кореляційний зв'язок та рівняння лінійної регресії між КСР ЛШ та сироватковим рівнем NGAL.

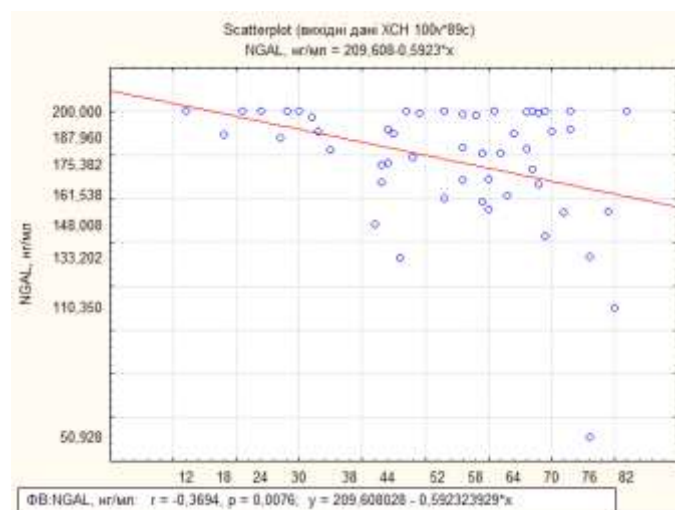


Рисунок 4.10 - Зворотний кореляційний зв'язок та рівняння лінійної регресії між ФВ ЛШ та сироватковим рівнем NGAL.

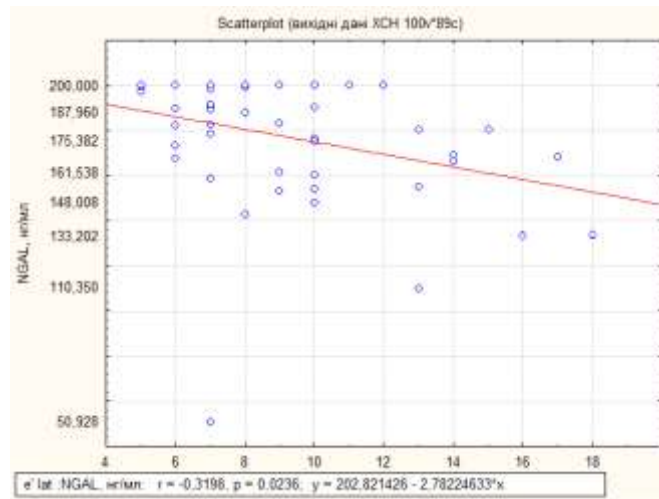


Рисунок 4.11 - Зворотний кореляційний зв'язок та рівняння лінійної регресії між дістолічною швидкістю руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану  $e'$  та сироватковим рівнем NGAL.

Отже, маркери ураження тубуло-інтерстицію KIM-1 та NAG, що визначалися в сечі хворих на ХСН ішемічного генезу, не мали асоціативних зв'язків з структурно-геометричними та функціональними змінами серця. В той же час, сироватковий NGAL виявився не тільки чутливим маркером ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ішемічну серцеву недостатність, а й додатково продемонстрував властивості маркера кардіального ремоделювання у хворих даної когорти.

Результати даного розділу опубліковано в наукових працях [110- 120].

## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ В ПОЄДНАНІ З УРАЖЕННЯМ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЮ НИРОК.

Медіана спостереження за хворими на ХСН становила 396 днів, максимальна кількість днів спостереження 1302 дні, мінімум 53 дні (рисунок 5.1).

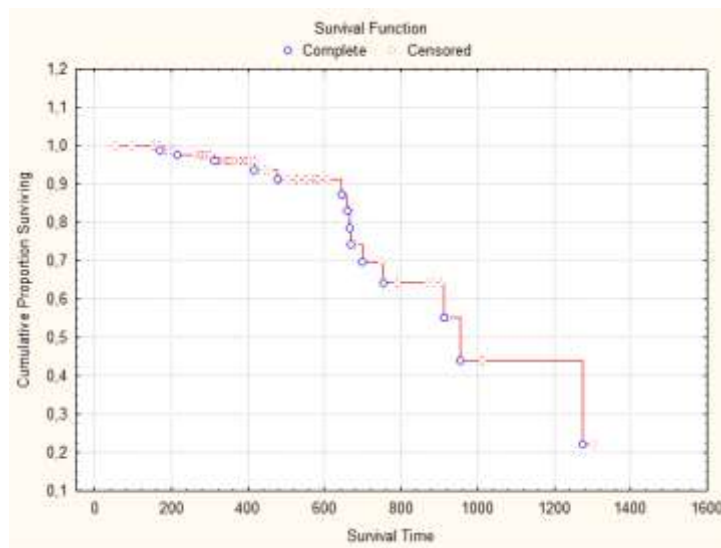
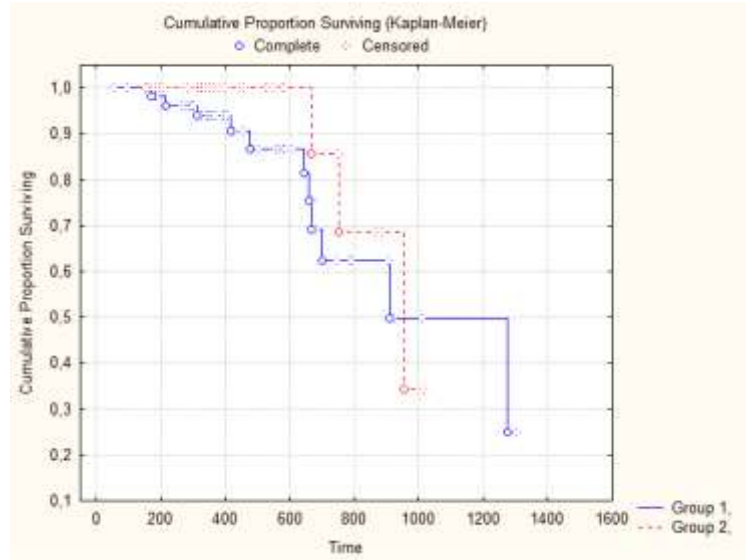


Рисунок 5.1 - Кумулятивні кінцеві точки у хворих на ХСН за 1302-денний період спостереження (крива Каплана-Майєра).

Кумулятивними кінцевими точками вважали смерть, інфаркт міокарда, інсульт, прогресивну серцеву недостатність, прогресуючу стенокардію. За період спостереження зареєстровано 14 кінцевих точок, що склало 15,91 %.

Отримано наступні кінцеві точки: смертей 7 випадів (8 %), інсультів 2 випадки (2,3%), інфарктів міокарда 1 випадок (1,15%), прогресуюча стенокардія 1 випадок (1,15%), прогресивна серцева недостатність 3 випадки (3,4 %).

Аналіз частоти кінцевих точок в залежності від фенотипу ХСН (рис. 5.2) не виявив достовірної різниці між досліджуваними групами 18,97 % (11/58) проти 10 % (3/30); log-rank test ( $p = 0,378$ ).



Примітка. Група 1- хворі на ХСН із зниженою ФВ ЛШ, група 2 – хворі на ХСН із збереженою ФВ ЛШ.

Рисунок 5.2 - Частоти кумулятивних кінцевих точок у хворих на ХСН з різною ФВ лівого шлуночка, різниця статистично невірогідна. (Gehan's Wilcoxon Test,  $WW = -109,0$ ,  $Sum = 21662$ ,  $Var = 4923,2$ ,  $Test\ statistic = -1,54635$   $p = 0,12202$ ; Cox-Mantel Test,  $I = 2,929385$   $U = -1,49780$ ,  $Test\ statistic = -0,875115$   $p = 0,38151$ ; Log-Rank Test,  $WW = 1,4978$   $Sum = 12,726$   $Var = 2,8923$ ,  $Test\ statistic = 0,8807012$   $p = 0,37848$ ).

Оскільки вірогідної статистичної різниці за показником кількості кумулятивних кінцевих точок між групами хворих на ХСН із зниженою та збереженою ФВ ЛШ не виявлено, то з метою з'ясування предикторів несприятливих подій у даної когорти хворих, створено єдину базу вихідних даних, яка об'єднала всіх хворих на ХСН незалежно від ФВ ЛШ ( $n = 88$ ).

За результатами уніваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу з понад 100 досліджуваних показників виявлено лише п'ять чинників, з якими асоціювалися несприятливі кардіо-васкулярні події у

хворих на ХСН (таблиця 5.1). Серед цих факторів чотири коваріанти (Е/А, GE МК, плазмова концентрація натрію, легенева гіпертензія) асоціювалися із підвищенням і лише одна (інспіраторний колапс НПВ понад 50 %) із зменшенням відносного ризику несприятливих подій.

Таблиця 5.1 - Уніваріантні моделі пропорційних ризиків Коксу у хворих на ХСН.

Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Е/А	0,3616	0,1782	0,04243	1,4357	1,0142 - 2,0323
GE МК	0,5391	0,2261	0,0171	1,7144	1,1032 - 2,6642
Плазмова концентрація натрію	0,1951	0,08941	0,02906	1,2155	1,0210 - 1,4470
Легенева гіпертензія	0,7722	0,3843	0,04452	2,1645	1,0230 - 4,5799
Інспіраторний колапс НПВ понад 50 %	-0,8844	0,4271	0,03837	0,4130	0,1796 - 0,9497

Примітка. b – коефіцієнт бета, показує вплив кожного предиктора на функцію ризику, SE – стандартна похибка, p – вірогідність, Exp(b) – прогнозована зміна ризику при зміні значення незалежної змінної на одиницю, 95% CI of Exp(b) – 95 % довірчий інтервал для Exp(b.)

З наведених п'яти факторів легенева гіпертензія та інспіраторний колапс нижньої порожнистої вени носили категоріальний, а решта кількісний характер.

З метою визначення граничних значень кількісних факторів ризику проведено ROC-аналіз.

За його результатами встановлено, що точкою розподілу показника відношення швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка до систоли

передсердя трансмітрального потоку стало значення  $E/A > 0,99$  ум.од. (рисунок 5.3). Площа під кривою 0,709; стандартна похибка 0,0825; 95 % ДІ 0,602-0,801; z statistic 2,532;  $p=0,011$ .

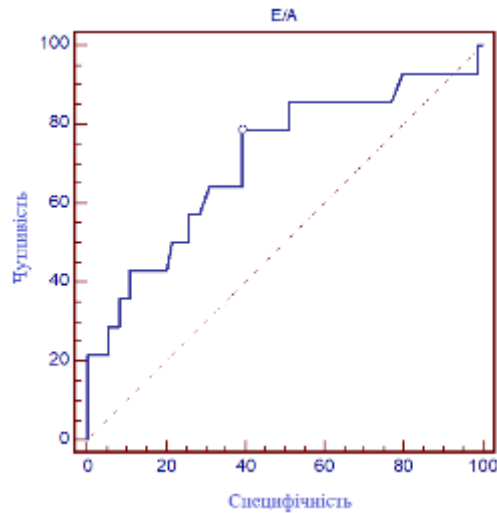


Рисунок 5.3 - Точка розподілу показника  $E/A$  трансмітрального потоку крові  $>0,99$ . Чутливість 78,57 %; специфічність 60,81 %.

Точкою розподілу показника пікового градієнту на мітральному клапані стало значення  $GE_{MK} > 1,9$  мм рт.ст. (рисунок 5.4). Площа під кривою 0,676; стандартна похибка 0,0843; 95 % ДІ 0,568-0,772; z statistic 2,089;  $p=0,0367$ .

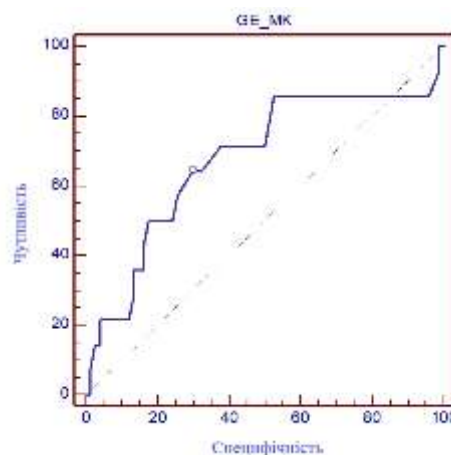


Рисунок 5.4 - Точка розподілу показника пікового градієнту тиску на мітральному клапані  $GE_{MK} > 1,9$  мм.рт.ст. Чутливість 64,29 %, специфічність 70,27 %.



Точкою розподілу показника плазмової концентрації натрію стала позначка  $\leq 142,5$  ммоль/л. Площа під кривою 0,461; стандартна похибка 0,0858; 95 % ДІ 0,355-0,571; z statistic -0,450; p=0,6525.

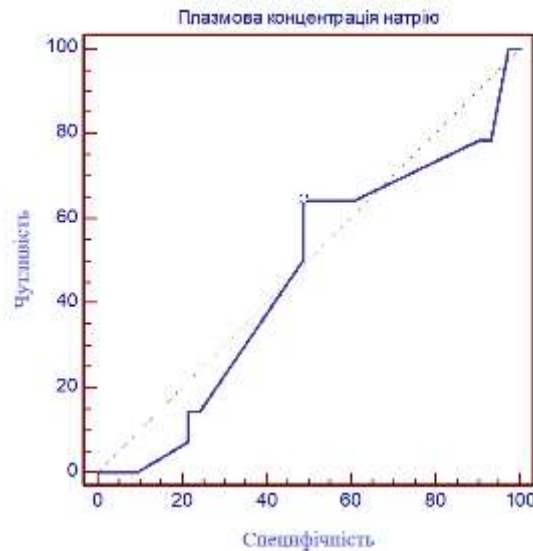


Рисунок 5.5 - Точка розподілу показника плазмової концентрації натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л, чутливість 64,29 %; специфічність 51,35 %; p=0,6525.

Отже, згідно з уніваріантними моделями пропорційних ризиків Коксу відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН зростає в 1,44 рази ( $p = 0,042$ ) у випадку перевищення вихідного показника Е/А трансмітрального потоку 0,99 ум.од.; в 1,71 ( $p = 0,017$ ) рази в тих випадках коли піковий градієнт тиску на мітральному клапані перевищує 1,9 мм рт.ст.; в 1,22 рази ( $p = 0,029$ ) при плазмовій концентрації натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л; та в 2,16 рази (0,044) за умов наявності легеневої гіпертензії.

В той же час, наявність інспіраторного колапсу нижньої порожнистої вени понад 50 % зменшує відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН на 59 % (ВР = 0,41; 95 % ДІ 0,1796 - 0,9497; p=0,038).

Несприятливі кардіо-васкулярні події не асоціювались з окремими антропометричними даними хворих. До факторів ризику в уніваріантних моделях пропорційних ризиків Коксу не увійшов жоден з антропометричних показників (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3 - Уніваріантні моделі Коксу (антропометричні показники) у хворих на ХСН

Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,0360	0,0275	0,1905	1,0367	0,9825 - 1,0938
Зріст	-0,0093	0,0309	0,7635	0,9907	0,9327 - 1,0524
Вага	0,0071	0,0139	0,6070	1,0072	0,9802 - 1,0350
ППТ	0,8184	1,1218	0,4657	2,2669	0,2543 - 20,2051
Стать - жіноча	-0,3370	0,5587	0,5464	0,7139	0,2402 - 2,1223

Також не виявлено впливу вихідних структурно-геометричних параметрів серця на прогноз несприятливих подій у хворих на ХСН (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4 - Уніваріантні моделі Коксу (структурно-геометричні параметри серця) у хворих на ХСН

Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
РЛПд	0,3534	0,5067	0,4854	1,4239	0,5302 - 3,8244
іКДО	0,0004	0,01	0,9683	1,0004	0,9809 - 1,0203
КСР	-0,0153	0,2876	0,9573	0,9847	0,5620 - 1,7255
ТЗСЛШ	1,3891	1,1589	0,2307	4,0111	0,4186 - 38,4359
ПШ	0,1041	0,3066	0,7343	1,1097	0,6103 - 2,0178
ТМШПд	0,5193	1,3346	0,6972	1,6808	0,1245 to 22,6838
Стінка ПШ	6,8155	3,5952	0,0580	911,8425	0,8226 - 1010732,18
Ренн $\text{г}\backslash\text{м}^2$	0,0048	0,0058	0,4076	1,0049	0,9935 - 1,0164
ASE $\text{г}\backslash\text{м}^2$	0,0067	0,0074	0,3676	1,0067	0,9922 - 1,0214

Також не виявлено впливу вихідних функціональних показників серця на прогноз несприятливих подій у хворих на ХСН (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5 - Уніваріантні моделі Коксу (показники систолічної та діастолічної функції лівого та правого шлуночків) у хворих на ХСН

Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
ФВ ЛШ	0,0007	0,0192	0,9691	1,0007	0,9639 - 1,0390
dp/dt	-0,0012	0,0015	0,4110	0,9988	0,9958 - 1,0017
TEI LV	1,2469	1,4077	0,3757	3,4795	0,2236 - 54,1560
TEI RV	2,5376	2,0229	0,2097	12,6498	0,2449 - 653,4935
S мед	-0,2977	0,3065	0,3313	0,7425	0,4085 to 1,3497
E/e' лат	0,1094	0,0623	0,0793	1,1156	0,9879 - 1,2598
E/e' мед	0,0386	0,0239	0,1073	1,0393	0,9919 - 1,0891
E/e' ср.	0,0679	0,0439	0,1223	1,0703	0,9823 - 1,1661
e' лат	-0,0813	0,0979	0,4058	0,9219	0,7617 - 1,1157
e' мед	-0,1032	0,1201	0,3901	0,9019	0,7136 - 1,1400
СистТЛА	0,03053	0,0187	0,1029	1,0310	0,9940 - 1,0693
СрТЛА	0,06185	0,0416	0,1371	1,0638	0,9809 - 1,1537
ТПШ	-0,1203	0,5573	0,8291	0,8867	0,2991 - 2,6288

Не доведено впливу показників фільтраційної та концентраційної функції нирок, плазмової концентрації калію у хворих на ХСН на ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6 Уніваріантні моделі Коксу (показники фільтраційної та концентраційної функції нирок, а також плазмової концентрації калію) у хворих на ХСН

Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
CKD EPI	-0,0113	0,0239	0,6374	0,9888	0,9436 - 1,0361
MDRD	-0,0029	0,0230	0,8986	0,9971	0,9533 - 1,0429
Кокрофт Голд	-0,0049	0,0119	0,6801	0,9951	0,9723 - 1,0185
Плазмова концентрація калію	0,0526	0,6835	0,9386	1,0541	0,2780 - 3,9966
Kim-1, пг/мл	0,0001	0,0001	0,3248	1,0002	0,9998 - 1,0005
NAG, нг/мл	0,0123	0,0108	0,2532	1,0124	0,9913 - 1,0340
NGAL, нг/мл	-0,0039	0,0121	0,7468	0,9961	0,9728 - 1,0199

В той же час, дія окремо взятих факторів практично не зустрічається. В переважній більшості випадків спостерігається одномоментна дія декількох чинників. Тому важливе значення має побудова багатофакторних моделей для визначення відносних ризиків імовірних несприятливих подій.

До мультифакторної моделі ( $p = 0,0014$ ) увійшло п'ять показників: вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та максимальна швидкість ( $V_{ao}$ ) потоку в аорті (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7 - Мультифакторна модель (показники вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та максимальна швидкість (V<sub>Ао</sub>) потоку в аорті) у хворих на ХСН

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					68,128
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					48,352
Хі-квадрат					19,776
Ступінь вільності					5
Рівень значущості					P = 0,0014
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,1251	0,0525	0,0172	1,1333	1,0230 - 1,2555
Вага	0,0633	0,0302	0,0363	1,0654	1,0043 - 1,1301
TEI LV	3,4241	1,6120	0,0336	30,6949	1,3241 - 711,5572
GE МК	0,8075	0,2811	0,004	2,2424	1,2962 - 3,8792
V <sub>Ао</sub>	0,0081	0,0037	0,0293	1,0082	1,0009 - 1,0155

В отриманій мультиваріантній моделі тільки піковий градієнт на мітральному клапані демонстрував свої предикторні властивості в уніваріантній моделі. Решта показників виявила прогностичну здатність лише в багатофакторній моделі.

Особливу увагу серед знайдених чинників заслуговує показник ТЕІ лівого шлуночка, який віддзеркалює не тільки порушення систолічної, а й діастолічної функції лівого шлуночка, до того ж в побудованій моделі саме він демонструє найбільшу предикторну потужність – збільшує відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН більш ніж в 30 разів (p=0,033).

Цілком логічним наступним завданням стало з'ясування граничних значень для отриманих факторів ризику в мультиваріантній моделі прогнозу.

У відповідності до результатів ROC-аналізу вік хворих на ХСН понад 66 років (рисунок 5.6) збільшував ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій на 13 % (ВР=1,13; 95% ДІ 1,0230 - 1,2555;  $p=0,0172$ ). Площа під кривою 0,653; стандартна похибка 0,0852; 95 % ДІ 0,545 - 0,752; z statistic 1,802;  $p=0,0716$ .

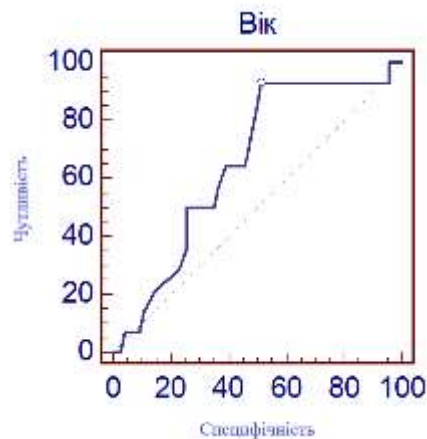


Рисунок 5.6 - Точка розподілу показника вік > 66 років за даними ROC-аналізу. Чутливість 92,86%, специфічність 48,65%.

Вага тіла хворого на ХСН на момент включення в дослідження понад 82 кг (рисунок 5.7) збільшувала ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій на 7 % (ВР=1,065; 95 % ДІ 1,0043 - 1,1301;  $p=0,036$ ). Площа під кривою 0,555; стандартна похибка 0,086; 95 % ДІ 0,445 - 0,661; z statistic 0,634;  $p=0,5262$ .

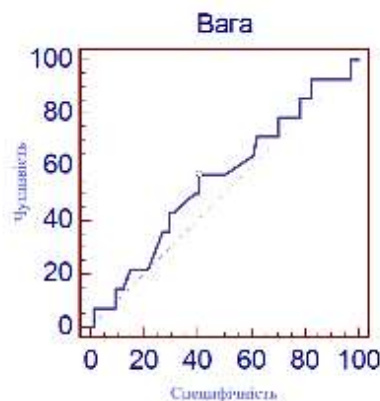


Рисунок 5.7 - Точка розподілу показника вага > 82 кг за даними ROC-аналізу. Чутливість 57,14%, специфічність 59,46%.

Індекс TEI  $\geq 0,52$  (рисунок 5.8) збільшував ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН в 30,7 разів (ВР=30,69; 95% ДІ 1,3241 - 711,5572;  $p=0,033$ ). Площа під кривою 0,492; стандартна похибка 0,0944; 95 % ДІ 0,380 - 0,605; z statistic -0,0813;  $p=0,9352$ .

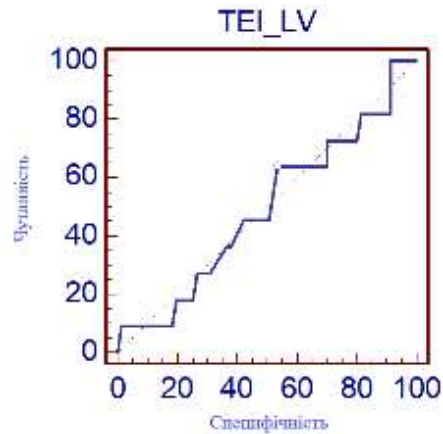


Рисунок 5.8 - Точка розподілу показника TEI лівого шлуночка  $\geq 0,52$  за даними ROC-аналізу. Чутливість 63,64%, специфічність 46,48%.

Швидкість потоку в аорті понад 98 см/сек (рисунок 5.9) вірогідно збільшувала ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН проте лише на 0,8 % (ВР=1,008; 95 % ДІ 1,0009 - 1,0155;  $p=0,0014$ ). Площа під кривою 0,545; стандартна похибка 0,0859; 95 % ДІ 0,436 - 0,652; z statistic 0,0528;  $p=0,5974$ .

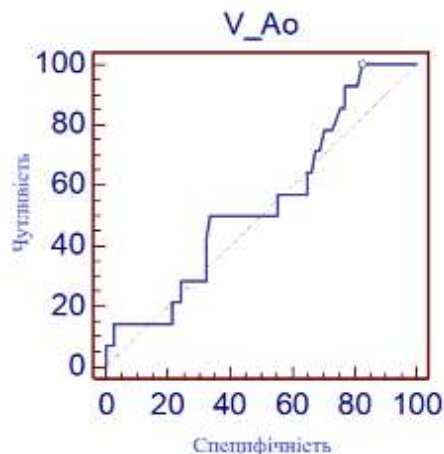


Рисунок 5.9 - Точка розподілу показника швидкості потоку в аорті  $> 98$  см/сек за даними ROC-аналізу. Чутливість 100,00%, специфічність 17,57%.

Включення до мультиваріантної моделі показника дисфункції тубуло-інтерстицію (NGAL) не вплинуло на її потужність ( $p = 0,0160$ ) (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8 - Мультиваріантної модель ризику Коксу (показники вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та показника дисфункції тубуло-інтерстицію NGAL) у хворих на ХСН

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					56,652
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					42,705
Хі-квадрат					13,947
Ступінь вільності					5
Рівень значущості					$p = 0,0160$
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,1514	0,0582	0,0092	1,1635	1,0386 to 1,3034
Вага	0,0665	0,0292	0,0230	1,0688	1,0095 to 1,1316
GE МК	0,6100	0,2940	0,038	1,8404	1,0373 to 3,2654
ТЕІ LV	3,6200	1,7530	0,0389	37,3367	1,2235 to 1139,3942
NGAL, нг/мл	0,0025	0,0167	0,8800	1,0025	0,9704 to 1,0358

Заміна в мультиваріантній моделі показника дисфункції тубуло-інтерстицію NGAL на інший показник NAG також не вплинуло на її потужність ( $p = 0,0101$ ) (таблиця 5.9).



Таблиця 5.9 - Мультиваріантної модель ризику Коксу (показники вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та показника дисфункції тубуло-інтерстицію NAG) у хворих на ХСН

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					56,556
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					41,499
Хі-квадрат					15,057
Ступінь вільності					5
Рівень значущості					p = 0,0101
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,1551	0,05735	0,006859	1,1677	1,0442 to 1,3059
Вага	0,0734	0,02926	0,01202	1,0763	1,0166 to 1,1394
GE МК	0,7207	0,3322	0,03004	2,0558	1,0756 to 3,9293
TEI LV	3,4531	1,7779	0,05211	31,5984	0,9862 to 1012,4130
NAG, нг/мл	0,0207	0,01798	0,2497	1,0209	0,9857 to 1,0573

Заміна в мультиваріантній моделі показника дисфункції тубуло-інтерстицію NGAL на інший показник КІМ-1 також не змінило її потужності (p = 0,0152) (таблиця 5.10).

Таблиця 5.10 - Мультиваріантної модель ризику Коксу (показники вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та показника дисфункції тубуло-інтерстицію КІМ-1) у хворих на ХСН

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					56,556
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					42,483
Хі-квадрат					14,072
Ступінь вільності					5
Рівень значущості					p = 0,0152
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,1426	0,0591	0,0159	1,1533	1,0276 to 1,2943
Вага	0,0644	0,0290	0,0266	1,0665	1,0078 to 1,1287
TEI_LV	3,5682	1,7639	0,0430	35,4517	1,1372 to 1105,1808
GE_MK	0,6324	0,3010	0,0356	1,8822	1,0465 to 3,3854
Kim1, пг/мл	0,0001	0,0002	0,6340	1,0001	0,9997 to 1,0005

Отримана мультиваріантна модель не залежала також від швидкості клубочкової фільтрації (p = 0,0080) (таблиця 5.11).

Таблиця 5.11 - Мультиваріантної модель ризику Коксу (показники вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та показника швидкості клубочкової фільтрації MDRD) у хворих на ХСН

<b>Загальна модель</b>	
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності	68,128
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності	52,493
Хі-квадрат	15,634
Ступінь вільності	5
Рівень значущості	p = 0,0080

Продовження таблиці 5.11

<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,1176	0,0488	0,0160	1,1248	1,0226 to 1,2372
Вага	0,0481	0,0256	0,0606	1,0493	0,9981 to 1,1032
TEI LV	2,7490	1,5202	0,0705	15,6269	0,8062 to 302,9078
GE МК	0,7308	0,2527	0,0038	2,0767	1,2688 to 3,3990
MDRD	-0,0075	0,0313	0,8086	0,9924	0,9336 to 1,0550

Отримана мультиваріантна модель не залежала від статі ( $p = 0,0076$ ) (таблиця 5.12).

Таблиця 5.12 - Мультиваріантної модель ризику Коксу (показники стать, вік, вага, індекс ТЕІ лівого шлуночка, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК)) у хворих на ХСН

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності	68,128				
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності	52,365				
Хі-квадрат	15,763				
Ступінь вільності	5				
Рівень значущості	$p = 0,0076$				
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Вік	0,1261	0,0512	0,0138	1,1345	1,0265 to 1,2537
Вага	0,0480	0,0256	0,0610	1,0492	0,9980 to 1,1030
GE_МК	0,6952	0,2611	0,0077	2,0041	1,2046 to 3,3343
TEI_LV	2,8980	1,5755	0,0658	18,1376	0,8402 to 391,5610
Жіноча стать	-0,3459	0,7920	0,6623	0,7076	0,1510 to 3,3154

Отже поєднання таких чинників, як вік понад 66 років, вага тіла понад 82 кг, індекс ТЕІ понад 0,52 ум.од., трансмітральний градієнт тиску понад 1,9 мм рт. ст., максимальна швидкість кровотоку в аорті понад 98 см/сек асоціювались із зростанням відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ІХС ішемічного генезу, незалежно від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

Результати даного розділу опубліковано у наукових працях: [121].

## РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ.

Хворі на ХСН із зниженою та збереженою ФВ лівого шлуночка не розрізнялись між собою за частотою призначення базисних препаратів для лікування синдрому серцевої недостатності (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1 - Базисна терапія хворих на ХСН в залежності від їх фенотипу

Група препаратів	ХСНзнФВ ЛШ, n=58	ХСНзбФВ ЛШ, n=30	p
Бета-блокатори	98 % (n=57)	97 % (n=29)	0,7694
ІАПФ або БРА	93 % (n=54)	97 % (n=29)	0,4427
Раміприл	39 % (n=54)	23 % (n=54)	0,1355
АМР	100 %	100 %	1,0000
Еплеренон	67 % (n=39)	53 % (n=16)	0,2026
Спіронолактон	33 % (n=19)	47 % (n=14)	0,2026
Петльові диуретики	95 % (n=55)	77 % (n=23)	0,0127
Торасемід	84 % (n=49)	77 % (n=23)	0,4239
Фуросемід	10 % (n=6)	0 % (n=0)	0,0766
Тіазідоподібні діуретики	15 % (n=9)	23 % (n=7)	0,3542
Статини	97 % (n=56)	97 % (n=29)	1,0000
Аторвастатин	62 % (n=36)	67 % (n=20)	0,6450
Розувастатин	34 % (n=20)	30 % (n=9)	0,7054
АСК	46 % (n=27)	40 % (n=12)	0,5923
Клопідогрел	53 % (n=31)	60 % (n=18)	0,5329
НОА	3 % (n=2)	7 % (n=2)	0,89880

Виключенням були лише препарати групи петльових діуретиків, що призначались вірогідно рідше (77 % проти 95 %;  $p= 0,0127$ ) хворим на ХСНзбФВ ЛШ. Середні терапевтичні дози препаратів, застосованих для лікування хворих на ХСН наведено в таблиці (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2 - Середні терапевтичні дози препаратів застосованих для лікування хворих на ХСН

Клас препаратів	Назва препарату	Середня доза, $M \pm SD$
Бета-блокатори	бісопролол	$4,18 \pm 1,71$
	карведілол	$15,17 \pm 11,09$
ІАПФ	раміприл	$2,70 \pm 1,99$
	еналаприл	$8,125 \pm 6,22$
	периндоприл	$5,09 \pm 2,42$
БРА	валсартан	$184,00 \pm 75,89$
	кандесартан	$12,00 \pm 4,61$
Петльові диуретики	торасемід	$8,40 \pm 4,50$
	фуросемід	$63,00 \pm 35,63$
Тіазідоподібні діуретики	індапамід	$1,48 \pm 0,55$
	ксіпогама	$30,00 \pm 12,90$
	гідрохлортіазид	$12,5 \pm 0,00$
АМР	еплеренон	$24,77 \pm 9,46$
	спіронолактон	$21,02 \pm 8,24$
Дезагреганти	клопідогрель	$75,02 \pm 0,14$
	АСК	$78,21 \pm 8,46$
НОА	дабігатран	$130,00 \pm 28,28$
	рivarоксабан	$20,00 \pm 0,00$
Статини	аторвастатин	$20,89 \pm 5,80$
	розувастатин	$14,23 \pm 8,57$

Групи хворих на ХСН із різною ФВ ЛШ не розрізнялись між собою за середніми дозами бета-блокаторів, ІАПФ, БРА, дезагрегантів, статинів (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3 - Середні дози препаратів в залежності від фенотипу ХСН

Препарат	Середня доза у хворих на ХСНзнФВ, M±SD	Середня доза у хворих на ХСНзбФВ, M±SD	p
Еплеренон	25,64 ± 9,48	22,65 ± 9,37	0,292
Спіронолактон	23,68 ± 8,22	17,41 ± 7,01	0,028
Карведілол	16,41 ± 12,26	11,46 ± 5,22	0,183
Бісопролол	4,53 ± 1,88	3,75 ± 1,44	0,228
Раміприл	2,72 ± 2,12	2,68 ± 1,68	0,965
Еналаприл	8,67 ± 7,08	6,67 ± 2,89	0,661
Периндоприл	6,67 ± 2,31	4,50 ± 2,33	0,202
Валсартан	200,00 ± 80,00	173,33 ± 78,66	0,615
Кандесартан	10,66 ± 4,61	16,00 ± 0,00	0,422
Аторвастатин	21,67 ± 6,96	19,50 ± 2,24	0,183
Розувастатин	15,88 ± 9,88	11,11 ± 4,17	0,181
Клопідогрел	75,00 ± 0,00	75,00 ± 0,00	1,00
АСК	76,85 ± 6,67	81,25 ± 11,31	0,136
Торасемід	9,29 ± 5,00	6,52 ± 2,35	0,014

В той же час, групи хворих на ХСН з різною ФВ вірогідно розрізнялись між собою лише за добовими дозами торасеміду ( $p = 0,014$ ) та спіронолактону ( $p = 0,028$ ). Хворі на ХСНзнФВЛШ потребували призначення більш високих доз цих диуретиків, через більш виражену затримку рідини в організмі, що підтверджено статистичним аналізом.

Вивчення питання впливу різних доз торасеміду на кумулятивні кінцеві точки дозволило встановити, що більші дози препарату асоціюються із збільшенням відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН (таблиця 6.4, рисунок 6.1). Слід підкреслити, що не препарат викликає підвищення несприятливих подій, а більші дози торасеміду призначаються хворим на ХСН з більш тяжким перебігом, з вираженою затримкою рідини. Тобто виявлена асоціація є підтвердженням зв'язку несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН із тяжким перебігом захворювання.

Таблиця 6.4 - Уніваріантна модель пропорційних ризиків Коксу впливу торасеміду на кумулятивні кінцеві точки

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					65,406
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					60,592
Хі-квадрат					4,814
Ступінь вільності					1
Рівень значущості					p = 0,0282
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Торасемід	0,1236	0,0529	0,0196	1,1316	1,0205 to 1,2548

Площа під кривою 0,694; стандартна похибка 0,0905; 95 % ДІ 0,574 - 0,797; z statistic 2,141; p= 0,0323. Чутливість 75,00 % , специфічність 56,67 %.



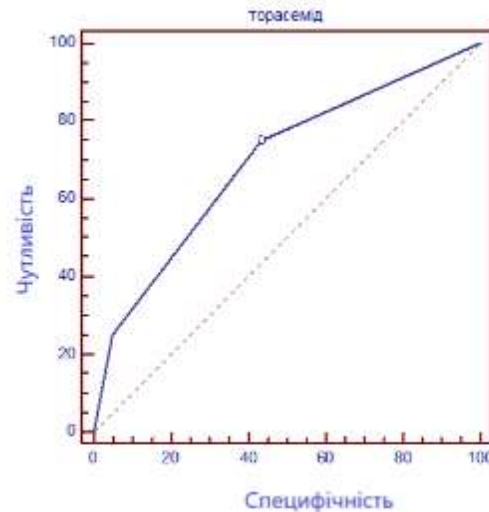


Рисунок 6.1 - Точка розподілу показника добої дози спіронолактону (ROC-аналіз) - 5 мг. Чутливість 75,00 % , специфічність 56,67 %.

Що стосується спіронолактону (таблиця 6.5, рисунок 6.2), то спостерігалась подібна тенденція, але вона не досягла рівня статистичної вірогідності ( $p = 0,8030$ ). Площа під кривою 0,694; стандартна похибка 0,0905; 95 % ДІ 0,574 - 0,797; z statistic 2,141;  $p=0,0323$ .

Таблиця 6.5 - Уніваріантна модель пропорційних ризиків Коксу впливу спіронолактону на кумулятивні кінцеві точки

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					19,310
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					19,248
Хі-квадрат					0,0622
Ступінь вільності					1
Рівень значущості					$P = 0,8030$
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Спіронолактон	0,0167	0,0659	0,8001	1,0168	0,8941 to 1,1565

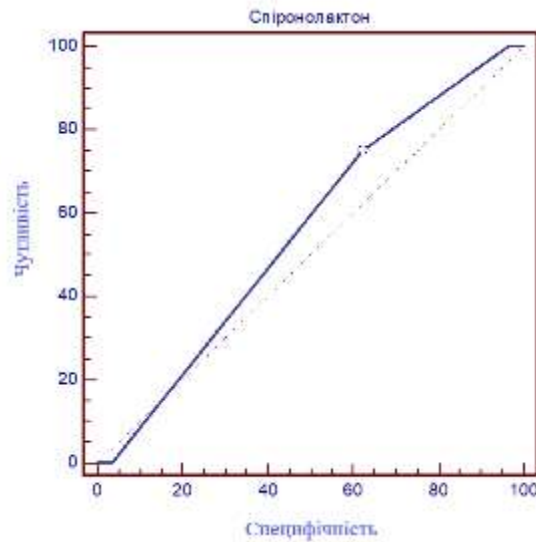


Рисунок 6.2 - Точка розподілу показника добої дози спіронолактону (ROC-аналіз) – 12,5 мг. Чутливість 75,00 % , специфічність 37,93 %.

При порівнянні впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) на кумулятивні кінцеві точки (рисунок 6.3) встановлено, що статистично вірогідна різниця застосування спіронолактону або еплеренону була відсутня (Log-Rank Test  $WW = 0,03843$  Sum = 12,726 Var = 3,0170 Test statistic = 0,0221269  $p = 0,98235$ ).

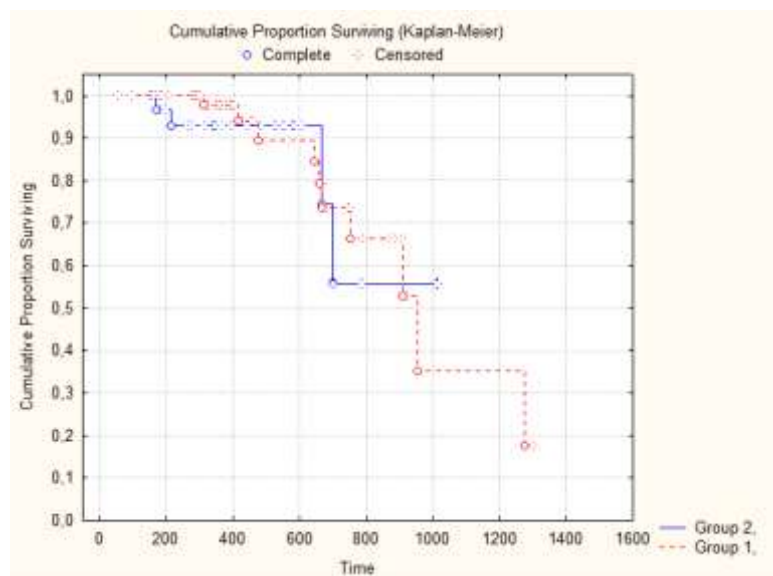


Рисунок 6.3 - Кумулятивні кінцеві точки у хворих на ХСН в залежності від застосування спіронолактону (група 2) або еплеренону (група 1).

Статистично вірогідна різниця відсутня, ( $p = 0,98235$ ).

Проте призначення еплеренону в дозах понад 12,5 мг на добу (таблиця 6.6, рисунок 6.4) на відміну від спіронолактону в дозі понад 12,5 мг асоціювалось з вірогідним збільшенням ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій на 7 % ( $p = 0,034$ ).

Таблиця 6.6 - Уніваріантна модель пропорційних ризиків Коксу впливу еплеренону на кумулятивні кінцеві точки

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					48,139
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					44,553
Хі-квадрат					3,586
Ступінь вільності					1
Рівень значущості					$P = 0,0583$
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Еплеренон	0,07012	0,0332	0,03469	1,0726	1,0054 to 1,1444

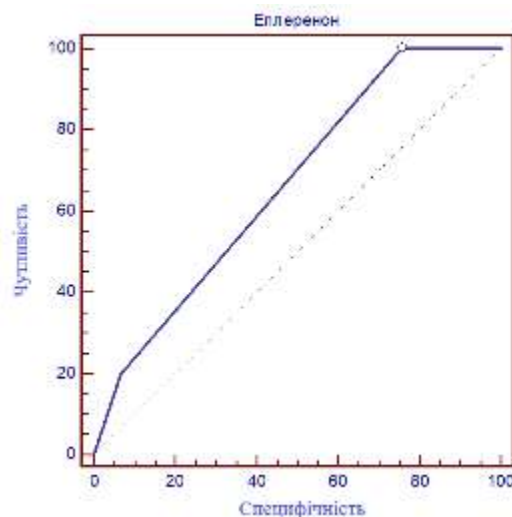


Рисунок 6.4 - Точка розподілу показника добової дози еплеренону (ROC-аналіз) - 12,5 мг . Чутливість 75,00 % , специфічність 37,93 %. Площа під кривою 0,694; стандартна похибка 0,0905; 95 % ДІ 0,574 - 0,797; z statistic 2,141;  $p=0,0323$ .

Що стосується впливу препаратів інших класів на кумулятивні кінцеві точки у хворих на ХСН звертає увагу залежність результатів від добової дози розувастатину (таблиця 6.7, рисунок 6.5). Застосування розувастатину в добовій дозі понад 10 мг асоціювалось із зростанням відносного ризику кардіо-васкулярних подій на 10 % ( $p = 0,034$ ).

Таблиця 6.7 - Уніваріантна модель пропорційних ризиків Коксу впливу розувастатину на кумулятивні кінцеві точки

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					13,457
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					8,348
Хі-квадрат					5,109
Ступінь вільності					1
Рівень значущості					$p = 0,0238$
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Розувастатин	0,0959	0,0454	0,0349	1,1007	1,0073 to 1,2028

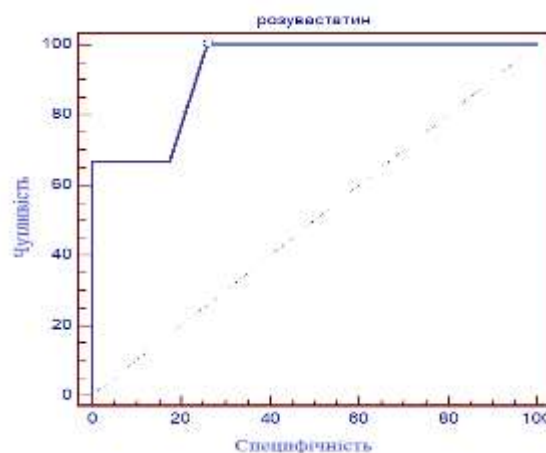


Рисунок 6.5 - Точка розподілу показника добової дози розувастатину (ROC-аналіз) - 10 мг. Чутливість 100,00% , специфічність 73,91%. Площа під кривою 0,928; стандартна похибка 0,107; 95 % ДІ 0,754 - 0,990; z statistic 4,001;  $p=0,0001$ .

Попри відсутність достовірної різниці впливу розувастатину та аторвастатину на кумулятивні кінцеві точки у хворих на ХСН, при застосуванні аторвастатину подібна асоціація не підтверджена. Різниця між впливом розувастатину та аторвастатину на кінцеві точки представлена на рисунку 6.6

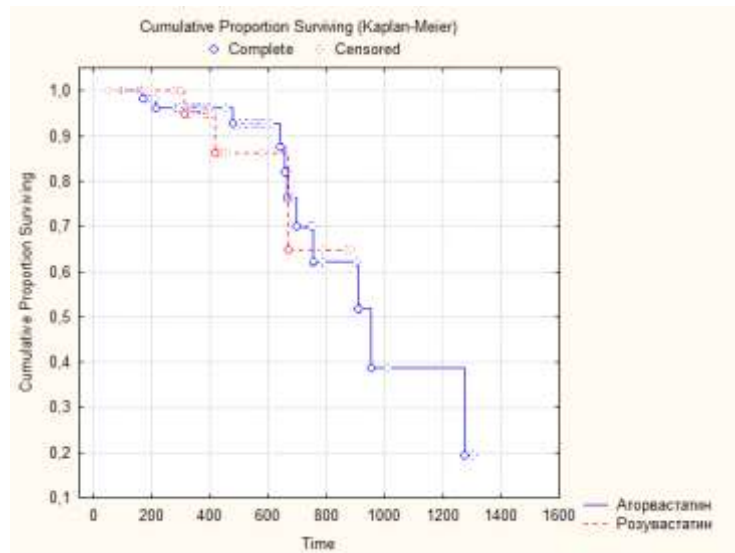


Рисунок 6.6 - Частоти кумулятивних кінцевих точок у хворих на ХСН які отримували аторвастатин та розувастатин, різниця статистично невірогідна. (Gehan's Wilcoxon Test  $WW = 16,000$  Sum = 19224, Var = 4214,1; Test statistic = 0,2387693 p = 0,81128; Cox-Mantel Test I = 1,992787 U = 0,3303959; Test statistic = 0,2340476 p = 0,81495; Log-Rank Test  $WW = -0,3304$  Sum = 12,627 Var = 2,7681; Test statistic = -0,198585 p = 0,84259).

Навпаки, ROC-аналіз дозволив з'ясувати протилежне спрямування вектору дії аторвастатину. Тенденція збільшення кінцевих точок спостерігалось при застосуванні аторвастатину в дозах менших ніж 10 мг на добу (рисунок 6.7).

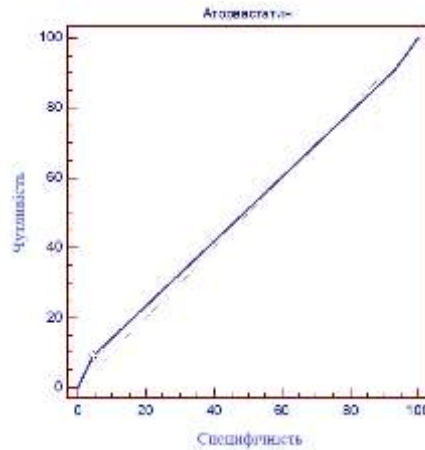


Рисунок 6.7 - Точка розподілу показника добової дози аторвастатину (ROC-аналіз) – 10 мг. Чутливість 9,09 %, специфічність 95,56 %. Площа під кривою 0,510; стандартна похибка 0,0975; 95 % ДІ 0,373 - 0,646; z statistic 0,104; p=0,9175.

Важливе питання залежності несприятливих подій від доз бета-блокаторів. Проведений аналіз не встановив будь-якої дозозалежності при використанні бісопрололу. В той же час, карведілол в добовій дозі понад 25 мг асоціювався із збільшенням відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій (таблиця 6.8, рисунок 6.8). Отриманий результат також можна пояснити призначенням більш високих доз карведілолу хворим на ХСН із важким перебігом захворювання.

Таблиця 6.8 - Уніваріантна модель пропорційних ризиків Коксу впливу карведілолу на кумулятивні кінцеві точки

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					51,417
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					46,442
Хі-квадрат					4,975
Ступінь вільності					1
Рівень значущості					p = 0,0257
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Карведілол	0,0491	0,0206	0,0170	1,0504	1,0090 to 1,0934

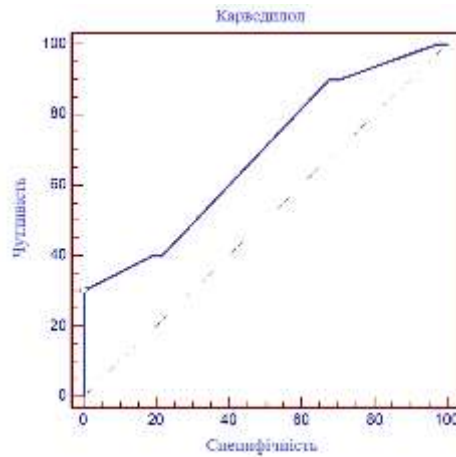


Рисунок 6.8 - Точка розподілу показника добової дози карведілолу (ROC-аналіз) - 25 мг. Чутливість 30,00% , специфічність 100,00%. Площа під кривою 0,684; стандартна похибка 0,102; 95 % ДІ 0,532 - 0,811; z statistic 1,803; p=0,0714.

Цікавим результатом дослідження стало встановлення тенденції зменшення відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій на 22 % ( $p = 0,491$ ) асоційовану з добовими дозами раміприлу менше 2,5 мг (таблиця 6.9, рисунок 6.9).

Таблиця 6.9 - Уніваріантна модель пропорційних ризиків Коксу впливу раміприлу на кумулятивні кінцеві точки

<b>Загальна модель</b>					
Нульова модель -2 логарифмічної правдоподібності					28,362
Повна модель -2 логарифмічної правдоподібності					27,761
Хі-квадрат					0,602
Ступінь вільності					1
Рівень значущості					p = 0,4380
<b>Коефіцієнти та стандартні похибки</b>					
Коваріанта	b	SE	P	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Раміприлу	-0,2498	0,3628	0,4911	0,7790	0,3840 to 1,5803

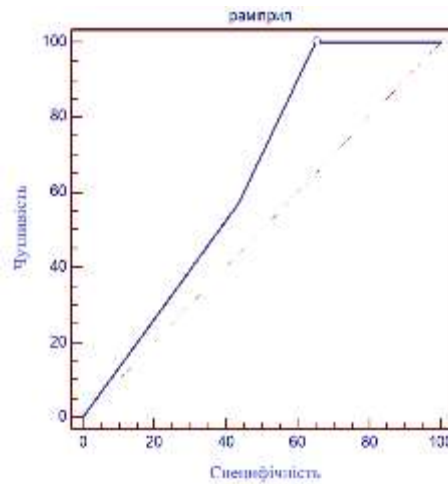


Рисунок 6.9 - Точка розподілу показника добової дози раміприлу (ROC-аналіз) – 2,5 мг. Чутливість 100,00 %, специфічність 34,78 %. Площа під кривою 0,643; стандартна похибка 0,114; 95 % ДІ 0,448 - 0,808; z statistic 1,251; p=0,2108.

Отже, позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу (за регресійним аналізом пропорційних ризиків Коксу) асоціюються з низькими добовими дозами раміприлу (<2,5 мг), еплеренону/спіронолактону (12,5 мг), торасеміду (<5 мг), розувастатину (<10 мг), але з дозами аторвастатину понад 10 мг.

Результати даного розділу опубліковано у наукових працях: [122-123]



## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Особливості ремоделювання у хворих на ХСН із зниженою ФВ лівого шлуночка.* При порівнянні структурно-геометричних показників серця у хворих на ХСНзнФВЛШ ішемічного генезу у порівнянні з хворими на ІХС без ознак ХСН визначено вірогідне переважання КСР, КДР, КДО, індексу КДО ЛШ, що свідчить про більш виражену дилатацію ЛШ у даної категорії хворих. Отримані зміни структурно-геометричних показників серця у хворих на ХСНзнФВЛШ ішемічного генезу зіставні з даними інших дослідників і пояснюються патогенезом захворювання [124 - 125].

За даними Bristow M.R. (2017) прогресування ХСНзнФВЛШ супроводжується формуванням ексцентричного ремоделювання, зниженням ФВ ЛШ та збільшенням КСР [126].

Відповідно до отриманих нами даних, хворі на ХСНзнФВЛШ мали на 17,7 % ( $p = 0,001$ ) більшу товщину як ЗСЛШд, так і МШПд, ніж хворі на ІХС без ознак ХСН. В той же час, вірогідної різниці відносної товщини стінки ЛШ не виявлено.

Збільшення діастолічного розміру ЛШ та товщини МШП і ЗСЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ ішемічного генезу обумовило зростання ІММЛШ на 66,6 % ( $p = 0,001$ ) за Penn Convention та на 62,1 % ( $p = 0,001$ ) за ASE, на відміну від хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності.

Тотожні нашим даним продемонстровані в дослідженні [124] у хворих на ХСН з помірною та легкою дисфункцією нирок.

Ґрунтуючись на даних багатьох мета-аналізів Лангом Р.М. (2015) було наголошено, що найважливішим патофізіологічним процесом у хворих на ХСН є кардіальне ремоделювання. Нормальна геометрія, концентричне ремоделювання, концентрична гіпертрофія та ексцентрична гіпертрофія – основні типи геометрії ЛШ [33].

Відповідно до висновків дослідження BIOSSTAT-CHF (2016) і даних Nauta, J. F. 86 % хворих на ХСНзнФВЛШ має ексцентричну гіпертрофію ЛШ [127].

В нашому дослідженні у хворих на ХСНзнФВЛШ продемонстровано переважання ексцентричної гіпертрофії (70 %) та концентричної гіпертрофії (24 %) над іншими типами геометрії ЛШ. Отримані результати узгоджуються з даними досліджень [124,125], які свідчать про те, що ремоделювання ЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ спрямовано в бік прогностично негативних типів геометрії ЛШ.

Наявність в нашому дослідженні у 70 % хворих на ХСНзнФВЛШ ексцентричної гіпертрофії асоціювалось зі змінами діастолічного наповнення ЛШ. Значні порушення ДДЛШ мали 53 % хворих на ХСНзнФВЛШ (25 % - «рестриктивне» і 28 % «псевдонормальне») внаслідок суттєвого зростання КДТ ЛШ. КДТЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ був вірогідно вищий, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності про що свідчить істотне збільшення в 2,3 рази ( $p = 0,001$ ) медіального показника  $E/e'$ , в 1,7 рази ( $p = 0,001$ ) латерального показника  $E/e'$  та в 1,8 рази ( $p = 0,001$ ) середнього показника  $E/e'$ .

На думку Heinzel F.R. гіпертрофія ЛШ з часом стає неадаптивною і сприяє розвитку діастолічної дисфункції ЛШ [128]. Також у хворих на ХСНзнФВЛШ тиск заклинювання в легеневій артерії був більшим на 32 % ( $p = 0,0001$ ), а індекс об'єму лівого передсердя на 35 % ( $p = 0,014$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ІХС без ознак ХСН. У хворих на ХСН також переважали в 1,5 рази ( $p = 0,002$ ) середній та в 1,6 рази ( $p=0,0001$ ) систолічний тиск в легеневій артерії аналогічні показники у хворих на ІХС без ознак ХСН.

При аналізі параметрів тканинного доплеру ми отримано переконливі докази ДД обох шлуночків у хворих на ХСНзнФВЛШ. Встановлено істотне зниження швидкості медіального фіброзного кільця  $e'$  на 43 % ( $p = 0,0001$ ),  $e'$  латерального фіброзного кільця на 26 % ( $p = 0,0001$ ),  $e'$  тристулкового клапану на 23 % ( $p = 0,0001$ ) у хворих на ХСНзнФВЛШ у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ІХС без ознак ХСН. Отримані нами дані співпадають з результатами [124] та [125].

Тканинна доплерографія вважається надійною ехокардіографічною методикою для кількісної оцінки глобальної та регіональної систолічної та діастолічної функції міокарда, відношення  $E/e'$  віддзеркалює КДТ ЛШ, який

на думку Kadappu K. K et al. є замінником ФВ ЛШ [95]. Параметри тканинної доплерографії виступають в якості валідних прогностичних маркерів скорочувальної та діастолічної дисфункції ЛШ при різних серцево-судинних захворюваннях [92]. Швидкість руху фіброзного кільця двостулкового клапану в систолу ( $S'$ ), що вимірюється на бічній стінці, корелює з ФВ ЛШ та піком  $dP / dT$  і чутливо змінюється при ішемії [129]. Показник  $S'$  достовірно корелює з MAPSE при фізичних навантаженнях і в стані спокою у осіб із ХСНзбФВЛШ [130].

У хворих на ХСНзбФВЛШ залучених до нашого дослідження швидкість руху медіального фіброзного кільця в систолу ( $S_{med}$ ) була на 44 %, латерального фіброзного кільця ( $S_{lat}$ ) на 34 % менша, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. Одночасно у хворих на ХСНзбФВЛШ спостерігалось зниження на 20 % систолічної швидкості руху фіброзного кільця тристулкового клапану ( $S_{tk}$ ), по відношенню до аналогічного показника у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. Точками відсічення показників у обстежених хворих виявилися показники систолічної швидкості руху медіального ( $S_{med} \leq 7$  см/с) та латерального ( $S_{lat} \leq 7$  см/с) фіброзного кільця мітрального клапану.

В дослідженні Fang et al. обстежено 101 безсимптомний пацієнт із серцево-судинною патологією та цукровим діабетом, які пройшли ехокардіографію з фізичним навантаженням, з метою скринінгу пацієнтів із дисфункцією або ішемією міокарда. Субклінічна систолічна дисфункція ЛШ із зниженим показником  $S'$  була діагностована у 24 % обстежених [131].

Нами отримано додаткові докази систолічної дисфункції ЛШ у хворих на серцеву недостатність при аналізі параметрів руху кільця двостулкового клапану в систолу під час тканинного та М-модального сканування.

Відомо, що гірший прогноз асоціюється зі зниженням MAPSE у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями [94]. За даними дослідження [94] середнє нормальне значення MAPSE, отримане для чотирьох кільцевих областей (перегородкової, передньої, латеральної та задньої), коливалось від 12 до 15 мм, а значення  $MAPSE < 8$  мм було пов'язане зі зниженням ФВ ЛШ ( $< 40\%$ ) зі специфічністю 82% та чутливістю 98%.

В нашому дослідженні у хворих на ХСНзнФВЛШ амплітуда руху медіального фіброзного кільця (MAPSE med) на 22 % ( $10,36 \pm 3,10$  мм проти  $13,35 \pm 2,81$  мм;  $p = 0,016$ ) менша, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. ROC-аналіз дозволив встановити критичні точки розподілу амплітуди систолічного руху медіального (MAPSE med  $\leq 11,7$  мм), та латерального (MAPSE lat  $\leq 11,1$  мм) фіброзного кільця двостулкового клапану у хворих на серцеву недостатність з помірно зниженою ФВ ЛШ в діапазоні 40 - 55 % (ХСНпрФВЛШ).

Willenheimer та співавт. продемонстрували, що зниження показника MAPSE було виявлено у 6,5 % (88/1350) досліджених пацієнтів з візуально нормальним рухом стінок ЛШ. У хворих із зниженим MAPSE або був інфаркт міокарда (60 %), або ішемічна хвороба серця без інфаркту (33 %), або неконтрольована гіпертензія (2 %), тоді як переконливі докази кардіо-васкулярних хвороб були відсутні лише у 4 % пацієнтів зі зниженим MAPSE. Це свідчить про те, що знижений MAPSE у разі нормального руху стінки ЛШ може служити ехокардіографічним критерієм дисфункції субендокардіальних шарів міокарда [94], що співпадає з нашими даними.

Але найбільш переконливі докази наявності систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСНзнФВЛШ нами отримано при аналізі індексу ТЕІ ЛШ, розрахованого тканинною доплерографією (ТД).

Індекс ТЕІ визнаний незалежним предиктором результату лікування ХСН. При цьому ТД є більш практичним методом, тому що він найменш чутливий до варіабельності серцевого ритму [132].

В дослідженні Sanchez Mejia et al. [133] продемонстровано, що індекс ТЕІ, розрахований в режимі ТД, відображає ступінь тяжкості СН у підлітків, і є більш точним, навіть ніж фракція викиду ЛШ. Оптимальні значення чутливості (100 %) і специфічності (60 %) оцінки ступеня тяжкості ХСН за допомогою індексу ТЕІ були отримані при величині показника  $> 0,51$  ум.од.

Bruch C. et al. [134] визначили за даними ТД діагностичну значимість індексу ТЕІ у хворих з вираженою мітральною недостатністю різного генезу. У хворих з вторинною мітральною регургітацією відзначалося достовірне зниження фракції викиду ЛШ ( $29 \pm 13$  %,  $p < 0,001$ , а індекс ТЕІ навпаки виявився максимальним, та склав  $0,87 \pm 0,3$  ум.од.,  $0,42 \pm 0,07$  ум.од. і  $0,38 \pm$

0,05 ум.од., відповідно ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контролем і хворими на первинну мітральну регургітацію. Крім того, у пацієнтів з вторинною мітральною регургітацією була виявлена значна кореляція цього показника з КСО ЛШ. Автори стверджують, що індекс ТЕІ понад 0,51 ум.од. з чутливістю 92 % і специфічністю 88 %, дозволяє з високим ступенем вірогідності розрізнити первинну та вторинну мітральну регургітацію [134].

Діагностична значимість індексу ТЕІ у виявленні діастолічної дисфункції доведена в роботі Ваукап М. et al. у пацієнтів з синдромом Іценко-Кушинга. Індекс ТЕІ латерального кільця, за даними тканинної доплерографії в осіб з даною патологією виявився значно вище, ніж в контролі і позитивно корелював з рівнем сироваткового кортизолу [135].

У хворих на ХСНзнФВЛШ індекс ТЕІ ЛШ був на 56 % більшим, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності ( $0,65 \pm 0,23$  проти  $0,42 \pm 0,09$ ;  $p = 0,0001$ ), що свідчить про суттєве зниження скорочувальної функції ЛШ у хворих на серцеву недостатність.

Одночасно із зниженням систолічної функції ЛШ ми отримали підтвердження систолічної дисфункції ПШ. У хворих на ХСНзнФВЛШ індекс ТЕІ ПШ також був більшим на 33 %, ніж у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності ( $0,57 \pm 0,18$  проти  $0,43 \pm 0,11$ ;  $p = 0,0001$ ).

За даними дослідження [136] зменшення індексу ТЕІ на тлі антигіпертензивної терапії визнано найбільш раннім маркером поліпшення діастолічної функції міокарда ЛШ та ПШ в режимах ТД.

В дослідженні Hilde J.M. et al. доведено успішне використання індексу ТЕІ для оцінки функції ПЖ у пацієнтів з ХОЗЛ без легеневої гіпертензії. Була встановлена кореляція індексу ТЕІ від базальної частини стінки ПШ з величиною систолічного тиску в легеневій артерії і товщиною стінки ПШ. Дане дослідження продемонструвало, що індекс ТЕІ є раннім індикатором правошлуночкової дисфункції і є маркером доклінічної стадії ХОЗЛ без ознак легеневої гіпертензії [137]. В роботах Bhat P.K. et al. [138], Потешкіной Н. Г. та співавт. [139] індекс ТЕІ використовувався для оцінки функції ПШ у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію.

В нашому дослідженні точками відсічення індексу TEI ЛШ стали значення  $> 0,56$  ум.од., ПШ  $> 0,51$  ум.од., що співпадає з даними інших дослідників.

Таким чином, спираючись не тільки на ФВ ЛШ, а й на додаткові показники систолічної функції ЛШ ( $S'$ , індекс TEI, MAPSE,  $dP/dt$  мітральної регургітації) можна більш достовірно проводити скринінг хворих на наявність ХСН із зниженою систолічною функцією ЛШ. За умов наявності двох та більше представлених критеріїв систолічної дисфункції ЛШ хворих на ХСН з ФВ ЛШ в межах 40-55% слід розглядати як пацієнтів ФВ ЛШ менше 40 %. Додатково ми отримали результати, щодо зіставності за всіма ехокардіографічними показниками хворих на серцеву недостатність із «дійсно» зниженою та «формально» збереженою ФВ ЛШ.

Отже, особливостями структурно-геометричної перебудови ЛШ у хворих на ХСНзФВЛШ ішемічного генезу слід вважати гіпертрофію внаслідок збільшення товщини стінок і розширення його порожнини (збільшення індексу КДО ЛШ на 44,6 % ( $p = 0,001$ ) та на 66,6 % ( $p = 0,001$ ) ІММЛШ, з переважанням ексцентричної (70 %) та концентричної гіпертрофії (24 %) над іншими типами геометрії ЛШ. Формування ДДЛШ (25 % - «рестриктивне» і 28 % «псевдонормальне») спричинено суттєвим зростанням КДТЛШ (збільшенням в 2,3 рази ( $p = 0,001$ ) показника  $E/e'$  медіального фіброзного кільця МК), з розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії (збільшення в 1,5 рази ( $p = 0,002$ ) середнього та в 1,6 рази ( $p = 0,0001$ ) СисТЛА).

*Особливості кардіального ремоделювання у хворих на серцеву недостатність із збереженою ФВ лівого шлуночка.* Питома вага хворих на ХСНзбФВЛШ займає більше половини випадків від загальної кількості осіб з ХСН. За даними дослідження PRESERVE [140], що включало 24331 пацієнта з клінічно вираженою систолічною або діастолічною дисфункцією ЛШ, ХСНзбФВЛШ виявляється у 59,9% хворих.

Незважаючи на відносне збереження ФВ ЛШ, пацієнти з ХСНзбФВЛШ все ж таки виявляють незначні відхилення систолічної функції [87]. Дослідження, в яких оцінювали незалежні від навантаження показники скоротливої функції ЛШ, довели зниження систолічної функції у пацієнтів з

ХСНзбФВЛШ порівняно з практично здоровими особами, а також безсимптомними гіпертензивними пацієнтами. Ця знахідка порушення систолічної функції була підтверджена в численних дослідженнях із використанням тканинної доплерографії та методів візуалізації деформації ЛШ. Відхилення найбільш помітно відзначались при поздовжньому скороченні та русі базальних відділів ЛШ в області мітрального кільця [141].

Отримані нами результати співпадають з даними дослідження [141]. У хворих на ХСНзбФВЛШ були достовірно меншими на 10 % амплітуда MAPSE med, на 18 % швидкість S med, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН, що свідчить про наявні порушення систолічної функції ЛШ.

За даними ехокардіографії [142] – у хворих зі збереженою ФВ ЛШ та ХНН фенотип ХСН був асоційований з прогресуючим зменшенням розтяжності і збільшенням жорсткості аорти, підвищенням кінцево-сistolічної і зниженням ранньої діастолічної швидкості наповнення ЛШ.

В дослідженні В.О. Табакович-Вацеби [143] продемонстровано збільшення розміру ЛП, діаметру аорти, КСР, КСО і КДР ЛШ у хворих похилого віку із проявами ХСНзбФВЛШ ішемічного генезу у порівнянні із практично здоровими особами. В нашому дослідженні у хворих на ХСНзбФВЛШ отримано вірогідно більший на 25 % діастолічний розмір лівого передсердя, на 11 % довгої вісі лівого передсердя та на 12 % індекс КДО, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН. В той же час, вірогідна різниця показників КДР, КДО, КСР, ФВ ЛШ у хворих на ХСзбФВЛШ у порівнянні з аналогічним показником у хворими на ІХС без ознак ХСН була відсутня.

За даними Фреймінгемського дослідження гіпертрофія ЛШ у безсимптомних осіб середнього та похилого віку виявилася незалежним довгостроковим предиктором виникнення ХСНзбФВЛШ [144].

За даними дослідження округу Олмстед у 244 хворих на ХСНзбФВЛШ, гіпертрофія шлуночків була виявлена у 42 % учасників. При розподілі типів геометрії ЛШ превалювала концентрична гіпертрофія та ремоделювання (53

%). Питома вага ексцентричної гіпертрофії склала 16 %, а нормальна геометрія ЛШ була майже в третині випадків ХСНзбФВЛШ (31 %) [145].

У хворих на ХСНзбФВЛШ в нашому дослідженні переважала питома вага осіб з ексцентричною гіпертрофією (56 % проти 23 %;  $p = 0,0002$ ), над аналогічним показником у хворих на коронарну хворобу без ознак серцевої недостатності. За кількістю осіб з нормальною геометрією група хворих на ХСНзбФВЛШ істотно поступалася групі хворих на ІХС без ознак ХСН (7 % проти 39 %;  $p = 0,0002$ ). Аналогічні нашим результати отримано в дослідженні [146]. Дослідники дійшли висновку, що концентричне ремоделювання ЛШ є загальним, але не універсальним явищем, і багато пацієнтів з ХСНзбФВЛШ демонструють нормальну геометрію ЛШ або навіть ексцентричне ремоделювання.

Найпомітніші загальні відхилення у пацієнтів з ХСНзбФВЛШ пов'язані з діастолічною дисфункцією. Проте, ХСНзбФВЛШ та діастолічний дисфункція не є синонімами. На думку дослідників [140] діастолічна дисфункція не часто зустрічається у хворих на ХСНзбФВЛШ. В стані спокою у третини пацієнтів з ХСНзбФВЛШ не реєструються ехографічні ознаки діастолічної дисфункції [141]. Проте в нашому дослідженні лише у 2 % хворих на ХСНзбФВЛШ були відсутні ехографічні критерії порушення діастолічного наповнення ЛШ.

В дослідженні округу Олмстед діастолічна дисфункція ЛШ, за даними ехокардіографії, була поширеним та незалежним предиктором ХСНзбФВЛШ в безсимптомній вибірці осіб середнього віку та літніх людей (24 % та 39 % мали діастолічну дисфункцію на початку і через 4 роки відповідно) [147]. Факторами ризику, які прискорювали у пацієнтів з ХСНзбФВЛШ розвиток і прогресування діастолічної дисфункції ЛШ і погіршували прогноз життя були артеріальна гіпертензія, ЦД, ожиріння, ХХН [148].

Суттєва різниця між групами хворих на ХСНзбФВЛШ та ІХС без ознак ХСН в нашому дослідженні була виявлена за показниками діастолічної функції ЛШ. Так, у хворих на ХСНзбФВЛШ були меншими на 26 % швидкості  $e'$



медіального фіброзного кільця, на 21 % швидкості  $e'$  латерального фіброзного кільця, на 9 % швидкості  $a'$  медіального фіброзного кільця, та більшими на 41 % відношення  $E/e'$  медіального фіброзного кільця, на 28 % відношення  $E/e'$  латерального фіброзного кільця мітрального клапану, на 36 % середнього показника  $E/e'$ , що свідчить про підвищення кінцевого діастолічного тиску к лівому шлуночку у хворих на ХСН. Отримані нами результати узгоджуються із даними останніх років [140, 141].

На ранніх стадіях більшість пацієнтів з ХСНзбФВЛШ не має підвищення тиску наповнення ЛШ у спокої [141]. За даними нашого дослідження 63 % хворих на ХСНзбФВЛШ мали нормальний тиск наповнення ЛШ, розрахований за ехографічним показником  $E/e'$  ( менший за 9 умовних одиниць). За даними літератури ці пацієнти зазвичай мають нормальний рівень натрійуретичного пептиду у плазмі, що змушує клініцистів помилково виключати діагноз ХСНзбФВЛШ [141]. Це пояснюється тим, що підвищена продукція натрійуретичних пептидів обумовлена збільшенням напруження стінки міокарда, а хворі на ХСНзбФВЛШ характеризуються гіпертрофією з невеликою порожниною ЛШ. Така структурна перебудова не сприяє у відповідності до закону Лапласа підвищенню кінцево-діастолічного стресу стінки [149]. Крім того, ожиріння, асоціюється з нижчим, ніж нормальний рівень BNP, і ці результати можуть пояснити зниження рівня BNP, що спостерігається у пацієнтів з ХСНзбФВЛШ [141]. В нашому дослідженні 44 % хворих на ХСН мали ожиріння, у яких інформативність BNP в верифікації серцевої недостатності очікувано нижча, ніж у пацієнтів з нормальною вагою тіла.

Приблизно від 70 до 80 % пацієнтів із ХСНзбФВЛШ мають легеневу гіпертензію [150]. Ми діагностували у 72 % обстежених хворих на ХСНзбФВЛШ легеневу гіпертензію. Розвиток легеневої гіпертензії асоціювався у наших хворих на ХСНзбФВЛШ із вірогідним зниженням на 8 % швидкості транспульмонального потоку та на 15 % градієнту тиску в легеневій артерії, у порівнянні з хворими на ІХС без ознак ХСН.

Оцінка градієнта тиску в легеневій артерії та швидкості транспульмонального потоку є важливим діагностичним тестом на захворювання серця лівих та правих його відділів [151]. Доведено, що дисфункція ПШ зустрічається у 20-35 % пацієнтів із ХСНзбФВЛШ. Результати нашого дослідження довели, що 23 % хворих на ХСНзбФВЛШ мали дисфункцію ПШ (за даними TEI > 0,51). Дисфункція ПШ частіше розвивається у пацієнтів з нижчим значенням ФВ ЛШ, та з більш важкою легеневою гіпертензією, а також у пацієнтів з ФП [153]. Наші власні спостереження продемонстрували лише існування тенденції до асоціації дисфункції ПШ із більш низькою ФВ ЛШ ( $61,8 \pm 14,7$  % проти  $65,5 \pm 8,29$  %;  $p = 0,313$ ), та вищими показниками систолічного тиску в легеневій артерії ( $63,1 \pm 27,9$  мм рт. ст. проти  $49,3 \pm 23,3$  мм рт. ст.;  $p = 0,341$ ), і тиску заклинювання легеневих капілярів ( $12,3 \pm 4,7$  мм рт. ст. проти  $10,8 \pm 3,7$  мм рт. ст.;  $p = 0,125$ ). За даними дослідження [152] наявність дисфункції ПШ є потужним маркером збільшення смертності, незалежно від тяжкості легеневої гіпертензії при ХСНзбФВ ЛШ.

Отже, особливостями структурно-геометричної та функціональної перебудови серця у хворих на ХСНзбФВЛШ слід вважати формування ексцентричної (56 %) та концентричної (18 %) гіпертрофії ЛШ, помірне збільшення індексу КДО ЛШ та лівого передсердя, формування у 98 % осіб діастолічної дисфункції, внаслідок зростання кінцевого діастолічного тиску в ЛШ, що супроводжується розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії. Незважаючи на збережену ФВ ЛШ хворі на серцеву недостатність відрізнялись достовірно меншими параметрами скоротливості ЛШ (MAPSE med і S med) та ФВ ПШ.

*Особливості ремоделювання у хворих на ХСН із фібриляцією передсердь.* ХСН первинно виникала у 41 % хворих з ФП, в 38 % випадків передувала ФП, а у решти 21 % хворих ФП і ХСН зареєстровані одночасно (дані Фремінгемського дослідження) [34].

У дослідженні Madan N. et al. (2019) доведено, що у пацієнтів із ХСНзбФВЛШ спостерігалось збільшення ЛП, зниження його скорочувальної функції та підвищена жорсткості порівняно з контрольною групою. У хворих на ХСНзнФВЛШ спостерігалось більш виражене ремоделювання передсердь та вища індуктивність ФП [41].

В нашому дослідженні хворі на ФП із ознаками серцевої недостатності та без них не розрізнялись за діаметром ЛП ( $p = 0,322$ ), КДР ЛШ ( $p = 0,358$ ), КДО ЛШ ( $p = 0,334$ ), іКДО ( $p = 0,388$ ). Було отримано більш виражене пригнічення ФВ ЛШ ( $p = 0,006$ ) у хворих на ІХС із ФП з ознаками серцевої недостатності.

Результати Фреймінгемського дослідження показали, що незалежними факторами ризику виникнення ФП є збільшення товщини стінки ЛШ, зменшення скоротливої функції ЛШ та збільшення діаметру ЛП [153]. Натомість, в трайлі [35], яке вивчало групу хворих з ФП було встановлено, що індекс об'єму ЛП незалежно від віку, ФВЛШ та маси міокарду ЛШ, став потужним предиктором розвитку серцевої недостатності.

В дослідженні Reddy et al. (2020) ХСНзбФВЛШ з різними типами ФП та без порушення ритму, не було ніяких відмінностей у жорсткості або масі міокарда. На противагу цьому, скорочувальна функція шлуночків поступово знижувалась із з трансформацією одного типу ФП в інший, на що вказувал менша ФВ та зниження глобального стрейну ЛШ, дилатація ПШ, зниження TAPSE та швидкості руху фіброзного кільця тристулкового клапану в систолу ( $S'tk$ ) [42]. Доведено, що постійна форма ФП асоціюється із зниженням резерву серцевого викиду, резервуарної функції та збільшенням жорсткості ЛП, більш значною глобальною дисфункцією та вищим тиском наповнення ЛШ [42].

Власні результати вказують на суттєво більший СисТЛА ( $p = 0,028$ ) та ТЗЛК ( $p = 0,005$ ) у хворих з ФП з ознаками серцевої недостатності, ніж у хворих з ФП без ознак СН, що є підтвердженням більш вираженої легеневої гіпертензії та підвищення тиску в ЛП при поєднанні ФП з ХСН. Групи суттєво розрізнялись за параметрами скорочувальної функції ЛШ. Хворі із ФП та СН мали більше зниження ФВ ЛШ ( $55,58 \pm 14,65$  % проти  $65,44 \pm 10,87$  %;  $p = 0,006$ ), швидкості руху медіального фіброзного кільця двостулкового клапану в систолу S ( $6,92 \pm 2,41$  см/с проти  $8,40 \pm 2,03$  см/с;  $p = 0,015$ ).

Також нами отримано більші показники медіального E/e' мед ( $9,87 \pm 5,24$  проти  $6,15 \pm 1,39$ ;  $p = 0,001$ ) та середнього E/e' ( $8,38 \pm 4,21$  проти  $6,06 \pm 1,97$ ;  $p = 0,005$ ) та менший індекс e' мед ( $9,96 \pm 3,79$  см/с проти  $12,81 \pm 3,60$  см/с;  $p = 0,004$ ) у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН.

За даними Reddy et al. у пацієнтів із ХСНзбФВЛШ в залежності від типу прогресування ФП скорочувальна функція шлуночків, та ефективність ЛП прогресивно погіршувались [42].

Верхньою межею індексу ТЕІ для ПШ за тканинною доплерографією Cuglan B. та співавторами (2020) вважають 0,55 ум.од. У хворих на ФП індекс ТЕІ ПШ був суттєво збільшений до 0,6 ум.од., що віддзеркалює глобальну дисфункцію цього шлуночка [153].

В аналогічному дослідженні, проведеному Eidem B.W. et al. (2004) функція ПШ залишалась нормальною навіть у пацієнтів з його об'ємним перевантаженням, проте індекс ТЕІ все рівно збільшувався внаслідок подовження IVRT. Тобто, дослідниками було доведено, що добклінічну дисфункцію ПШ легко виявити за допомогою індексу ТЕІ, оскільки він асоціюється із дисфункцією міокарда [153].

Отримані нами дані цілком узгоджуються із літературними даними, що у хворих на ФП з ознаками ХСН реєструються вірогідно більші індекс ТЕІ правого шлуночка ( $p = 0,011$ ), та менший TAPSE ( $p = 0,067$ ), що свідчить про більш виражені порушення скорочувальної функції ПШ при поєднанні ХСН із ФП.

У дослідженні Li C. із співавторами (2010) обстежено близько півсотні пацієнтів з ФП неклапанного генезу. Авторами продемонстровано, що медіальний E/e' склав  $10 \pm 3,6$ , а латеральний E/e' -  $8,1 \pm 2,8$  у групі контролю проти E/e' медіального  $14,1 \pm 3,8$ , та E/e' латеральний -  $12 \pm 2,6$  у хворих на серцеву недостатність з підвищеним КДТ у ЛШ, та значним співвідношенням між E/e' та тиском наповнення ЛШ [154].

Kusunose K. et al. [155] у своєму дослідженні продемонстрував, що  $E/e' \geq 11,0$  ум.од., отриманий методом тканинної доплерографії у пацієнтів із ФП та ХСНзбФВЛШ, прогнозує ризик виникнення діастолічної дисфункції з підвищеним КДТ з чутливістю 90 %.

Власні результати вказують на більш значне підвищення КДТ ЛШ, за показником  $E/e'$  мед ( $9,87 \pm 5,24$  проти  $6,15 \pm 1,39$ ;  $p=0,001$ ) та  $E/e'$  середнього ( $8,38 \pm 4,21$  проти  $6,06 \pm 1,97$ ;  $p = 0,005$ ). Більш суттєва ДДЛШ у хворих на ІХС із ФП з ознаками ХСН асоціюється із вірогідно меншими показниками  $e'$  мед ( $9,96 \pm 3,79$  см/с проти  $12,81 \pm 3,60$  см/с;  $p = 0,004$ ), ніж у хворих на ІХС із ФП без ознак ХСН.

*Вплив ниркової дисфункції на перебіг ХСН.* Хронічну ниркову недостатність вважали наявною в разі зниження показника ШКФ менше за 60 мл /хв / $1,73\text{м}^2$ . За даними реєстра ADHERE 30 % хворих з ХСН мали концентрацію креатиніну плазми крові більше 2 мг/дл (0,176 ммоль/л) [156]. В нашому дослідженні у жодного хворого на ХСН не спостерігалось підвищення рівня креатиніну понад 0,176 ммоль/л. В залежності від застосованих формул розрахунку ШКФ нами отримано наступні показники частоти НД у хворих на ХСН: 67,8 % за СКД-ЕРІ, 63,2 % MDRD та 49,4 % за Cockcroft-Gault.

Аналіз частоти НД в залежності від фенотипу ХСН дозволив нам встановити, що у хворих із зниженою ( $< 45$  %) ФВ ЛШ частіше зустрічається ШКФ менше 60 мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ , проте лише при розрахунку ШКФ за формулою СКД-ЕРІ ця різниця досягла межі статистичної вірогідності (72 % при ХСНзНФВ проти 60 % при ХСНзбФВ;  $p = 0,0002$ ). Використання формул MDRD та Cockcroft-Gault для розрахунку ШКФ підтвердило загальну тенденцію переважання частоти випадків НД у хворих на ХСНзНФВ ЛШ: (66,7 % при ХСНзНФВ проти 56,7 % при ХСНзбФВ;  $p = 0,359$ ) та (52,7 % при ХСНзНФВ проти 43,3 % при ХСНзбФВ;  $p = 0,377$ ), відповідно.

В дослідженні Mavrakanas, T.A., (2018) при обстеженні 8183 хворих на ХСНзбФВЛШ, 21 % ( $n=1733$ ) хворих мали ШКФ (за СКД-ЕРІ) понад 90 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ , 41 % ( $n=3369$ ) в межах 60–89 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ , та 38 % ( $n=3081$ )  $< 60$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$  [157].

Найбільш значною була база даних ADHERE хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність. На момент включення 118,465 хворих, 9 % мали ШКФ понад 90 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ , 27,4 % - в межах 60–89 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ,

43,5 % - в межах 30-59 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, 13,1 % - з вираженою нирковою недостатністю (ШКФ 15-29 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>), та 7 % з термінальною нирковою недостатністю (ШКФ <15 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>). Однак, тільки у 33,4 % чоловіків та 27,3 % жінок попередньо було діагностовано ниркову недостатність [156].

За даними Лашкула Д.А. (2017) розповсюдженість помірної і легкої НД у хворих на ХСНзнФВЛШ склала 26,4 % і 65,0 % відповідно, а у хворих на ХСНзбФВЛШ - 16,9 % і 61,3 %, відповідно [124]. Отримані нами результати узгоджуються із літературними даними останніх років.

Дані отримані Park C. S. та співавторами (2017) свідчать про те, що у хворих на ХСН поширеність НД не відрізнялася між пацієнтами з ХСНзбФВЛШ та ХСНзнФВЛШ (49 % проти 52 %,  $p = 0,210$ ) [158]. Проте, розрахунок ШКФ дослідники проводили за формулою MDRD. Ми також не отримали статистично вірогідної різниці поширеності НД у хворих на ХСН із зниженою та збереженою ФВЛШ за величинами ШКФ, що була розрахована за формулами MDRD та Cockcroft-Gault. Але, аналіз частоти НД у хворих на ХСН за ШКФ, що розрахована за формулою СКД-ЕРІ, довів вірогідне переважання питомої ваги пацієнтів з нирковою дисфункцією серед хворих на ХСНзнФВЛШ (72 % при ХСНзнФВ проти 60 % при ХСНзбФВ;  $p=0,0002$ ).

В дослідженні Ханюкова О.О. та співавторів (2020) показано, що у хворих на ХСН при збільшенні шкали по ШОКС та ФК зменшується ШКФ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ) та зростає стадія ХНН ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ). При кореляційному аналізі ШКФ і ФВ ЛШ авторами отримано прямий зв'язок між наведеними показниками ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ) [159].

В нашому дослідженні ШКФ, що була розрахована за формулами СКД-ЕРІ, MDRD та Cockcroft-Gault, не залежала від ФВЛШ у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу, проте встановлено кореляційний зв'язок між ФВЛШ та рівнем креатиніну.

В дослідженні Park C. S. Та співавтори (2017) також не отримали зв'язку між ФВ та ШКФ ( $r = 0,017$ ,  $p = 0,458$ ), хоча була зворотна кореляція між ШКФ

та log NT-proBNP ( $r = -0,298$ ,  $p < 0,001$ ), а також між ФВ та log NT-proBNP ( $r = -0,238$ ,  $p < 0,001$ ) [158].

В той же час, Загородньою Л.І. (2015) доведено асоціацію зниження ШКФ та систолічної дисфункції ЛШ, про що свідчив прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ) між ШКФ та ФВ ЛШ у хворих на ХСН з ФВ ЛШ  $41,3 \pm 0,9$  %, середнього віку  $51,3 \pm 1,1$  років. Середня концентрація креатиніну у хворих на ХСН становила  $85,2 \pm 0,4$  мкмоль/л, що відповідало ШКФ  $67,1 \pm 2,2$  мл/хв [160].

В дослідженні [161] хвор на ХСНзФВ з помірною порівняно з легкою НД і збереженою функцією нирок мали більший ІММЛШ (на 6,4 %;  $p < 0,05$  і на 15,1 %;  $p < 0,05$ ), за рахунок збільшення кінцево-діастолічного об'єму (на 8,7 %;  $p < 0,05$  і на 5,8 %;  $p > 0,05$ ). Гіпертрофію міокарда зареєстровано у 100 % хворих. Перевищувала питома вага псевдонормального (30,8 % і 32,5 %) та рестриктивного типів (13,2 % і 29,7 %, відповідно  $p < 0,05$ ) кровоточу на МК. Зміни структури та функції ЛШ відбувалися при легкій і помірній нирковій дисфункції за рахунок ексцентричної (71,4 % і 78,4 %) та концентричної гіпертрофії (27,5 % і 21,6 %), відповідно [161].

Показано, що у хворих на ХСНзФВЛШ з легкою та помірною НД структурна перебудова серця представлена ексцентричною гіпертрофією з формуванням псевдонормального і рестриктивного типів діастолічної дисфункції серця, а у хворих ХСНзбФВЛШ переважає концентрична гіпертрофія з розвитком псевдонормального типу діастолічної дисфункції та типу порушення релаксації [124].

Відповідно до результатів нашого дослідження у хворих на ХСН ішемічного генезу частіше зустрічалася діастолічна дисфункція за типом порушення релаксації (54,8 %), практично еквівалентні частки псевдонормального (26,4 %) та рестриктивного типів (18,4 %) наповнення лівого шлуночка, а у 1,2 % хворих на ХСН діастолічна дисфункція була відсутня. Найвищий рівень креатиніну спостерігався при рестриктивному наповненні ЛШ, що на 14 % ( $p = 0,03$ ) перевищувало рівень креатиніну у

хворих на ХСН із порушенням релаксації. Отже, одним із чинників розвитку ниркової дисфункції у хворих на ХСН може розглядатись підвищення кінцевого діастолічного тиску, з яким асоціюється рестриктивне наповнення ЛШ.

Маркери пошкодження тубуло-інтерстицію в сечі, такі як молекула пошкодження нирок 1 (KIM-1), нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL) і NAG є новими сечовими біомаркерами, які спочатку були визначені і оцінені у пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН).

Дослідження Bio-SHiFT продемонструвало роль маркерів NAG та KIM-1, як маркерів для визначення ступеня пошкодження каналців нирок. Також було з'ясовано, що NAG є маркером каналцевої дисфункції, який демонструє ранній початковий підйом, тоді як KIM-1 може служити кількісним маркером ураження тубуло-інтерстицію, що доводить його більшу прогностичну значимість при ХСН [48].

Особи з ХХН мають суттєво підвищений ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань та ХСН, які значною мірою відповідають за зменшення тривалості життя даних пацієнтів [162].

У дослідженні GISSI-HF доведено, що визначення KIM-1 та NAG в сечі може бути використано як діагностичний тест для раннього виявлення у хворих з ХСН з легкої дисфункцією нирок тубуло-інтерстиціального пошкодження, яке в цій категорії пацієнтів має несприятливе прогностичне значення. Пацієнти з НД та високим рівнем NAG мали вдвічі більші шанси померти впродовж 1,2 роки в порівнянні з пацієнтами з низьким NAG та нормальною функцією нирок [66].

Також на думку В. Векер (2018) підвищення KIM-1 та NAG відбувається протягом перших годин після пошкодження нирок; також серед потенційних переваг цих біомаркерів є їх очевидна специфічність для ішемічного ураження нирок. В дослідженні акцентують увагу на тому, що рівні KIM-1 та NAG у сечі значно підвищувались при гострому ураженні нирок [163].



За даними Yang C.H. підвищення рівню КІМ-1 у сечі ефективно прогнозувало гостре ураження нирок та субклінічну дисфункцію нирок у понад 100 пацієнтів з гострою декомпенсованою СН [164].

В дослідженні [47] у 90 пацієнтів із серцевою недостатністю, рівні КІМ-1 та N-ацетил-b-D-глюкозамінідаза (NAG) у сечі, як маркерів пошкодження тубуло-інтерстицію, були пов'язані із збільшенням кількості госпіталізацій, пов'язаних із серцевою недостатністю, або смертю у даних хворих.

Також у дослідженні С. Jungbauer (2016) КІМ-1 у сечі аналізували як при хронічній, так і в умовах гострої СН щодо діагностичних та прогностичних можливостей серцевих подій. КІМ-1 також зарекомендував себе як незалежний предиктор для комбінованої кінцевої точки прогресування ХХН та смертності від усіх причин. Цей маркер ураження тубуло-інтерстицію, передуює переходу від діагностичного маркера гострого ураження нирок до маркера кардіо-ренального синдрому другого типу [165].

Дослідження Health ABC продемонструвало, що підвищення КІМ-1 у сечі пов'язаний з ризиком СН, підвищений ризик смертності у людей похилого віку, середня медіана спостереження склала 12,4 років [166].

У дослідженні CRIC, великі, добре рандомізовані когорти пацієнтів з ХХН, було виявлено, що показник КІМ-1 у сеча був незалежно пов'язаний з подіями СН, атеросклеротичними ССЗ та всіма причинами смерті [62].

Однак, у дослідженні ASCEND-HF циркуляція КІМ-1 на початковому рівні та під час госпіталізації не була пов'язана з несприятливими клінічними наслідками при гострій декомпенсованій СН після коригування стандартних показників функції нирок [167].

Окрім досить важливої ролі біомаркера при гострому пошкодженні нирок, припускають, що рівні КІМ-1 у сечі також можуть вважатись дійсним біомаркером пошкодження каналців як при гострій, так і при хронічній СН, при якій ниркова дисфункція є загальним явищем [168].

У зв'язку з цим, було доведено, що рівень КІМ-1 у сечі підвищений у пацієнтів із СН і часто корелює з тяжкістю захворювання. Отже, рівень КІМ-

1 у сечі може використовуватися для прогнозування кардіо-ренального синдрому і може надалі бути пов'язаним з довгостроковими клінічними результатами у пацієнтів із ХСН [169].

КІМ-1 в сечі є визнаним маркером гострого ураження тубуло-інтерстицію нирок, проте він не довів своєї діагностичної потужності у хворих на ішемічну серцеву недостатність.

В нашому дослідженні також не було встановлено вірогідних змін структури серця у хворих на ішемічну серцеву недостатність, в залежності від вмісту КІМ-1 в сечі. Більшість хворих в когортах з нормальним і підвищеним вмістом КІМ-1 в сечі мали ексцентричну гіпертрофію ЛШ (67 % проти 65 %, ( $p=0,8821$ )).

Також групи хворих на серцеву недостатність із нормальною та підвищеною концентрацією КІМ-1 в сечі не мали статистично вірогідної різниці показників діастолічної функції ЛШ ( $E/e'$  мед  $11,61 \pm 6,30$  ум.од. проти  $14,20 \pm 6,85$  ум.од., ( $p = 0,778$ );  $E/e'$  лат  $7,64 \pm 3,43$  ум.од. проти  $8,27 \pm 4,95$  ум.од., ( $p = 0,865$ );  $E/e'$  середній  $8,99 \pm 2,56$  ум.од. проти  $10,07 \pm 6,52$  ум.од. ( $p = 0,786$ );  $e'$  медіальний  $6,12 \pm 1,90$  см/с проти  $6,50 \pm 2,84$  см/с, ( $p = 0,485$ );  $e'$  латеральний  $8,81 \pm 2,56$  см/с проти  $9,26 \pm 3,52$  см/с ( $p = 0,818$ )). Більшість хворих на серцеву недостатність незалежно від рівня КІМ-1 в сечі мала ДДЛШ у вигляді порушення релаксації.

Подібний результат продемонстровано в дослідженні Колегової І.І. - достовірних відмінностей між групами з ХСН і ХХН в порівнянні з групою пацієнтів без ренальної дисфункції за показником КІМ-1, що відображає каналцеві порушення, не було знайдено ( $p = 0,078$ ) [170].

В дослідженні [165] було продемонстровано, що рівень КІМ-1 пов'язаний зі зниженням систолічної функції ЛШ. В нашому дослідженні показники систолічної функції ЛШ (ФВ ЛШ  $51,85 \pm 19,65$  % проти  $55,33 \pm 14,92$  %, ( $p = 0,719$ );  $dP/dt$   $934,62 \pm 591,79$  мм рт. ст. проти  $764,13 \pm 234,89$  мм рт.ст., ( $p = 0,747$ );  $S$   $8,00 \pm 2,93$  см/с проти  $6,50 \pm 2,72$  см/с, ( $p = 0,248$ );  $S$  лат  $9,33 \pm 1,53$  см/с проти  $6,00 \pm 1,41$  см/с, ( $p = 0,083$ ); TEI LV  $0,51 \pm 0,17$  ум.од. проти  $0,56 \pm$

0,28 ум.од., ( $p = 0,955$ ); у хворих на ішемічну серцеву недостатність з ураженням тубуло-інтерстицію (за даними КІМ-1 в сечі) істотно не розрізнялись з аналогічними параметрами у хворих на ішемічну серцеву недостатність без ураження тубуло-інтерстицію.

Отримані нами дані також співпали з даними у дослідженні [52], результати якого не підтвердили перевагу КІМ-1 у прогнозуванні кардіоренального синдрому при декомпенсованій ХСН. Також, Verbrugge et al. не зміг довести роль маркеру КІМ-1 у сечі у прогнозуванні стійкого порушення функції нирок або смертності від усіх причин у пацієнтів з гострою декомпенсованою СН [171]. Жодної прогностичної користі для КІМ-1 не доведено у дослідженні хворих на ХСН [172].

В дослідженні Funabashi S. (2020) з'ясовано, що рівень NAG у сечі при госпіталізації може виявити пацієнтів з високим ризиком подальших несприятливих подій. Ці дані висвітлюють діагностичну роль NAG у сечі у визначенні довгострокового прогнозу хворих на гостру СН [64].

Дослідження GALLANT продемонструвало, що рівень NAG у сечі суттєво пов'язаний з прогнозом при ХСН, тоді як NGAL демонструє прогностичне значення поряд із натрійуретичними пептидами при гострій СН [173].

Попередні дослідження вмісту NAG сечі зосереджувались на діагностичних та прогностичних можливостях цього маркеру у пацієнтів з гострим ураженням нирок. NAG сечі як прогностичний маркер у осіб з хронічними захворюваннями також вивчали у пацієнтів із ХСН та діабетом. У двох клінічних дослідженнях пацієнтів з ХСН та нормальною функцією нирок, NAG сечі був пов'язаний з дисфункцією ЛШ та прогнозував смертність від усіх причин та повторну госпіталізацію при застійній СН [174].

За даними Jungbauer C. G. (2016) підвищена екскреція NAG була пов'язана з прогресуванням ХХН у пацієнтів із ХСН. Маркер ураження тубуло-інтерстицію NAG у сечі був суттєво підвищений у пацієнтів із симптомами серцевої недостатності за NYHA вище 2 ФК (проти контрольної

групи  $p = 0,001$ , проти  $NYHA \leq 2$  ФК,  $p = 0,05$ ). У пацієнтів із суттєво порушеною функцією ЛШ (ФВ < 40 %) концентрація NAG була вищою порівняно з пацієнтами з легкою дисфункцією лівого шлуночка [165].

В дослідженні [61] автори прийшли до висновку, що у пацієнтів із ХСН, рівні NAG значно вищі порівняно зі здоровими особами. Крім того, у пацієнтів з більш значущою дисфункцією ЛШ (ФВ < 40 %) рівень NAG вищий порівняно з хворими на ХСНзбФВЛШ. Хоча підвищення рівня NAG є більш вираженим у пацієнтів із СН та супутньою НД, що визначається як зниження ШКФ < 60 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>, цей маркер був також підвищений у пацієнтів із СН без ниркової дисфункції.

В дослідженні Allgaier R. (2020) показано наявність прямого кореляційного зв'язку NAG з вмістом NT-proBNP, та функціональним класом ХСН. Маркер NAG також виявився незалежним предиктором шлуночкових аритмій, в тому числі при серцевій недостатності [175].

Ми в дослідженні не отримали підтвердження зв'язку NAG в сечі з показниками кардіального ремоделювання, і хоча він є визнаним маркером гострого тубуло-інтерстиціального ураження, проте він не підтвердив прогностичної потужності у хворих на ішемічну серцеву недостатність щодо впливу на геометрію, гіпертрофію або функції ЛШ. В нашому дослідженні не було отримано вірогідних структурно-геометричних відхилень у хворих на ішемічну серцеву недостатність, асоційованих з підвищенням вмісту NAG в сечі. У більшості пацієнтів обох груп діагностовано ексцентричну гіпертрофію ЛШ. Групи хворих на ХСН із підвищеним та нормальним рівнем NAG в сечі суттєво не розрізнялись за параметрами діастолічної функції, а більшість хворих мала діастолічну дисфункцію першого типу, з несуттєвим переважанням питомої ваги «псевдонормального» діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХСН із підвищеним рівнем NAG в сечі.

В дослідженні Lobato G.R. (2017) не змогли довести зв'язок між вмістом NAG в сечі та прогресуванням ХХН або розвитком несприятливих ниркових подій. На думку авторів, NAG працює не так добре, як KIM-1 або NGAL, як

маркер прогресуючого хронічного ураження нирок, але демонструє себе як показник гострого пошкодження нирок після кардіохірургічного втручання [176].

В нашому дослідженні показники систолічної функції ЛШ у хворих на ішемічну серцеву недостатність з ураженням та без ознак ураження тубуло-інтерстицію (за даними NAG в сечі) істотно не відрізнялись.

Отже, в ході дослідження не виявлено суттєвих змін структури та функції серця у хворих на ішемічну серцеву недостатність, асоційованих із змінами концентрації NAG в сечі. Також маркери KIM-1 та NAG в сечі не довели своїх зв'язків з кардіальним ремоделінгом у хворих на ішемічну серцеву недостатність.

У фізіологічних умовах NGAL виявляється на дуже низькому рівні в тканинах деяких органів людини: нирках, серці, шлунку, легенях та товстій кишці. Останні дослідження показали підвищення рівня NGAL у сироватці крові у пацієнтів з гострою та хронічною СН. Poniatowski et al. (2009) визнали NGAL у сироватці та сечі чутливим раннім маркером порушення функції нирок у пацієнтів із хронічною СН [177].

Нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін один з ранніх маркерів, що синтезується в нирках після їх гострої ішемічної або нефротоксичної травми. В дослідженні GALLANT доведено, що плазмовий рівень NGAL на момент виписки з лікарні хворих на гостру СН слід вважати потужним предиктором результату 30-денного лікування. NGAL виявився не тільки предиктором ризику пошкодження нирок, але й загальним маркером підвищеного ризику серцево-судинних подій у хворих на гостру СН [173].

Результати дослідження Damman et al. (2013) переконливо свідчать, про те, що структурні пошкодження каналців, асоційовані з підвищенням вмісту NGAL, дуже поширені у пацієнтів з хронічною СН [47].

NGAL є раннім маркером кардіо-ренального синдрому у хворих на ХСН. Alvelos M. та співавтори (2011) встановили граничне значення сироваткового

NGAL понад 170 нг/мл, (AUC=0.93,  $p < 0,001$ ), що асоціюється з погіршенням ренальної функції у хворих на ХСН [178].

У хворих старшої вікової популяції (середній вік 80 років) з гострою декомпенсованою СН сироватковий NGAL залишався чутливим маркером погіршення ренальної функції, хоча і менш потужним [179]. На думку Mortara A. та співавторів (2013) послідовне вимірювання сироваткового рівня NGAL у хворих на гостру декомпенсовану СН посилює його здатність прогнозувати гостре ураження нирок [180].

Власні результати щодо критичного значення NGAL (168 нг/мл) у хворих на ХСН ішемічного генезу дуже наближені до граничного показника, отриманого в дослідженні Alvelos M. та співавторів (2011), що безумовно є додатковим підтвердженням прогностичних можливостей NGAL в якості раннього маркера кардіо-ренального синдрому.

Що стосується зв'язку вмісту сироваткового NGAL та систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН, то слід зауважити на існування протилежних наукових точок зору з цього приводу. Так, K. Damman (2014) в своєму дослідженні показав, що NGAL в сироватці крові не суттєво корелює з фракцією викиду (ФВ ЛШ) або функціональним класом Нью-Йоркської асоціації серця, а також з іншими біомаркерами, такими як KIM-1 та NAG [165]. В той же час, Shrestha K. та співавтори (2012) [181] спостерігали у пацієнтів з гострою декомпенсованою СН суттєвий кореляційний зв'язок сироваткового рівня NGAL з креатиніном крові ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,0001$ ) та ШКФ ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,0001$ ), тоді як NGAL у сечі мав незначний зв'язок з показниками функції нирок.

У дослідженні Siasos G. та співавторів (2014) було продемонстровано достовірно вищий рівень NGAL у хворих на ХСН ( $p = 0,007$ ) у порівнянні з практично здоровими особами. Також була доведена обернена залежність між рівнем ліпокаліну-2 та ФВ ЛШ у групі хворих ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,045$ ) [182].

Власні результати свідчать про зниження ФВ ЛШ у хворих на серцеву недостатність із ростом NGAL в сироватці ( $50,43 \pm 17,85$  % проти  $63,29 \pm 13,24$  %,  $p = 0,021$ ).

В дослідженні E. Martínez-Martínez та співавторів (2017) підвищений сироватковий рівень NGAL асоціювався з гіршим відновленням ФВ ЛШ через 6 місяців після ІМ. Автори продемонстрували, що підвищення NGAL відбувається через 7 днів після ІМ і залежить від активації мінералокортикоїдних рецепторів. Автори зафіксували підвищений рівень NGAL у плазмі крові у хворих на ІХС навіть без дисфункції нирок і довели кореляцію ступеня підвищення NGAL з тяжкістю серцевого захворювання [183]. Також ці дані підтверджуються у дослідженні OPTIMAAL [184].

В дослідженні Evangelos Oikonomou (2018) автори проаналізували взаємозв'язок рівнів NGAL із систолічними показниками, станом навантаження та біомаркерами фіброзу міокарда у пацієнтів зі стабільною ХСН ішемічного генезу. Медіана вмісту NGAL становила 159 (107, 207) нг/мл. Не було виявлено кореляційного зв'язку показника NGAL з віком, індексом маси тіла, статтю, артеріальним тиском та глікемією. В той же час, в групі ХСН, рівень NGAL зворотно корелював з ФВ ЛШ ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,02$ ), але не було зв'язку NGAL з функціональним класом за NYHA (NYHA II: 143 [106, 224] нг / мл проти NYHA III: 167 [112; 241] нг / мл;  $p = 0,130$ ) [71].

Ми спостерігали лише тенденцію до зниження деяких параметрів скорочувальної функції ЛШ ( $S$   $6,90 \pm 2,85$  см/с проти  $7,67 \pm 2,83$  см/с, ( $p = 0,536$ );  $S$  lat  $7,33 \pm 2,08$  см/с проти  $11,00 \pm 4,00$  см/с, ( $p = 0,467$ ); TEI LV  $0,56 \pm 0,26$  ум.од. проти  $0,49 \pm 0,14$  ум.од., ( $p = 0,747$ )) з підвищенням рівня NGAL в сироватці у хворих на ішемічну серцеву недостатність.

Встановлено існування залежності між сироватковим рівнем NGAL та змінами геометрії ЛШ. За результатами ЕхоКГ Siasos G. та співавторами (2014) виявлено: концентричну гіпертрофію у 53,3 % та концентричне ремоделювання ЛШ у 37,2 % хворих на ГКС. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ зафіксована у 5,7 % пацієнтів, і лише 3,8 % хворих на ГКС мали нормальну

геометрію ЛШ. Був отриманий зворотний зв'язок сироваткового NGAL з ФВ ЛШ ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,045$ ) [184].

Ми отримали дані, що свідчать про перерозподіл типів геометрії ЛШ в бік збільшення питомої ваги ексцентричної гіпертрофії, за рахунок зменшення ексцентричного ремоделювання у хворих на ХСН із підвищеним вмістом NGAL в сироватці.

На думку Шаленкової М. А. (2018) позитивна кореляція рівнів NGAL в крові і сечі з параметрами ЕхоКГ, що відображають систоличну функцію, розміри і геометрію ЛШ свідчить про те, що NGAL може виступати в якості додаткового біомаркера не тільки гострого пошкодження нирок, ХХН, а й тяжкості серцево-судинної патології та ремоделювання серця у хворих після загострення ІХС [185]. У хворих на ішемічну ХСН підвищений рівень NGAL у сироватці крові суттєво корелював із їх клінічною стадією СН [184] та їх функціональним станом згідно з класифікацією NYHA [186].

Прогностичне значення NGAL у хворих на серцево-судинні захворювання доведено низкою досліджень. У роботі А. Sahinarslan з співавт. (2011) у хворих на ІХС з вмістом сироваткового NGAL понад 127 нг/мл частота розвитку ІМ була в 12 разів вище [187].

Siasos G. та співавтори (2014) встановили при ускладненому перебігу гострого коронарного синдрому більш високий вміст сироваткового NGAL [266,0 (144,39; 508,2) нг/мл] в порівнянні з пацієнтами без ускладнень [172,61 (132,3; 262,68) нг/мл,  $p = 0,023$ ] [182].

*Прогноз.* За результатами уніваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу з понад 100 досліджуваних нами показників виявлено лише п'ять чинників, з якими асоціювалися несприятливі кардіо-васкулярні події у хворих на ХСН. Серед цих факторів чотири коваріанти (Е/А, GE МК, плазмова концентрація натрію, легенева гіпертензія) підвищували відносний ризик несприятливих подій. Тобто залежними факторами ризику можна вважати діастолічну дисфункцію ЛШ, легеневу гіпертензію та гіпонатріємію.



Отримані в нашому дослідженні дані повністю узгоджуються з результатами дослідження [188]. За даними Baldasseroni S. et al. (2011) гіпонатріємія легкої та середньої важкості була незалежним чинником річної смертності. Хоча залежність між концентрацією натрію та смертністю не носила лінійний характер, проте зменшення на 1 ммоль/л вмісту натрію нижче 142,9 ммоль/л збільшувало рівень смертності на 10 % (BP = 1,10; 95% ДІ 1,07–1,12;  $P < 0,0001$ ) [188]. Також ці дані підтверджені у дослідженні Su Y. et al. (2020). В Китаї в когорті хворих на ХСНзбФВЛШ гіпонатріємія при надходженні пацієнта до стаціонару була суттєво пов'язана зі смертністю від усіх причин, повторною госпіталізацією, інсультом впродовж 24 місяців [189].

В нашому дослідженні гіпонатріємія  $\leq 142,5$  ммоль/л асоціювалась із збільшенням відносного ризику досягнення кінцевої кумулятивної точки на 22 % (BP = 1,22,  $p = 0,029$ ).

Проте, в реальній клінічній практиці спостерігається дія не окремого фактора ризику, а цілої низки чинників, поєднання яких і визначає прогноз захворювання. Для уніфікації прогнозування перебігу ХСН створено та використовується багато функціональних шкал. Вибір шкал SHFM (Seattle Heart Failure Model), [190] та MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [191] обумовлений об'ємом та характеристиками вибірок, наявністю валідизації, досвідом використання.

Найбільш валідизованою шкалою для амбулаторних пацієнтів з ХСН є SHFM, яка розроблена на репрезентативній вибірці з 1125 амбулаторних пацієнтів з важкою СН (III-IV клас NYHA, ФВ  $\leq 30\%$ ) без вираженої коморбідності. Шкала SHFM включає вік, стать, ішемічну етіологію, клас NYHA, ФВ, систолічний артеріальний тиск (АТ), прийом діуретиків, інгібіторів ангіотензин-перетворюючих ферментів (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), антагоністів альдостерону, статинів. Шкала дозволяє прогнозувати виживання пацієнтів із серцевою недостатністю з використанням доступних простих клінічних характеристик. Шкала забезпечує точну оцінку 1-, 2- та 3-річного виживання та дозволяє оцінити

ефективність терапії пацієнта. До обмежень шкали належать можливості її використання тільки у хворих на ХСНзнФВЛШ, відсутність оцінки частоти госпіталізацій, недооцінку або переоцінку ризиків [190].

Шкала MAGGIC створена міжнародною групою дослідників на основі аналізу бази, що включає, велику кількість реєстрів і досліджень (39372 пацієнта, 30 досліджень, 15851 смерть), і дозволяє оцінювати річну і трирічну смертність пацієнтів з ХСН. Шкала є результатом аналізу фенотипів ХСН і дисфункції ЛШ які є предикторами загальної смертності у пацієнтів з ХСН як зі зниженою, так і збереженою ФВ ЛШ. До шкали включено 13 предикторів: вік, стать, індекс маси тіла, ФВ ЛШ, функціональний клас NYHA, креатинін плазми, діабет, прийом бета-блокаторів, іАПФ або БРА, АТ, куріння, хронічна обструктивна хвороба легень. Недоліками шкали MAGGIC вважають відсутність зовнішньої валідації і натрійуретичного пептиду [191]. Слід зауважити, що в наведені шкали входять такі показники як вік, індекс маси тіла хворого, ішемічна етіологія ХСН, систолічна функція лівого шлуночка. Аналогічні показники виявили незалежну предикторну потужність і в нашій моделі прогнозу. Ми отримали мультिवаріантну модель пропорційних ризиків Коксу ( $p = 0,0014$ ), до якої увійшло п'ять показників: вік, вага, індекс ТЕІ ЛШ, піковий градієнт тиску на мітральному клапані (GE МК) та максимальна швидкість ( $V_{ao}$ ) потоку в аорті.

Згідно нашої моделі прогнозу вік хворих на ХСН понад 66 років збільшував ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій на 13 % ( $p = 0,0172$ ). За даними The Swedish Heart Failure Registry (SwedeHF), медіана спостереження 2,2 [0,9–4,1] роки, смерть від усіх причин зареєстрована у 39 % ( $n = 16\ 866$ ) пацієнтів, повторна госпіталізація через серцево-судинні захворювання у 56 % ( $n = 23\ 960$ ) та повторна госпіталізація внаслідок декомпенсованої ХСН у 35 % ( $n = 15\ 111$ ). Частота епізодів зростала з віком, незалежно від ФВ ЛШ. Збільшення смертності у віці 65–80 років асоціювалось із ІХС незалежно від фенотипу ХСН, ( $p < 0,001$ ) [192].

В дослідженні [193] у хворих на ішемічну серцеву недостатність суттєво зростав у 2,75 рази (95% ДІ 1,67 – 4,50;  $p = 0,001$ ) ризик сумарної точки при віку понад 65 років.

За даними [191] при спостереженні за пацієнтами (середній вік  $65 \pm 13$  років) впродовж  $3,6 \pm 1,8$  року, 115 з 407 померли (28 %), 129 з 407 були госпіталізовані з приводу СН (32 %), 174 з 407 були госпіталізовані з інших серцево-судинних причин (43 %), 224 із 406 досягли сумарної кінцевої точки – серцево-судинної госпіталізації та/або смерті (55 %). Дослідники довели, що поєднання таких чинників, як вік понад 65 років, вага тіла понад 82 кг, ФВ ЛШ  $\leq 61$  %, асоціюється із зростанням відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій: повторної госпіталізації з приводу ХСН та через серцево-судинні захворювання (ВР = 1,7; 95% ДІ 1,4 – 2,0;  $p < 0,001$ ), смерті (ВР = 2,2; 95% ДІ 1,8 – 2,7;  $p < 0,001$ ) та кардіо-васкулярні події або смерть (ВР = 1,8; 95% ДІ 1,6 – 2,1;  $p < 0,001$ ). Отримана авторами модель прогнозу практично співпала з отриманими нами результатами – віком, вагою хворих, систолічною дисфункцією ЛШ.

Що стосується ваги тіла хворого на ХСН на момент включення в дослідження понад 82 кг, то отримана нами модель доводить незалежний прогностичний характер цього показника, який збільшував ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій на 7 % (ВР = 1,065; 95 % ДІ 1,0043 - 1,1301;  $p = 0,036$ ). Зв'язок між надмірною масою тіла та ХСН спостерігали і інші автори. Індекс маси тіла є компонентом моделі SHFM, що вірогідно збільшує ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій [190].

Також у великому дослідженні Корейської популяції [194] до якого було залучено 11 210 394 учасників, отримано результати, що надлишкова маса тіла підвищує ризик виникнення ХСН (ВР = 2,97,  $p < 0,001$ ), а в подальшому і ризик загальної смерті (ВР = 1,38, ДІ 1,353–1,423  $p < 0,001$ ).

Особливу увагу серед знайдених чинників заслуговує показник TEI лівого шлуночка, який віддзеркалює не тільки порушення систолічної, а й діастолічної функції лівого шлуночка, до того ж в побудованій нами моделі

саме він демонструє найбільшу предикторну потужність – збільшує відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН більш ніж в 30 разів ( $p = 0,033$ ). Індекс TEI  $\geq 0,52$  збільшував ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН в 30,7 разів (BP = 30,69; 95% ДІ 1,32 - 711,55).

Низка досліджень підтверджує життєздатність нашої прогностичної моделі щодо впливу показника індексу TEI на ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН. В дослідженні Sasao H. *et al.* (2004) дійшов висновку, що індекс TEI більший за 0,70 корелював з розвитком епізодів серцевої недостатності (BP = 14,139; 95% ДІ 1,269 – 157,553). Souza L.P. *et al.* (2011) встановив, що показник ФВ ЛШ  $\leq 45\%$  був пов'язаний із збільшенням шансів прогресування серцевої недостатності, але лише серед пацієнтів віком  $\geq 60$  років з індексом TEI  $\geq 0,57$ . Biering Sørensen T. *et al.* (2013) повідомили, що значення індексу TEI більші за ( $0,59 \pm 0,16$  проти  $0,52 \pm 0,13$ ,  $p < 0,001$ ) були пов'язані з основними несприятливими наслідками, включаючи застійну серцеву недостатність, інфаркт міокарду та смертність.

В той же час, Rahman N. з співавторами (2009) продемонстрували, що значення індексу TEI  $> 0,40$  мало кращу чутливість (86 % проти 65 %), специфічність (82 % проти 50 %) та точність (83 % проти 58 %) порівняно з ФВ ЛШ  $< 40\%$  для прогнозування серцевих ускладнень, включаючи кардіогенний шок, реваскуляризацію, повторну шпиталізацію, застійну серцеву недостатність та атріовентрикулярну блокаду серця [195].

Наступний показник, що довів свої прогностичні властивості в нашій мультिवаріантній моделі, швидкість потоку в аорті понад 98 см/сек. З ним асоціювалось вірогідне збільшення ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН проте лише на 0,8 % (BP=1,008; 95 % ДІ 1,0009 - 1,0155;  $p=0,0014$ ). Хоча, вплив незначний (менше 1 %), але високий ступінь вірогідності дозволяє стверджувати, що саме погіршення демпферних властивостей судин, якими обумовлено зростання швидкості кровотоку в

аорті, у хворих на ХСН ішемічного генезу має суттєвий вплив на подальший перебіг захворювання.

Отримані нами дані підтверджуються дослідженням Strange G et al. (2019), в якому доведено на Австралійській популяції хворих, що при збільшенні швидкості потоку в аорті в межах до 1,5 м/с, зростає ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій на 2 % (ВР = 1,02; 95 % ДІ 1,01- 1,02;  $p < 0,001$ ). Згідно мультиваріантної моделі Strange G et al., при доповненні швидкості потоку в аорті такими факторами як, чоловіча стать, вік та ФВ ЛШ, автори отримали вірогідне збільшення ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій [196].

Отже, використання простих відтворюваних показників (вік, вага тіла, індекс ТЕІ ЛШ, піковий градієнт тиску на мітральному клапані та максимальна швидкість потоку в аорті) дозволив більш чітко оцінити річний прогноз у хворих на ХСН незалежно від статі, ФВЛШ та функції нирок.

*Лікування.* Бета-блокатори та препарати, що впливають на ренін-ангіотенин-альдостеронову систему (ІАПФ/БРА) довели свою високу ефективність при лікуванні хворих на ХСН в чисельних РКД, а їх комбінація залишається «наріжним каменем» базисної терапії. В ході дослідження нами не отримано будь-якої різниці в дії бісопрололу та карведілолу на кінцеві точки у хворих на ХСН. Проте слід зауважити, що зафіксовано зростання чисельності несприятливих подій із збільшенням дози карведілолу. На нашу думку, така асоціація підвищеного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій з добовими дозами карведілолу понад 25 мг обумовлена необхідністю призначення більш високих доз хворим із більш важким перебігом ХСН.

За даними Sun W. et al. (2016) раміприл, серед усіх представлених ІАПФ, асоціювався з найнижчою смертністю від усіх причин [197]. Він також призвів до значного зменшення первинної кінцевої точки – ІМ, інсульту або смерті від серцево-судинних захворювань із відносним ризиком (ВР = 0,78; 95% ДІ 0,70 - 0,86), зі значним зменшенням кожного компонента (смертність від серцево-судинних захворювань, інсульту та ІМ). Рівень смертності у групі раміприлу становив 10,4 % порівняно з 12,2 % у групі плацебо [198].

Цікавим результатом нашого дослідження стало встановлення тенденції зменшення на 22 % відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних

подій у хворих на ХСН асоційовану з застосуванням низьких добових доз раміприлу (менше 2,5 мг). В реальній клінічній практиці 80 % хворих на ХСН отримують дози ІАПФ менші за рекомендовані. В дослідженні [199] доведено, що вірогідна різниця впливу низьких та високих доз ІАПФ на смертність (ВР = 0,95; 95% ДІ 0,87–1,02;  $p = 0,15$ ), на повторну шпиталізацію з приводу декомпенсації (ВР = 0,94; 95% ДІ 0,70–1,26;  $p = 0,68$ ) була відсутня, а частота виникнення гіперкаліємії в 2 рази менша при застосуванні низьких доз (ВР = 2,07; 95% ДІ, 1,20–3,59;  $p = 0,01$ ).

Що стосується сечогінних препаратів, то в нашому дослідженні петльові діуретики призначались вірогідно рідше (77 % проти 95 %;  $p = 0,012$ ) хворим на ХСНзбФВЛШ, що цілком узгоджується із міжнародними та вітчизняними рекомендаціями щодо лікування хворих на ХСН. Групи хворих на ХСН з різною ФВ також вірогідно розрізнялись між собою за добовими дозами торасеміду ( $p = 0,014$ ) та спіронолактону ( $p = 0,028$ ). Очевидно, що хворі на ХСНзнФВЛШ потребували призначення більш високих доз цих діуретиків, через більш виражену затримку рідини в організмі.

Вивчення питання впливу різних доз торасеміду на кумулятивні кінцеві точки дозволило нам встановити, що більш високі дози препарату асоціювалися із збільшенням відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН. Слід зауважити, це обумовлено не препаратом, а з необхідністю призначення більших доз торасеміду хворим на ХСН з більш тяжким перебігом, тобто з вираженою затримкою рідини.

Що стосується спіронолактону, то в нашому дослідженні спостерігалась тенденція збільшення ризиків подібна до торасеміду, але вона не досягла рівня статистичної вірогідності (ВР = 1,02; 95 % ДІ 0,894-1,157;  $p = 0,800$ ). Нами виявлена тенденція до збільшення ризиків несприятливих подій при застосуванні доз спіронолактону понад 12,5 мг (площа під ROC кривою 0,556;  $p = 0,725$ ).

Порівняння впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) на кумулятивні кінцеві точки не виявило статистично вірогідної різниці

між групами хворих, які вживали спіронолактон або еплеренон (Log-Rank Test  $WW = 0,03843$  Sum = 12,726 Var = 3,0170 Test statistic = 0,0221269  $p = 0,98235$ ). Проте застосування еплеренону в дозах понад 12,5 мг/добу на відміну від спіронолактону в аналогічній дозі асоціювалось із збільшенням ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій на 7 % ( $p=0,034$ ).

Позитивний ефект АМР при кардіальній патології доведено в дослідженнях RALES [81], TOPCAT [200]. Показано, що протекторний ефект забезпечують навіть малі дози АМР. Застосування великих доз АМР підвищувало ризику виникнення гіперкаліємії. У дослідженні EMPHASIS HF частота гіперкаліємії ( $K^+ > 5,5$  ммоль / л) становила 11,8 % в групі еплеренону і 7,2 % в групі плацебо ( $p < 0,001$ ). Важливо, що істотна різниця в частоті гіперкаліємії у пацієнтів, які отримували еплеренон або плацебо, не привела до підвищення смертності. Post hoc аналіз дослідження EPHEBUS також показав, що у хворих із застійною СН збільшення частоти гіперкаліємії на 4,4 % в групі еплеренону не супроводжувалося підвищенням смертності або частоти госпіталізації [7]. Аналогічні результати були отримані в дослідженні RALES при лікуванні спіронолактоном [81].

Багатоцентрове, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження Aldo-DHF вивчало вплив спіронолактону в добовій дозі 25 мг в порівнянні із плацебо на діастолічну функцію та фізичний стан 422 хворих на ХСНзбФВЛШ. Період спостереження становив 12 міс. Спіронолактон призвів до поліпшення діастолічної функції і викликав зворотне ремоделювання ЛШ, але не вплинув на максимальне фізичне навантаження, симптоми пацієнта або якість життя [201].

В рандомізованому подвійному сліпому випробуванні TOPCAT, яке включало 3445 осіб, пацієнтів із симптомною СН та ФВ  $\geq 45$  %, рандомізували до прийому 15–45 мг спіронолактону на добу або плацебо. Середній час спостереження складав 3,3 року. У цьому дослідженні спіронолактон не призвів до значного зменшення захворюваності, первинної кумулятивної

точки – смерті від серцево-судинних причин, зупинки серця або госпіталізації з приводу прогресування серцевої недостатності [200].

У великому мета-аналізі, який включав 16 321 пацієнта з 15 рандомізованих контрольованих досліджень, терапія АМР призвела до зниження ризику серцево-судинної смерті, смертності від усіх причин та серцевих госпіталізацій у пацієнтів з ХСНзнФВЛШ, але цих переваг не було продемонстровано у пацієнтів з ХСНзбФВЛШ [74].

У мета-аналізі 14 рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, які включали 6428 пацієнтів з ХСНзбФВЛШ або інфарктом міокарда зі збереженою фракцією викиду, терапія АМР зменшила кількість госпіталізацій з приводу СН на 17 %, покращила діастолічну функцію, спричинила зворотне ремоделювання та покращила якість життя. Однак терапія АМР не змогла зменшити смертність від усіх причин [202].

Статини зазвичай призначаються хворим на ХСН ішемічного генезу з метою попередження кардіо-васкулярних ускладнень. Аналіз впливу статинів на кінцеві точки в нашому дослідженні дозволив зробити припущення, що цим препаратам притаманні дозозалежні властивості. Так, клінічна ефективність аторвастатину у хворих на ХСН зростає в міру збільшення дози, в той же час найкращі віддалені результати спостерігаються при застосуванні розувастатину в добовій дозі менше 10 мг. Подібні результати отримано в дослідженні PROVE-IT TIMI [203]: великі дози аторвастатину більшою мірою, ніж високі дози правастатину, зменшували ризик розвитку ХСН у хворих на ГКС (ВР = 0,55; 95% ДІ 0,35 – 0,85,  $p = 0,008$ ). Але, ці дані стосуються первинної профілактики ХСН у хворих на ГКС.

Імовірно має значення вплив молекулярних відмінностей статинів на їх фармакологічні та плейотропні ефекти. Кардіальні ефекти аторвастатину можливо пов'язані з його ліпофільними властивостями та здатністю проникати в кардіоміоцити на відміну від гідрофільного розувастатину. Проте в дослідженні PEARL [204] з ліпофільним пітавастатином у пацієнтів з ХСН, не було відмінностей по частоті первинної кінцевої точки (госпіталізація з



приводу СН і кардіальна смерть) в порівнянні з групою плацебо. В цьому дослідженні у пацієнтів з ФВ  $\geq 30$  відзначена дещо менша частота розвитку первинної кінцевої точки на тлі лікування пітавастатином в порівнянні з плацебо, тоді як у пацієнтів з ФВ  $< 30$  %, які приймали цей препарат, навпаки, спостерігалася тенденція до більш частого її досягнення.

Неліпідні ефекти розувастатину потенційно можуть сприяти ендогенній регенерації тканин та покращувати показники ЛШ при ХСН. Доведено, що при ХСН розувастатин активує прогеніторні циркулюючі клітини, що сприяє неоваскуляризації та посиленню функції ендотелію. Корекція судинних аномалій частково призводила до збільшення функції ЛШ на 27 % ( $p < 0,001$  порівняно з плацебо) [205].

Попри позитивні передумови дії розувастатину у хворих на СН в дослідженні UNIVERSE були отримані негативні результати застосування розувастатину при ХСН. Автори вважають, що очікуваний сприятливий ефект 26 тижневої терапії статинами на серцеве ремоделювання, можливо, був зведений нанівець збільшенням маркерів обміну колагену Serum types I and III N-terminal procollagen peptide, а також зниженням рівня CoQ<sub>10</sub> в плазмі крові у хворих на ХСН [206]. Проте, лікування будь-якими статинами, а не тільки розувастатином, зменшує циркулюючий CoQ<sub>10</sub>. Така дія статинів не асоціюється із розчинністю препарату, інтенсивністю або тривалістю лікування [207].

Отже, за регресійним аналізом пропорційних ризиків Коксу позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу асоціюються з низькими добовими дозами раміприлу ( $< 2,5$  мг), еплеренону/спіронолактону (12,5 мг), торасеміду ( $< 5$  мг), розувастатину ( $< 10$  мг), але з дозами аторвастатину понад 10 мг.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, серцева недостатність призводить до значної захворюваності та смертності – 1-річна смертність сягає 7,2 % та 1-річна госпіталізація 31,9 % у хворих на ХСН. Ураження органівмішеної при серцево-судинних захворюваннях погіршує їх перебіг, знижує якість та тривалість життя, що і обумовлює актуальність проблеми коморбідності при ХСН. Доведена кардіо- та нефро- протекція для більшості базисних препаратів для лікування ХСН, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову та симпато-адреналову системи. Проте залишаються маловивченими питання впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів на стан тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН, що і стало метою дослідження його дисфункції, розвиток якої впливає на клінічний перебіг, складає основу нової діагностичної та терапевтичної парадигми у лікуванні хворих з кардіо-ренальним синдромом.

1. У хворих на ХСН незалежно від фенотипу не доведено впливу показників фільтраційної та концентраційної функції нирок, плазмової концентрації калію на ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій. Згідно з уніваріантними моделями пропорційних ризиків Коксу відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН зростав в 1,44 рази ( $p=0,042$ ) при вихідному показнику E/A трансмітрального потоку понад 0,99 ум.од.; в 1,71 ( $p=0,017$ ) рази при піковому градієнту тиску на мітральному клапані понад 1,9 мм рт.ст.; в 1,22 рази ( $p=0,029$ ) при плазмовій концентрації натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л; та в 2,16 рази (0,044) за умов наявності легеневої гіпертензії. В той же час, наявність інспіраторного колапсу нижньої порожнистої вени понад 50 % зменшує відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН на 59 % ( ВР=0,41; 95 % ДІ 0,1796 - 0,9497;  $p=0,038$ ).

2. У хворих на ХСН із зниженою ФВ ЛШ та зниженою ШКФ на відміну від хворих на ХСН із зниженою ФВ ЛШ та нормальною ШКФ виявлена істотно більша на 4 % ( $p=0,002$ ) діастолічна товщина задньої стінки

та тенденція до зниження систолічної функції ЛШ. Хворі на ХСН із збереженою ФВ ЛШ із зниженою ШКФ на відміну від хворих з таким же фенотипом ХСН але із нормальною ШКФ характеризуються більшим на 2,5 % ( $p=0,048$ ) розміром лівого передсердя, нижчою на 55 % ( $p=0,001$ ) систолічною швидкістю руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану, та більшим на 29 % ( $p=0,003$ ) показником ТЕІ ПШ. Хворі на ХСН із ФП та зниженою ШКФ були старші за віком ( $p=0,004$ ), мали меншу на 12 % ( $p=0,037$ ) вагу тіла, на 8 % ( $p=0,039$ ) площу поверхні тіла, більший на 5 % ( $p=0,049$ ) індекс ММЛШ, ніж хворі на ХСН із ФП з нормальною ШКФ. Серед хворих на ХСН із ФП та зниженою ШКФ в двічі частіше, ніж серед хворих на ХСН із ФП та нормальною ШКФ, зустрічались особи з підвищеним кінцевим діастолічним тиском ( $E/e'$  понад 15 ум.од.) за рахунок зменшення питомої ваги осіб з помірним підвищенням кінцевого діастолічного тиску ЛШ ( $E/e'$  8-15 ум.од.), що свідчить про більш виражені порушення діастолічного наповнення ЛШ при зниженні ШКФ менше за 60 мл/хв./1,73м<sup>2</sup>.

3. Маркери ураження тубуло-інтерстицію KIM-1 та NAG, що визначалися в сечі хворих на ХСН ішемічного генезу, не мали асоціативних зв'язків з структурно-геометричними та функціональними змінами серця. В той же час, сироватковий NGAL виявився не тільки чутливим маркером ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ішемічну серцеву недостатність, а й додатково продемонстрував властивості маркеру кардіального ремоделювання у хворих даної когорти. Участь сироваткового NGAL в патологічному ремоделюванні серця у хворих на ХСН доводять кореляційні зв'язки між його вмістом та КСР ЛШ ( $r=0,31$ ;  $p=0,02$ ), ФВ ЛШ ( $r=-0,40$ ;  $p=0,007$ ), діастолічною швидкістю руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану  $e'$  ( $r=-0,32$ ;  $p=0,02$ ).

4. При порівнянні впливу антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (AMP) на кумулятивні кінцеві точки встановлено, що статистично вірогідна різниця застосування спіронолактону або еплеренону була відсутня (Log-Rank Test WW = 0,03843 Sum = 12,726 Var = 3,0170 Test statistic

=0,0221269  $p = 0,98235$ ). Проте призначення еплеренону в дозах понад 12,5 мг на добу на відміну від спіронолактону в дозі понад 12,5 мг асоціювалось з вірогідним збільшенням ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій на 7 % ( $p=0,034$ ), що обумовлено призначенням еплеренону хворим на ХСН з більш тяжким перебігом.

5. Позитивні результати лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу (за регресійним аналізом пропорційних ризиків Коксу) асоціюються з низькими добовими дозами раміприлу (<2,5 мг), еплеренону/спіронолактону (12,5 мг), торасеміду (<5 мг), розувастатину (<10 мг), але з дозами аторвастатину понад 10 мг.

6. Поєднання таких чинників, як вік понад 66 років, вага тіла понад 82 кг, індекс ТЕІ понад 0,52 ум.од., трансмітральний градієнт тиску понад 1,9 мм рт. ст., максимальна швидкість кровотоку в аорті понад 98 см/сек асоціюється із зростанням відносного ризику несприятливих кардіо-васкулярних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу, незалежно від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ХСН з ФВ лівого шлуночка в межах «сірої зони» доцільно визначати додаткові критерії систолічної дисфункції ЛШ, що дозволить більш чітко розподілити хворих на фенотипи ХСН із зниженою та збереженою ФВ ЛШ. За умов наявності двох та більше додаткових критеріїв систолічної дисфункції ЛШ хворих на ХСН з ФВ ЛШ в межах 40-55% слід розглядати як пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ. Критеріями вираженої систолічної дисфункції слід вважати зростання показників *Myocardial Performance Index* TEI лівого шлуночка  $> 0,56$  ум.од., правого шлуночка  $> 0,51$  ум.од., зниження систолічного показника мітральної регургітації  $dP/dT \leq 1000$  мм рт. ст./с, систолічної швидкості руху медіального ( $S_{med} \leq 7$  см/с) та латерального ( $S_{lat} \leq 7$  см/с) фіброзного кільця мітрального клапану, амплітуди руху медіального ( $MAPSE_{med} \leq 11,7$  см) та латерального ( $MAPSE_{lat} \leq 11,1$  см) фіброзного кільця мітрального клапану.

2. З метою визначення несприятливого прогнозу перебігу ХСН незалежно від фенотипу у хворих доцільно визначати плазмову концентрацію натрію. В разі зниження рівня натрію  $\leq 142,5$  ммоль/л ризик вірогідно зростає в 1,22 рази, що потребує врахування при виборі тактики діуретичної терапії.

3. З метою оцінки ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН незалежно від фенотипу доцільно визначати сироваткову концентрацію NGAL, як найбільш чутливий маркер його ураження. Ураження тубуло-інтерстицію асоціюється із збільшенням вмісту NGAL в сироватці  $> 168$  нг/мл (площа під ROC-кривою 0,505; 95 % ДІ 0,361-0,648;  $p=0,964$ ), чутливість 81,8 %, специфічність 32,5 %.

4. Сироватковий NGAL слід розглядати в якості не тільки маркеру ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН ішемічного генезу, а й одночасно маркером патологічного ремоделювання серця.

5. Для отримання найбільш позитивних результатів лікування хворих на ХСН незалежно від фенотипу доцільно використовувати низькі добові дози раміприлу ( $< 2,5$  мг), еплеренону/спіронолактону (12,5 мг),

торасеміду (< 5 мг), розувастатину (< 10 мг), але дози аторвастатину повинні перевищувати 10 мг на добу.

6. Для визначення когорти хворих на ХСН із несприятливим трирічним прогнозом рекомендовано визначення наступних чинників: вік, вага тіла, індекс ТЕІ, трансмітральний градієнт тиску та максимальну швидкість кровотоку в аорті. При поєднанні значень показників: вік понад 66 років, вага тіла понад 82 кг, індекс ТЕІ понад 0,52 ум.од., трансмітральний градієнт тиску понад 1,9 мм рт. ст., максимальна швидкість кровотоку в аорті понад 98 см/сек, відносний ризик несприятливих кардіо-васкулярних подій зростає незалежно від статі, швидкості клубочкової фільтрації та стану тубуло-інтерстицію нирок.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., et al. ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
2. Alpert, C. M., Smith, M. A., Hummel, S. L., & Hummel, E. K. (2017). Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart failure reviews*, 22(1), 25–39. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9581-4>
3. Truby, L. K., & Rogers, J. G. (2020). Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC. Heart failure*, 8(7), 523–536. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
4. Borlaug B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 17(9), 559–573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
5. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк та ін. Київ, 2017. 68 с.
6. Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Chiuve, S. E., Cushman, M., Delling, F. N., Deo, R., de Ferranti, S. D., Ferguson, J. F., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2018). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137(12), e67–e492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>

7. Murphy, S. P., Ibrahim, N. E., & Januzzi, J. L., Jr (2020). Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*, 324(5), 488–504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
8. Del Buono, M. G., Iannaccone, G., Scacciavillani, R., Carbone, S., Camilli, M., Niccoli, G., Borlaug, B. A., Lavie, C. J., Arena, R., Crea, F., & Abbate, A. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(5), 570–584. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.011>
9. Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., Lerma, E. V., Mezue, K., Molitch, M., Mullens, W., Ronco, C., Tang, W., McCullough, P. A., & American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840–e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>.
10. Thomas, B., Matsushita, K., Abate, K. H., Al-Aly, Z., Ärnlöv, J., Asayama, K., Atkins, R., Badawi, A., Ballew, S. H., Banerjee, A., Barregård, L., Barrett-Connor, E., Basu, S., Bello, A. K., Bensenor, I., Bergstrom, J., Bikbov, B., Blosser, C., Brenner, H., Carrero, J. J., ... Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group (2017). Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(7), 2167–2179. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050562>
11. Wang, Y. N., Ma, S. X., Chen, Y. Y., Chen, L., Liu, B. L., Liu, Q. Q., & Zhao, Y. Y. (2019). Chronic kidney disease: Biomarker diagnosis to therapeutic targets. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 499, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.08.030>
12. Курята, О.В., & Семенов, В. В. (2019). Ремоделювання міокарда та жорсткість артерій залежно від рівня альдостерону в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та артеріальною гіпертензією. *Патологія*, 16(3), 315-322. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188790>



13. Preeti, J., Alexandre, M., Pupalan, I., Merlin, T. C., & Claudio, R. (2016). Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction - A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome. *Current cardiology reviews*, 12(3), 186–194. <https://doi.org/10.2174/1573403x12666160606120958>
14. Ronco, C., Bellasi, A., & Di Lullo, L. (2018). Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Advances in chronic kidney disease*, 25(5), 382–390. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.004>
15. Provenzano, M., Coppolino, G., Faga, T., Garofalo, C., Serra, R., & Andreucci, M. (2019). Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Reviews in cardiovascular medicine*, 20(4), 209–220. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2019.04.548>
16. Ammirati A. L. (2020). Chronic Kidney Disease. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 66Suppl 1(Suppl 1), s03–s09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3>
17. Damman, K., Tang, W. H., Felker, G. M., Lassus, J., Zannad, F., Krum, H., & McMurray, J. J. (2014). Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(9), 853–871. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.031>
18. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, 386(9995), 743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
19. Sciomer, S., Moscucci, F., Salvioni, E., Marchese, G., Bussotti, M., Corrà, U., & Piepoli, M. F. (2020). Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *European journal of preventive cardiology*, 27(2\_suppl), 46–51. <https://doi.org/10.1177/2047487320961980>
20. Elagizi, A., Carbone, S., Lavie, C. J., Mehra, M. R., & Ventura, H. O. (2020). Implications of obesity across the heart failure continuum. *Progress in*

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.005>

21. Khatibzadeh, S., Farzadfar, F., Oliver, J., Ezzati, M., & Moran, A. (2013). Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *International journal of cardiology*, 168(2), 1186–1194.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.065>

22. van Riet, E. E., Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A., & Rutten, F. H. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*, 18(3), 242–252.

<https://doi.org/10.1002/ejhf.483>

23. Ashcheulova, T. V., Demydenko, H. V., Herasymchuk, N. M., Rezunenکو, Yu. K., Kochubiei, O. A., & Ambrosova, T. M. (2019) Diastolic dysfunction: from the discovery to the latest updates. *Zaporozhye medical journal*, 21(4), 538–545. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173358>

24. Berlot, B., Bucciarelli-Ducci, C., Palazzuoli, A., & Marino, P. (2020). Myocardial phenotypes and dysfunction in HFpEF and HFrEF assessed by echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Heart failure reviews*, 25(1), 75–84. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09880-4>

25. Візір, В.А., Насоненко, О. В., & Сади́мов, А. С. (2019). Динаміка у процесі лікування концентрації тестостерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Запорізький медичний журнал*, 21(4), 428-436. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173172>

26. Cokkinos, D. V., & Belogiannas, C. (2016). Left Ventricular Remodelling: A Problem in Search of Solutions. *European cardiology*, 11(1), 29–35. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015:9:3>

27. Butler, J., Fonarow, G. C., Zile, M. R., Lam, C. S., Roessig, L., Schelbert, E. B., Shah, S. J., Ahmed, A., Bonow, R. O., Cleland, J. G., Cody, R. J., Chioncel, O., Collins, S. P., Dunmon, P., Filippatos, G., Lefkowitz, M. P., Marti,

C. N., McMurray, J. J., Misselwitz, F., Nodari, S., ... Gheorghide, M. (2014). Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *JACC: Heart Failure*, 2(2), 97-112.

<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.10.006>

28. Andersson, C., & Vasan, R. S. (2014). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure clinics*, 10(3), 377–388.

<https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.04.003>

29. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., ... Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), 1810–1852.

<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807>

30. Cikes, M., & Solomon, S. D. (2016). Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure.

*European Heart Journal*, 37(21), 1642-1650. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv510>

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv510>

31. Kane, G. C., Karon, B. L., Mahoney, D. W., Redfield, M. M., Roger, V. L., Burnett, J. C., Jr, Jacobsen, S. J., & Rodeheffer, R. J. (2011). Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*, 306(8), 856–863.

<https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>

32. Mykhailovska, N. S., & Stetsiuk, I. O. (2019). The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Pathologia*, 16(1), 53–59.

<https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166296>

33. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European

Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>

34. Kotecha, D., & Piccini, J. P. (2015). Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?. *European heart journal*, 36(46), 3250–3257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513>

35. Taniguchi, N., Miyasaka, Y., Suwa, Y., Harada, S., Nakai, E., & Shiojima, I. (2020). Heart Failure in Atrial Fibrillation - An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 84(8), 1212–1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>

36. Bavishi, A., & Patel, R. B. (2020). Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart failure clinics*, 16(4), 441–456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>

37. Sartipy, U., Dahlström, U., Fu, M., & Lund, L. H. (2017). Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*, 5(8), 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.001>

38. Ahn, M. S., Yoo, B. S., Yoon, J., Lee, S. H., Kim, J. Y., Ahn, S. G., Youn, Y. J., Lee, J. W., Son, J. W., Kim, H. S., Kang, D. R., Cho, H. J., Lee, H. Y., Jeon, E. S., Kang, S. M., Choi, D. J., & Cho, M. C. (2020). Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(4), 292–298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>

39. Denham, N. C., Pearman, C. M., Caldwell, J. L., Madders, G., Eisner, D. A., Trafford, A. W., & Dibb, K. M. (2018). Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Frontiers in physiology*, 9, 1380. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01380>

40. Abdelaziz, M.M., Attia, W.M., & Salama, M.A.M. (2020). Assessment of diastolic dysfunction in patients with atrial fibrillation. *Al-Azhar International Medical Journal*, 1(1), 309-313. <https://doi.org/10.21608/aimj.2020.22090.1108>

41. Madan, N., Itchhaporia, D., Albert, C. M., Aggarwal, N. T., & Volgman, A. S. (2019). Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women. *Heart failure clinics*, 15(1), 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.08.006>
42. Reddy, Y., Obokata, M., Verbrugge, F. H., Lin, G., & Borlaug, B. A. (2020). Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), 1051–1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
43. Vizir, V. A., Ovska, O. G., & Sadomov A. S. (2014). Arterial hypertension, cardiovascular remodeling and plasma level of osteopontin in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis. *Zaporozhye medical journal*, 16(6), 24–27.
44. Nardi, E., Mulè, G., Nardi, C., Geraci, G., Giammanco, A., Bentivegna, R., & Averna, M. (2019). Is echocardiography mandatory for patients with chronic kidney disease?. *Internal and emergency medicine*, 14(6), 923–929. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02028-0>
45. Halbesma, N., Brantsma, A. H., Bakker, S. J., Jansen, D. F., Stolk, R. P., De Zeeuw, D., De Jong, P. E., Gansevoort, R. T., & PREVEND study group (2008). Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney international*, 74(4), 505–512. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.200>
46. Lee, A. K., Katz, R., Jotwani, V., Garimella, P. S., Ambrosius, W. T., Cheung, A. K., Gren, L. H., Neyra, J. A., Punzi, H., Raphael, K. L., Shlipak, M. G., & Ix, J. H. (2019). Distinct Dimensions of Kidney Health and Risk of Cardiovascular Disease, Heart Failure, and Mortality. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 74(4), 872–879. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13339>
47. Damman, K., Masson, S., Hillege, H. L., Voors, A. A., van Veldhuisen, D. J., Rossignol, P., Proietti, G., Barbuzzi, S., Nicolosi, G. L., Tavazzi, L., Maggioni, A. P., & Latini, R. (2013). Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC. Heart failure*, 1(5), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.007>

48. Brankovic, M., Akkerhuis, K. M., Hoorn, E. J., van Boven, N., et al. (2020). Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHiFT study). *Clinical cardiology*, 43(6), 630–638. <https://doi.org/10.1002/clc.23359>
49. Gnanaraj, J., & Radhakrishnan, J. (2016). Cardio-renal syndrome. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-2123. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8004.1>
50. Damman, K., & Testani, J. M. (2015). The kidney in heart failure: an update. *European heart journal*, 36(23), 1437–1444. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>
51. Kozlova, I.V., & Fedorov, S.V. (2017). Influence of antihypertensive drugs on cardiovascular outcomes in patients with metabolic syndrome, complicated by the chronic kidney disease. *Pharmacia*, 64(1), 18-23.
52. Atici, A., Emet, S., Toprak, I. D., Cakmak, R., Akarsu, M., & Tukek, T. (2019). The role of kidney injury molecule-1 in predicting cardiorenal syndrome type 1 after diuretic treatment. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 4, e208–e214. <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.87305>
53. Ishigami, J., Grams, M. E., Naik, R. P., Caughey, M. C., Loehr, L. R., Uchida, S., Coresh, J., & Matsushita, K. (2018). Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(2), e007209. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007209>
54. Yogasundaram, H., Chappell, M. C., Braam, B., & Oudit, G. Y. (2019). Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *The Canadian journal of cardiology*, 35(9), 1208–1219. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.04.002>
55. Визир, В. А., & Березин, А. Е. (2011). Кардиоренальный синдром. *Артериальная гипертензия*. 16(2), 100–109.



56. Go A. S. (2016). Cardiovascular Disease Consequences of CKD. *Seminars in nephrology*, 36(4), 293–304. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.006>
57. Ronco, C., Bellasi, A., & Di Lullo, L. (2019). Implication of Acute Kidney Injury in Heart Failure. *Heart failure clinics*, 15(4), 463–476. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.05.002>
58. Mascarenhas, J., Laszczynska, O., Severo, M., Friões, F., Alvelos, M., Bettencourt, P., Pimenta, J., & Azevedo, A. (2018). Prognostic Effect of Renal Function in Ambulatory Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The Kidney Is a Marker of Cardiac Function. *The Canadian journal of cardiology*, 34(10), 1325–1332. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.06.006>
59. Tsuruya, K., & Eriguchi, M. (2015). Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 24(2), 154–162. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000099>
60. Tanaka, M., Yoshida, H., Furuhashi, M., Togashi, N., Koyama, M., Yamamoto, S., Yamashita, T., Okazaki, Y., Ishimura, S., Ota, H., Hasegawa, T., & Miura, T. (2011). Deterioration of renal function by chronic heart failure is associated with congestion and oxidative stress in the tubulointerstitium. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 50(23), 2877–2887. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5925>
61. Brisco, M. A., & Testani, J. M. (2014). Novel renal biomarkers to assess cardiorenal syndrome. *Current heart failure reports*, 11(4), 485–499. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0226-4>
62. Park, M., Hsu, C. Y., Go, A. S., Feldman, H. I., Xie, D., Zhang, X., Mifflin, T., Waikar, S. S., Sabbiseti, V. S., Bonventre, J. V., Coresh, J., Nelson, R. G., Kimmel, P. L., Kusek, J. W., Rahman, M., Schelling, J. R., Vasan, R. S., Liu, K. D., Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators, & CKD Biomarkers Consortium (2017). Urine Kidney Injury Biomarkers and Risks of Cardiovascular Disease Events and All-Cause Death: The CRIC Study. *Clinical*

- journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 12(5), 761–771.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.08560816>
63. Brankovic, M., Akkerhuis, K. M., van Boven, N., Anroedh, S., Constantinescu, A., Caliskan, K., Manintveld, O., Cornel, J. H., Baart, S., Rizopoulos, D., Hillege, H., Boersma, E., Umans, V., & Kardys, I. (2018). Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study. *Kidney international*, 93(4), 952–960. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.013>
64. Funabashi, S., Omote, K., Nagai, T., Honda, Y., Nakano, H., Honda, S., Iwakami, N., Hamatani, Y., Nakai, M., Nishimura, K., Asaumi, Y., Aiba, T., Noguchi, T., Kusano, K., Yokoyama, H., Yasuda, S., Ogawa, H., & Anzai, T. (2020). Elevated admission urinary *N*-acetyl- $\beta$ -D-glucosamidase level is associated with worse long-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 9(5), 429–436. <https://doi.org/10.1177/2048872620901986>
65. Senthong, V., Kirsop, J. L., & Tang, W. H. (2017). Clinical Phenotyping of Heart Failure with Biomarkers: Current and Future Perspectives. *Current heart failure reports*, 14(2), 106–116. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0321-4>
66. Кузьмин, О. Б., Жежа, В. В., Белянин, В. В., Бучнева, Н. В., Ландарь, Л. Н., & Сердюк, С. В. (2017). Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология*, 21(2), 24-32. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32>
67. Bonventre J. V. (2014). Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 125, 293–299.
68. Якубцевич Р.Э., Спас В.В., & Протасевич П.П. (2016). Современные подходы к оценке острого повреждения почек (новые критерии



оценки почечного повреждения). Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 3 (55), 6-11.

69. Zhang, Z., & Cai, C. X. (2016). Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway. *Molecular and cellular biochemistry*, 416(1-2), 109–116. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2700-7>

70. Ronco, C., Legrand, M., Goldstein, S. L., Hur, M., Tran, N., Howell, E. C., Cantaluppi, V., Cruz, D. N., Damman, K., Bagshaw, S. M., Di Somma, S., & Lewington, A. (2014). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. *Blood purification*, 37(4), 271–285. <https://doi.org/10.1159/000360689>

71. Oikonomou, E., Tsalamandris, S., Karlis, D., Siasos, G., Chrysohoou, C., Vogiatzi, G., Dimitropoulos, S., Charalambous, G., Kouskouni, E., & Tousoulis, D. (2018). The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: the role of NGAL. *Biomarkers in medicine*, 12(12), 1323–1330. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0100>

72. van Deursen, V. M., Damman, K., Voors, A. A., van der Wal, M. H., Jaarsma, T., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014). Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circulation. Heart failure*, 7(1), 35–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000242>

73. McGranaghan, P., Saxena, A., Düngen, H. D., Rubens, M., Appunni, S., Salami, J., Veledar, E., Lacour, P., Blaschke, F., Obradovic, D., Loncar, G., Tahirovic, E., Edelmann, F., Pieske, B., & Trippel, T. D. (2021). Performance of a cardiac lipid panel compared to four prognostic scores in chronic heart failure. *Scientific reports*, 11(1), 8164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87776-w>

74. Kosmas, C. E., Silverio, D., Sourlas, A., Montan, P. D., & Guzman, E. (2018). Role of spironolactone in the treatment of heart failure with preserved

ejection fraction. *Annals of translational medicine*, 6(23), 461.  
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.16>

75. Ferreira, J. P., Mentz, R. J., Pizard, A., Pitt, B., & Zannad, F. (2017). Tailoring mineralocorticoid receptor antagonist therapy in heart failure patients: are we moving towards a personalized approach?. *European journal of heart failure*, 19(8), 974–986. <https://doi.org/10.1002/ejhf.814>

76. Cotter, G., Davison, B. A., Mebazaa, A., Takagi, K., Novosadova, M., Freund, Y., & Cohen-Solal, A. (2021). Medical Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction-A Call for Comparative Research. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 1803. <https://doi.org/10.3390/jcm10091803>

77. Writing Committee, Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Jr, Allen, L. A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L. L., Fonarow, G. C., Ibrahim, N. E., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., Motiwala, S. R., Oliveros, E., Patterson, J. H., Walsh, M. N., Wasserman, A., Yancy, C. W., & Youmans, Q. R. (2021). 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(6), 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>

78. Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T., & Ohte, N. (2021). Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart failure reviews*, 26(1), 165–171. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10013-5>

79. Gilstrap, L., Austin, A. M., O'Malley, A. J., Gladders, B., Barnato, A. E., Tosteson, A., & Skinner, J. (2021). Association Between Beta-Blockers and Mortality and Readmission in Older Patients with Heart Failure: an Instrumental Variable Analysis. *Journal of general internal medicine*, 10.1007/s11606-021-06901-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06901-7>

80. Packer, M., Claggett, B., Lefkowitz, M. P., McMurray, J., Rouleau, J. L., Solomon, S. D., & Zile, M. R. (2018). Effect of neprilysin inhibition on renal

function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 6(7), 547–554. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30100-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30100-1)

81. Ferreira, J. P., Rossello, X., Eschalier, R., McMurray, J., Pocock, S., Girerd, N., Rossignol, P., Pitt, B., & Zannad, F. (2019). MRAs in Elderly HF Patients: Individual Patient-Data Meta-Analysis of RALES, EMPHASIS-HF, and TOPCAT. *JACC. Heart failure*, 7(12), 1012–1021. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.017>

82. Ferreira, J. P., Eschalier, R., Duarte, K., Damman, K., Gustafsson, F., Schou, M., Girerd, N., Fay, R., Tala, S., Pitt, B., Zannad, F., & Rossignol, P. (2020). Reduced Diuretic Dose in Patients Treated With Eplerenone: Data From the EPHEBUS Trial. *Circulation. Heart failure*, 13(5), e006597. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006597>

83. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr, Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2016). 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. *Circulation*, 134(13), e282–e293. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>

84. Stevens, P. E., Levin, A., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 158(11), 825–830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>

85. 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](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html).

86. Мареев, В.Ю., Фомин, И.В., Агеев, Ф.Т., Беграмбекова, Ю.Л., Васюк, Ю.А., Гарганеева, А.А., Гендлин, Г.Е., и др. (2018). Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 58(6S), 8 - 158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

87. Ma, C., Luo, H., Fan, L., Liu, X., & Gao, C. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian journal of medical and biological research*, 53(7), e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>

88. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J., & CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

89. Levey, A. S., Coresh, J., Greene, T., Stevens, L. A., Zhang, Y. L., Hendriksen, S., Kusek, J. W., Van Lente, F., & Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (2006). Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 145(4), 247–254. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004>

90. Stevens, L. A., & Levey, A. S. (2005). Measurement of kidney function. *The Medical clinics of North America*, 89(3), 457–473. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.11.009>

91. Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2011). Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(17), 1733–1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>

92. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, *29*(4), 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

93. Rangarajan, V., Chacko, S. J., Romano, S., Jue, J., Jariwala, N., Chung, J., & Farzaneh-Far, A. (2016). Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, *18*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0257-y>

94. Hu, K., Liu, D., Herrmann, S., Niemann, M., Gaudron, P. D., Voelker, W., Ertl, G., Bijnsens, B., & Weidemann, F. (2013). Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, *14*(3), 205–212. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes240>

95. Kadappu, K. K., & Thomas, L. (2015). Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart, lung & circulation*, *24*(3), 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.10.003>

96. Katsanos, A. H., Spence, J. D., Bogiatzi, C., Parissis, J., Giannopoulos, S., Frogoudaki, A., Safouris, A., Voumvourakis, K., & Tsivgoulis, G. (2014). Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-

analysis. *Stroke*, 45(11), 3352–3359.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007109>

97. Goroshi, M., & Chand, D. (2016). Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian heart journal*, 68(1), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.022>

98. *Біостатистика*. Підручник за заг. ред В.Ф.Москаленка. (2009). Київ: Книга плюс, 184 с.

99. Ланг, Т. А., & Сесик М. (2011). *Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. Леонова В.П., Москва: Практическая Медицина, 480 с.*

100. Петри, А., & К. Сэбин (2015). *Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 3-е изд., перераб. и доп., Москва: ГЭОТАР-Медиа, 216 с.*

101. Polo, T., & Miot, H. A. (2020). Use of ROC curves in clinical and experimental studies. *Jornal vascular brasileiro*, 19, e20200186. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200186>

102. Лисенко В. А. (2021). Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змін діастолічного наповнення серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка. *Запорізький медичний журнал*. 23(1), 17-23. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224832>

103. Лисенко В. А., Потапенко М. С., & Сиволап В. В. (2021) Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 14, (1)(35), 93-102. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853>

104. Сиволап В.В., & Лисенко В. А. (2021). Чи існує фенотип ХСН із «проміжною» ФВ ЛШ? Додаткові ехокардіографічні критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу з ФВ в «сірій



зоні». *Запорізький медичний журнал.* 23, 3(126). 322-330.

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.224710>

105. Сиволап В.В., & Лисенко В. А. (2021). Внесок хронічної серцевої недостатності в ремоделювання серця у хворих з фібриляцією передсердь.». *Запорізький медичний журнал.* 23, 4(127). 462-468.

*Запорізький медичний журнал.* 23, 4(127). 462-468.

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.229002>

106. Лисенко В.А. Myocardial Performance Index (TEI) як критерій систолічної дисфункції шлуночків у хворих на ХСН з ФВЛШ в межах «сірої зони» : зб. мат. Буковинського міжнар. мед.-фарм. конгр. студ. і молодих учених, м. Чернівці, 6-9 квіт. 2021 р. Чернівці, 2021. С. 105.

107. Лисенко В.А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця у хворих на хронічну серцеву недостатність з постійною формою фібриляції передсердь. «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» : зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. з міжнар. участю, присвячена дню науки ЗДМУ, м. Запоріжжя, 15 квіт. 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 94.

108. Лисенко В.А. Додаткові критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН. «XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» : зб. тез за мат. конгресу, м. Тернопіль, 12-14 квіт. 2021 р. м. Тернопіль, 2021. С. 13-14.

109. Lysenko V.A., & Syvolap V.V. (2021) Features of structural and geometric remodeling of the heart in patients with chronic heart failure with a permanent type of atrial fibrillation. Scientific Collection «InterConf», (50): Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in The Context of Social Crises» (April 11-12, 2021). Tokyo, Japan, p. 407-408.

110. Lysenko, V.A., Syvolap, V.V., & Potapenko M.S. (2020). The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the

heart in patients with CHF of ischemic origin. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*, 3, 59-66.

111. Lysenko. V.A., Syvolap V.V., & Potapenko M.S. (2021) The relationship between systolic function and serum NGAL levels in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Zaporozhye medical journal*, 23(2). 184-188. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.223741>

112. Lysenko. V., & Syvolap V. (2021) Cardiac remodeling and urinary NAG levels in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2(3), 23-27.

113. Сиволап В.В., & Лисенко В. А. (2021) Залежність фільтраційної здатності нирок від фенотипу хронічної серцевої недостатності, показників систолічної та діастолічної функції серця. *Патологія*, 18(51). 4-11 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.223742>

114. Lysenko. V.A., Potapenko M.S., Syvolap V.V. (2021) Changes in systolic function in patients with chronic heart failure depending on concentration of NGAL in serum. *OSCON 2021: Abstract book for 3<sup>rd</sup> international translational medicine congress of students and young physicians*, Osijek, Croatia. p. 84

115. Lysenko. V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. (2021) Markers KIM-1 and NAG in urine, NGAL in serum in the diagnosis of tubulointerstitial injury of kidneys in patients with CHF. *ISCOMS 2021: Abstract book for 28<sup>th</sup> International Student Congress of (bio) Medical Sciences*, Groningen, Netherlands, 8-10.06.21, p. 225

116. Лисенко В.А., Потапенко М.С. Рівень КІМ-1 в сечі та зміни структурних і функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу. «*International Medical Students Conference in Poltava 2021*»: зб. тез 2-ої міжнар. студ. наук. конф., м. Полтава, 25- 26 бер. 2021р. Полтава, 2021. С. 11-12

117. Лисенко В.А. Стан фільтраційної здатності нирок в залежності від фенотипів хронічної серцевої недостатності. «*Досягнення сучасної медичної*



та фармацевтичної науки – 2020» : зб. тез доп. наук. конф. студ. ЗДМУ, м. Запоріжжя, 16 груд. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 12.

118. Лисенко В.А. Можливості маркерів KIM-1 та NAG в сечі, NGAL в сироватці в діагностиці ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН. «Динаміка, Рух, та розвиток сучасної науки» : мат. І міжнар. студ. наук. конф., м. Луцьк, 05 бер. 2021 р. Луцьк, 2021. С. 106.

119. Лисенко В.А. Чи може бути NGAL маркером кардіального ремоделінга у хворих на ХСН ішемічного генезу? «*YOUNG SCIENCE 3.0*» : зб. тез до наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Київ, 26 бер. 2021 р. Київ, 2021. С. 70-71.

120. Лисенко В.А. Залежність показників структурно-функціональної перебудови серця із рівнем NAG в сечі у хворих на ХСН ішемічного генезу. «*Інновації в медицині та фармації*» : тези доп. 90-ї наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених з міжнар. уч., м. Івано-Франківськ, 25-27 бер. 2021 р. м. Івано-Франківськ, 2021. С. 90

121. Lysenko V.A., Syvolap V.V. (2021) Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 5(69), 33-37. <https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.69.42>

122. Lysenko V.A. (2021) Are there benefits of low doses of ACE inhibitors, MRAs, diuretics and statins in the treatment of heart failure? *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 14(2), 226-231. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232175>

123. Lysenko V.A., Syvolap V.V. (2021) Dose-dependent efficacy and safety of drugs in patients with chronic heart failure? Scientific Collection «InterConf», (66): *Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays»* (July 16-18, 2021). Washington, USA, 358-359.

124. Лашкул Д. А. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування хронічної серцевої недостатності ішемічного

генезу у хворих з дисфункцією нирок : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Запорізь. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2017. 43 с.

125. Музика Н. О. Ендотеліальна дисфункція і ремоделювання лівого шлуночка при серцевій недостатності у хворих з ІХС та ефективність різних методів лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Івано-Франків. нац. мед. ун-т. 2018. 20 с.

126. Bristow, M. R., Kao, D. P., Brethett, K. K., Altman, N. L., Gorcsan, J., 3rd, Gill, E. A., Lowes, B. D., Gilbert, E. M., Quaife, R. A., & Mann, D. L. (2017). Structural and Functional Phenotyping of the Failing Heart: Is the Left Ventricular Ejection Fraction Obsolete?. *JACC. Heart failure*, 5(11), 772–781. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.009>

127. Nauta, J. F., Hummel, Y. M., Tromp, J., Ouwerkerk, W., van der Meer, P., Jin, X., Lam, C., Bax, J. J., Metra, M., Samani, N. J., Ponikowski, P., Dickstein, K., Anker, S. D., Lang, C. C., Ng, L. L., Zannad, F., Filippatos, G. S., van Veldhuisen, D. J., van Melle, J. P., & Voors, A. A. (2020). Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: clinical characteristics, pathophysiology and response to treatment. *European journal of heart failure*, 22(7), 1147–1155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1632>

128. Heinzl, F. R., Hohendanner, F., Jin, G., Sedej, S., & Edelmann, F. (2015). Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 119(10), 1233–1242. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00374.2015>

129. Simpson, T. F., Tyler, J. M., Thomas, R. C., Fang, Q., Bibby, D., & Schiller, N. B. (2019). Mitral annular peak systolic and diastolic velocities are characteristic of healthy hearts: A Doppler tissue imaging study. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 36(3), 433–438. <https://doi.org/10.1111/echo.14247>

130. Wenzelburger, F. W., Tan, Y. T., Choudhary, F. J., Lee, E. S., Leyva, F., & Sanderson, J. E. (2011). Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*, 13(9), 953–960. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr081>

131. Yang, H., Wang, Y., Negishi, K., Nolan, M., & Marwick, T. H. (2016). Pathophysiological effects of different risk factors for heart failure. *Open heart*, 3(1), e000339. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000339>

132. Фоменко, Е.В., Берестень, Н.Ф., Ткаченко, С.Б., Колесников, В.Н., & Романов, С.Н. (2018). Индекс Tei - ранний маркер диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани. *Медицинский алфавит*, 4(36), 42-48.

133. Sanchez Mejia, A. A., Simpson, K. E., Hildebolt, C. F., Pahl, E., Matthews, K. L., Rainey, C. A., Canter, C. E., Jay, P. Y., & Johnson, M. C. (2014). Tissue Doppler Septal Tei Index Indicates Severity of Illness in Pediatric Patients With Congestive Heart Failure. *Pediatric Cardiology*, 35(3), 411-418. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0794-1>

134. Bruch, C., Schmermund, A., Dages, N., Katz, M., Bartel, T., & Erbel, R. (2002). Tei-index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 18(2), 101-110. <https://doi.org/10.1023/a:1014664418322>

135. Baykan, M., Erem, C., Gedikli, O., Nacihasanoglu, A., Erdogan, T., Kocak, M., Kaplan, S., Kiriş, A., Orem, C., & Celik, S. (2008). Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Tei Index by Tissue Doppler Imaging in Patients with Cushing's Syndrome. *Echocardiography*, 25(2), 182-190. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00572.x>

136. Соколов, А. А., Марцинкевич, Г. И., & Сморгон, А. В. (2019). Диагностическое значение эхокардиографического миокардиального индекса ТЕІ в оценке нарушений насосной и контрактильной функций левого желудочка, возрастные и нозологические аспекты. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*, 34(1), 61-68. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-61-68>

137. Hilde, J. M., Skjørten, I., Grøtta, O. J., Hansteen, V., Melsom, M. N., Hisdal, J., Humerfelt, S., & Steine, K. (2013). Right Ventricular Dysfunction and Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(12), 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091>

138. Bhat, P. K., Khan, I., Finkelhor, R. S., Bahler, R. C., & Rovner, A. L. (2014). Right Ventricular Myocardial Performance Index Derived from Tissue Doppler Echocardiography Is Useful in Differentiating Apical Ballooning Syndrome from Cardiomyopathy Due to Left Anterior Descending Coronary Artery Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(1), 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.09.001>

139. Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., & Хашиева Ф.М. (2016). Вклад дисфункции правого желудочка в картину хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*, 21(8), 53-57. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-53-57>

140. Smith, D. H., Thorp, M. L., Gurwitz, J. H., McManus, D. D., Goldberg, R. J., Allen, L. A., Hsu, G., Sung, S. H., Magid, D. J., & Go, A. S. (2013). Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 6(3), 333-342. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221>

141. Pfeffer, M. A., Shah, A. M., & Borlaug, B. A. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation research*, 124(11), 1598-1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>

142. Edwards, N. C., Ferro, C. J., Townend, J. N., & Steeds, R. P. (2008). Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart (British Cardiac Society)*, 94(8), 1038-1043. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.137539>

143. Табакович-Вацеба В. О. Роль кардіотропних аутоантитіл в прогнозуванні розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка та оцінці ефективності застосування бета-адреноблокатору у хворих на ІХС похилого віку : автореф. дис. ... канд. мед. освіти : 14.01.11 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2017. 23 с.

144. Velagaleti, R. S., Gona, P., Pencina, M. J., Aragam, J., Wang, T. J., Levy, D., D'Agostino, R. B., Lee, D. S., Kannel, W. B., Benjamin, E. J., & Vasan, R. S. (2014). Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure

with preserved versus reduced ejection fraction. *The American journal of cardiology*, 113(1), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.028>

145. Lam, C. S., Roger, V. L., Rodeheffer, R. J., Bursi, F., Borlaug, B. A., Ommen, S. R., Kass, D. A., & Redfield, M. M. (2007). Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*, 115(15), 1982–1990. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659763>

146. Shah A. M. (2013). Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Current heart failure reports*, 10(4), 341–349. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0166-4>

147. Kane, G. C., Karon, B. L., Mahoney, D. W., Redfield, M. M., Roger, V. L., Burnett, J. C., Jr, Jacobsen, S. J., & Rodeheffer, R. J. (2011). Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*, 306(8), 856–863. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1201>

148. Gori, M., Senni, M., Gupta, D. K., Charytan, D. M., Kraigher-Krainer, E., Pieske, B., Claggett, B., Shah, A. M., Santos, A. B., Zile, M. R., Voors, A. A., McMurray, J. J., Packer, M., Bransford, T., Lefkowitz, M., Solomon, S. D., & PARAMOUNT Investigators (2014). Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*, 35(48), 3442–3451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu254>

149. Meijers, W. C., van der Velde, A. R., & de Boer, R. A. (2016). Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 24(4), 252–258. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0817-7>

150. Gorter, T. M., Hoendermis, E. S., van Veldhuisen, D. J., Voors, A. A., Lam, C. S., Geelhoed, B., Willems, T. P., & van Melle, J. P. (2016). Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*, 18(12), 1472–1487. <https://doi.org/10.1002/ejhf.630>

151. Naeije, R., Vachiery, J. L., Yerly, P., & Vanderpool, R. (2013). The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular

disease. *The European respiratory journal*, 41(1), 217–223.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.00074312>

152. Obokata, M., Reddy, Y., Melenovsky, V., Pislaru, S., & Borlaug, B. A. (2019). Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European heart journal*, 40(8), 689–697. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809>

153. Cuglan, B., Ermis, N., Yetkin, E., Karakus, Y., Kurtoglu, E., & Ozdemir, R. (2020). Evaluation of right ventricle systolic and diastolic function in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Sanamed*, 15(2), 131-137. <https://doi.org/10.24125/sanamed.v15i2.417>

154. Li, C., Zhang, J., Zhou, C., Huang, L., Tang, H., & Rao, L. (2010). Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate the non-invasive assessment of left ventricular filling pressure in patients with non-valvular atrial fibrillation?. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 11(3), 296–301. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep218>

155. Adhikaree, A., Malla, R., Sah, R., Maskey, A., Rajbhandari, S., Sharma, D., Gautam, B., & Najmy, S. (2019). Echocardiographic assessment of Diastolic Function in patients with Atrial Fibrillation. *Nepalese Heart Journal*, 16(2), 17-21. <https://doi.org/10.3126/njh.v16i2.26312>

156. Heywood, J. T., Fonarow, G. C., Costanzo, M. R., Mathur, V. S., Wigneswaran, J. R., Wynne, J., & ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators (2007). High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of cardiac failure*, 13(6), 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.03.011>

157. Mavrakanas, T. A., Khattak, A., Singh, K., & Charytan, D. M. (2018). Echocardiographic parameters and renal outcomes in patients with preserved renal function, and mild- moderate CKD. *BMC nephrology*, 19(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0975-5>

158. Park, C. S., Park, J. J., Oh, I. Y., Yoon, C. H., Choi, D. J., Park, H. A., Kang, S. M., Yoo, B. S., Jeon, E. S., Kim, J. J., Cho, M. C., Chae, S. C., Ryu, K. H., Oh, B. H., & KorHF Investigators (2017). Relation of Renal Function with Left



Ventricular Systolic Function and NT-proBNP Level and Its Prognostic Implication in Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Korean circulation journal*, 47(5), 727–741. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0050>

159. Ханюков О. О., Сапожниченко, Л. В., Смольянова, О. В., Ковтун, О. В., Дорошенко А. М. (2020). Ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та стеатоз печінки. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(156), 174-178. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-174-178>

160. Загородня Л. І. Особливості патогенезу порушень водно-сольового обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність та обґрунтування шляхів їх корекції : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України». Одеса, 2015. 138 с.

161. Лашкул, Д. А. (2014). Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, асоційовану з нирковою дисфункцією. *Запорізький медичний журнал*, 16(2), 18–21. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25233>

162. Garimella, P. S., Lee, A. K., Ambrosius, W. T., Bhatt, U., Cheung, A. K., Chonchol, M., Craven, T., Hawfield, A. T., Jotwani, V., Killeen, A., Punzi, H., Sarnak, M. J., Wall, B. M., Ix, J. H., & Shlipak, M. G. (2019). Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *European heart journal*, 40(42), 3486–3493. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz392>

163. Beker, B. M., Corleto, M. G., Fieiras, C., & Musso, C. G. (2018). Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *International urology and nephrology*, 50(4), 705–713. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>

164. Yang, C. H., Chang, C. H., Chen, T. H., Fan, P. C., Chang, S. W., Chen, C. C., Chu, P. H., Chen, Y. T., Yang, H. Y., Yang, C. W., & Chen, Y. C. (2016). Combination of Urinary Biomarkers Improves Early Detection of Acute Kidney Injury in Patients With Heart Failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 80(4), 1017–1023. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0886>

165. Jungbauer, C. G., Uecer, E., Stadler, S., Birner, C., Buchner, S., Maier, L. S., & Luchner, A. (2016). N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 21(6), 490–498. <https://doi.org/10.1111/nep.12632>
166. Driver, T. H., Katz, R., Ix, J. H., Magnani, J. W., Peralta, C. A., Parikh, C. R., Fried, L., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Sarnak, M. J., Shlipak, M. G., & Health ABC Study (2014). Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 64(1), 49–56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.432>
167. Grodin, J. L., Perez, A. L., Wu, Y., Hernandez, A. F., Butler, J., Metra, M., Felker, G. M., Voors, A. A., McMurray, J. J., Armstrong, P. W., Califf, R. M., Starling, R. C., O'Connor, C. M., & Tang, W. H. (2015). Circulating Kidney Injury Molecule-1 Levels in Acute Heart Failure: Insights From the ASCEND-HF Trial (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure). *JACC. Heart failure*, 3(10), 777–785. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.06.006>
168. Park, M., Vittinghoff, E., Liu, K. D., Shlipak, M. G., & Hsu, C. Y. (2013). Urine Biomarkers Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) Have Different Patterns in Heart Failure Exacerbation. *Biomarker insights*, 8, 15–18. <https://doi.org/10.4137/BMLS11479>
169. Savic-Radojevic, A., Pljesa-Ercegovac, M., Matic, M., Simic, D., Radovanovic, S., & Simic, T. (2017). Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances in clinical chemistry*, 79, 93–152. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.09.002>
170. Колегова, И.И., Чернявина, А.И., & Козиолова, Н.А. (2018). Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. *Российский кардиологический журнал*, 23(1), 21–26. <https://doi.org/10.15829/1560.4071.2018.1.21.26>
171. Verbrugge, F. H., Dupont, M., Shao, Z., Shrestha, K., Singh, D., Finucan, M., Mullens, W., & Tang, W. H. (2013). Novel urinary biomarkers in



detecting acute kidney injury, persistent renal impairment, and all-cause mortality following decongestive therapy in acute decompensated heart failure. *Journal of cardiac failure*, 19(9), 621–628. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.07.004>

172. Cediel, G., Santiago-Vacas, E., & Bayes-Genis, A. (2018). Biomarkers and heart–kidney interaction. *European Heart Journal Supplements*, 20(suppl\_G), G28–G36. doi:10.1093/eurheartj/suy021

173. Maisel, A. S., Mueller, C., Fitzgerald, R., Brikhan, R., Hiestand, B. C., Iqbal, N., Clopton, P., & van Veldhuisen, D. J. (2011). Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *European journal of heart failure*, 13(8), 846–851. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr087>

174. Solbu, M. D., Toft, I., Løchen, M. L., Mathiesen, E. B., Eriksen, B. O., Melsom, T., Njølstad, I., Wilsgaard, T., & Jenssen, T. G. (2016). N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase Does Not Enhance Prediction of Cardiovascular or All-Cause Mortality by Albuminuria in a Low-Risk Population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 27(2), 533–542. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014100960>

175. Allgaier, R., Strack, C., Wallner, S., Hubauer, U., Uecer, E., Lehn, P., Keyser, A., Luchner, A., Maier, L., & Jungbauer, C. (2020). N-acetyl-b-D-glucosaminidase: A potential cardiorenal biomarker with a relevant impact on ICD shock therapies and mortality. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 25(12), 888–896. <https://doi.org/10.1111/nep.13776>

176. Lobato, G. R., Lobato, M. R., Thomé, F. S., & Veronese, F. V. (2017). Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 50(5), e6106. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176106>

177. Poniatowski, B., Malyszko, J., Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J. S., & Dobrzycki, S. (2009). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and

coronary artery disease. *Kidney & blood pressure research*, 32(2), 77–80. <https://doi.org/10.1159/000208989>

178. Alvelos, M., Pimentel, R., Pinho, E., Gomes, A., Lourenço, P., Teles, M. J., Almeida, P., Guimarães, J. T., & Bettencourt, P. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(3), 476–481. <https://doi.org/10.2215/CJN.06140710>

179. Macdonald, S., Arendts, G., Nagree, Y., & Xu, X. F. (2012). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC cardiovascular disorders*, 12, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-8>

180. Mortara, A., Bonadies, M., Mazzetti, S., Fracchioni, I., Delfino, P., Chioffi, M., Bersano, C., & Specchia, G. (2013). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts worsening of renal function in acute heart failure: methodological and clinical issues. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 14(9), 629–634. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3283629ca6>

181. Shrestha, K., Shao, Z., Singh, D., Dupont, M., & Tang, W. H. (2012). Relation of systemic and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels to different aspects of impaired renal function in patients with acute decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*, 110(9), 1329–1335. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.035>

182. Siasos, G., Tousoulis, D., Michalea, S., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Athanasiou, D., Tourikis, P., Gouliopoulos, N., Miliou, A., Mourouzis, K., Limperi, M., Mazaris, S., Papavassiliou, A. G., & Stefanadis, C. (2014). Novel biomarkers assessing renal function in heart failure: relation to inflammatory status and cardiac remodelling. *Current medicinal chemistry*, 21(34), 3976–3983. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140826114656>

183. Martínez-Martínez, E., Buonafine, M., Boukhalifa, I., Ibarrola, J., Fernández-Celis, A., Kolkhof, P., Rossignol, P., Girerd, N., Mulder, P., López-Andrés, N., Ouvrard-Pascaud, A., & Jaisser, F. (2017). Aldosterone Target NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Is Involved in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction Through NFκB Pathway. *Hypertension (Dallas, Tex. :*

1979),

70(6),

1148–1156.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09791>

184. Yndestad, A., Landrø, L., Ueland, T., Dahl, C. P., Flo, T. H., Vinge, L. E., Espevik, T., Frøland, S. S., Husberg, C., Christensen, G., Dickstein, K., Kjekshus, J., Øie, E., Gullestad, L., & Aukrust, P. (2009). Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European heart journal*, *30*(10), 1229–1236. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp088>

185. Шаленкова, М. А., Михайлова, З. Д., & Климкин П. Ф. (2018). NGAL как маркер некоторых внепочечных осложнений при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. *58*(S3), 19–26 <https://doi.org/10.18087/cardio.2416>

186. Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Aboyans, V., Brodmann, M., Cifková, R., Cosentino, F., De Carlo, M., Gallino, A., Landmesser, U., Laurent, S., Lekakis, J., Mikhailidis, D. P., Naka, K. K., Protogerou, A. D., Rizzoni, D., Schmidt-Trucksäss, A., Van Bortel, L., Weber, T., Yamashina, A., Zimlichman, R., ... Townsend, R. R. (2015). The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, *241*(2), 507–532. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>

187. Sahinarslan, A., Kocaman, S. A., Bas, D., Akyel, A., Ercin, U., Zengin, O., & Timurkaynak, T. (2011). Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coronary artery disease*, *22*(5), 333–338. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283472a71>

188. Baldasseroni, S., Urso, R., Orso, F., Bianchini, B. P., Carbonieri, E., Cirò, A., Gonzini, L., Leonardi, G., Marchionni, N., Maggioni, A. P., & IN-CHF Investigators (2011). Relation between serum sodium levels and prognosis in outpatients with chronic heart failure: neutral effect of treatment with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, *12*(10), 723–731. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32834ae87e>

189. Su, Y., Ma, M., Zhang, H., Pan, X., Zhang, X., Zhang, F., Lv, Y., & Yan, C. (2020). Prognostic value of serum hyponatremia for outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: An observational cohort study. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(5), 101. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9231>
190. McGranaghan, P., Saxena, A., Düngen, H. D., Rubens, M., Appunni, S., Salami, J., Veledar, E., Lacour, P., Blaschke, F., Obradovic, D., Loncar, G., Tahirovic, E., Edelmann, F., Pieske, B., & Trippel, T. D. (2021). Performance of a cardiac lipid panel compared to four prognostic scores in chronic heart failure. *Scientific reports*, 11(1), 8164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87776-w>
191. Rich, J. D., Burns, J., Freed, B. H., Maurer, M. S., Burkhoff, D., & Shah, S. J. (2018). Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, 7(20), e009594. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009594>
192. Chen, X., Savarese, G., Dahlström, U., Lund, L. H., & Fu, M. (2019). Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with mid-range ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 108(12), 1394–1405. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01477-z>
193. Лашкул Д. А. (2016). Предиктори розвитку несприятливих подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією. *Запорізький медичний журнал*, 18(3), 4-9. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76914>
194. Kim, Y. H., Han, K. D., Jung, J. H., Yoo, S. J., Lee, S. S., Lee, W. Y., Park, H. S., & Kim, S. M. (2020). Weight change and the incidence of heart failure in the Korean population: data from the National Health Insurance Health checkup 2005-2015. *European journal of preventive cardiology*, zwaa049. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa049>
195. Bennett, S., Wong, C. W., Griffiths, T., Stout, M., Khan, J. N., Duckett, S., Heatlie, G., & Kwok, C. S. (2020). The prognostic value of Tei index in acute

myocardial infarction: a systematic review. *Echo research and practice*, 7(4), 49–58. <https://doi.org/10.1530/ERP-20-0017>

196. Strange, G., Stewart, S., Celermajer, D., Prior, D., Scalia, G. M., Marwick, T., Ilton, M., Joseph, M., Codde, J., Playford, D., & National Echocardiography Database of Australia contributing sites (2019). Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(15), 1851–1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.004>

197. Sun, W., Zhang, H., Guo, J., Zhang, X., Zhang, L., Li, C., & Zhang, L. (2016). Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine*, 95(6), e2554. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002554>

198. Leong, D. P., McMurray, J., Joseph, P. G., & Yusuf, S. (2019). From ACE Inhibitors/ARBs to ARNIs in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 2/5). *Journal of the American College of Cardiology*, 74(5), 683–698. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.068>

199. Khan, M. S., Fonarow, G. C., Ahmed, A., Greene, S. J., Vaduganathan, M., Khan, H., ... Butler, J. (2017). Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 10(8), e003956. doi:10.1161/circheartfailure.117.003956

200. Fudim, M., Kelly, J. P., Brophy, T. J., DeVore, A. D., Hammill, B. G., Peterson, E. D., Pitt, B., Yancy, C., Fonarow, G. C., & Hernandez, A. F. (2020). Trends in Treatment for Patients Hospitalized with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Before and After Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT). *The American journal of cardiology*, 125(11), 1655–1660. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.02>.

201. Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A. G., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke, W., Duvinage, A., Stahrenberg, R., Durstewitz, K., Löffler, M., Düngen, H. D., Tschöpe, C., Herrmann-Lingen, C., Halle, M., Hasenfuss, G., Gelbrich, G., Pieske, B., & Aldo-DHF Investigators (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with



preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8), 781–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.905>

202. Chen, Y., Wang, H., Lu, Y., Huang, X., Liao, Y., & Bin, J. (2015). Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC medicine*, 13, 10. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0261-8>

203. Scirica, B. M., Morrow, D. A., Cannon, C. P., Ray, K. K., Sabatine, M. S., Jarolim, P., Shui, A., McCabe, C. H., Braunwald, E., & PROVE IT-TIMI 22 Investigators (2006). Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(11), 2326–2331. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.034>

204. Takano, H., Mizuma, H., Kuwabara, Y., Sato, Y., Shindo, S., Kotooka, N., Fujimatsu, D., Kobayashi, Y., Inoue, T., Node, K., Komuro, I., & PEARL Study Investigators (2013). Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 77(4), 917–925. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1062>

205. Erbs, S., Beck, E. B., Linke, A., Adams, V., Gielen, S., Kränkel, N., Möbius-Winkler, S., Höllriegel, R., Thiele, H., Hambrecht, R., & Schuler, G. (2011). High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling--results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *International journal of cardiology*, 146(1), 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.019>

206. Ashton, E., Windebank, E., Skiba, M., Reid, C., Schneider, H., Rosenfeldt, F., Tonkin, A., & Krum, H. (2011). Why did high-dose rosuvastatin not improve cardiac remodeling in chronic heart failure? Mechanistic insights from the UNIVERSE study. *International journal of cardiology*, 146(3), 404–407. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.12.028>

207. Qu, H., Meng, Y. Y., Chai, H., Liang, F., Zhang, J. Y., Gao, Z. Y., & Shi, D. Z. (2018). The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of medical research*, 23(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0353-6>

## ДОДАТОК А1

(ЗАТВЕРДЖУЮ)  
 Директор КНП «Міська клінічна  
 лікарня №1 Івано-Франківської міської ради»  
 Василик Т.П.  
 Прізвище І.Б.  
 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Спосіб діагностики ураження губулоінтерстицію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за даними рівня маркеру КІМ-1»  
 ( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиводан Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович, Потаренко Марина Станіславівна  
 ( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
- Джерело інформації: Lysenko, V.A. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin / V.A. Lysenko, V.V. Syvolar, M.S. Potarenko. *Journal of Social Science, Nursing, Public Health and Education*, 2020. Issue 3, p.59-66.  
 ( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідної даної статті, № патенту тощо )<sup>1</sup>
- Впроваджено за 2021 р. в КНП Міська клінічна лікарня №1 Івано-Франківської міської ради  
 ( назва лікувально-профілактичної установи )<sup>2</sup>
- Строки впровадження: з січня - червень 2021 року \_\_\_\_\_
- Загальна кількість спостережень: 31 пацієнт \_\_\_\_\_
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення строків лікування, тимчасової непрацездатності Зменшення летальності, інвалідності, захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 55%	на 55%

8. Зауваження, додатки: немає  
 «03» 08 2021 р.

Відповідальна за впровадження \_\_\_\_\_ зав. терапевтичним відділенням Чужак Н.С.

## ДОДАТОК А2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка)  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Лисенко Владислав Андрійович, Сиволап Віталій Вікторович.  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змін діастолічного наповнення серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка/ В. А. Лисенко. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1 (124). С.17-23 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224832>  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листу, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2021 р. в КНП \_\_\_\_\_  
( назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: з січня по червень 2021 року \_\_\_\_\_
6. Загальна кількість спостережень: 64 пацієнта \_\_\_\_\_
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) \_\_\_\_\_

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 60%	на 60%

8. Зауваження, додатки: немає  
«16» 08 2021 р.

Відповідальний за впровадження ЗСЦ КНП МІ \_\_\_\_\_  
(посада, підпис, ПІБ)

*Владислав Лисенко*



## ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «Міська клінічна  
 лікарня №3 івано-Франківської міської ради»  
 Василук Т.П.  
 Прізвище І.Б.  
 «08» 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Удосконалення діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка»  
(назва програми для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, 69035 м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Лисенко Владислав Андрійович, Сиволан Віталій Вікторович, Поташенко Марина Станіславівна  
(складова хвороби, в якій впроваджується)
- Джерело інформації: стаття Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. А. Лисенко, М. С. Поташенко, В. В. Сиволан. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, №1 (35). с. 93-102 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853>  
(назва, рік видавництва, методичних рекомендацій, інформаційного ресурсу, адреси сторінки статті, № підпису тобою)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП \_\_\_\_\_  
(назва і повна професійна назва установи)
- Строки впровадження: з січня 2021 року по червень 2021 року \_\_\_\_\_
- Загальна кількість епідотримувачів: 60 пацієнтів \_\_\_\_\_
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3) \_\_\_\_\_

Показники <sup>2</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>3</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розхворення співробітників	на 72%	на 72%

8. Зауваження, додатки: немає  
 «17» 08 2021 р.

Відповідальна за впровадження \_\_\_\_\_



зав. терапевтичним відділенням Чужак Н.С.  
(підпис, прізвище, ІПН)

## ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ «Клініка Мотор- Січ»  
Заслужений лікар України Л.І. Завгородня

( керівник установи, в якій проведено впровадження)

2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення способу діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович, Потаненко Марина Станіславівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: стаття Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змія діастолічного наповнення серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка/ В. А. Лисенко. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1 (124). С.17-23 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224832>.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

Впроваджено за 2021 р. в дієвально- діагностичну роботу ТОВ «Клініка Мотор- Січ» вул. Брюлова 6, 69068  
( назва лікувально-профілактичної установи)

4. Строки впровадження: з січня 2021 року по червень 2021 року \_\_\_\_\_
5. Загальна кількість спостережень: 58 пацієнтів \_\_\_\_\_
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 68%	на 68%

7. Зауваження, додатки: немає  
Відповідальний за впровадження  
Заступник директора з лікувальної роботи

«17» 08 2021 р.


 Т.І. Міронова

## ДОДАТОК А5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «КЛШІМД м. Львова»  
 Самчук О. О.

20 21 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка  
( назва проєкції для впровадження )
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович, Потапенко Марина Станіславівна

( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )

3. Джерело інформації: Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка/ В. А. Лисенко, М. С. Потапенко, В. В. Сиволап. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, №1 (35), с. 93-102 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853>

( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, викладні дані статті, № патенту тощо )

4. Впроваджено за 2021 р. в КНП «КЛШІМД м. Львова»  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження: січень по червень 2021 року \_\_\_\_\_
6. Загальна кількість спостережень: 52 пацієнтів \_\_\_\_\_
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 ) \_\_\_\_\_

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності		
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 67%	на 67%

8. Зауваження, додатки: немає  
 «18» 08 2021 р.

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_





## ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного

медичного університету

д.мед.н., професор

В.А. Візір

2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Спосіб діагностики ураження тубулоінтерстицію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за даними рівнів маркеру KIM-1»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Лисенко Владислав Андрійович, Сиволап Віталій Вікторович.  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. **Джерела інформації:** стаття Lysenko, V.A. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin/ V.A. Lysenko, V.V. Syvolap, M.S. Potapenko. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*. 2020. Issue 3. p.59-66.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** січень 2021 року - червень 2021 року.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.
7. **Затверджено:** на засіданні кафедри (протокол № 12 від 18.06.2021 р.).
8. **Зауваження, додатки немає.**

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри  
внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ  
кандидат медичних наук, доцент

Деміденко О.В.

## ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська лікарня №7» ЗМП

Ємирнова І.К.  
(короткий зміст висновку, який проведено впровадження)  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Удосконалення способу діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович, Потапенко Марина Станіславівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
- Джерело інформації: стаття Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка/ В. А. Лисенко, М. С. Потапенко, В. В. Сиволап. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, №1 (35). с. 93-102 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853>.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська лікарня №7» ЗМП

(назва лікувально-профілактичної установи)

- Строки впровадження: з січня 2021 року по червень 2021 року \_\_\_\_\_
- Загальна кількість спостережень: 64 пацієнтів \_\_\_\_\_
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) \_\_\_\_\_

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 73%	на 73%

7. Зауваження, додатки: немає \_\_\_\_\_

«19» 08 2021 р.

Відповідальний за впровадження  
Заст. директора КНП «Міська лікарня №7» ЗМП  
з поліклінічної роботи \_\_\_\_\_

(посада, підпис, ПІБ)

Скрипник М.А. \_\_\_\_\_

## ДОДАТОК А8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет»

Т.З.Кобрин  
« 19 » 08 2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Удосконалення діагностики ураження тубулоінтерстицію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за даними рівнів маркеру КІМ-1».

**Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович.

**Джерела інформації:** Lysenko, V.A. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin/ V.A. Lysenko, V.V. Syvolap, M.S. Potapenko. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*. 2020. Issue 3. p.59-66.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра терапії і сімейної медицини ПО, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

**Термін впровадження:** січень - червень 2021 року.

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 12 від 30 червня 2021 р.).

Завідувач кафедри терапії  
і сімейної медицини ПО,  
ДВНЗ «Івано-Франківський  
національний медичний університет»,  
доктор медичних наук, професор

Л.В. Глушко



## ДОДАТОК А9



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Удосконалення способу діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка  
 (назва пропозиції для впровадження)
  - Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович, Потапенко Марина Станіславівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
  - Джерело інформації: стаття Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка/ В. А. Лисенко, М. С. Потапенко, В. В. Сиволап. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, №1 (35). с. 93-102 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853>.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листу, виходу даної статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП «Міська лікарня №6» ЗМР  
 (назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: з січня 2021 року по червень 2021 року
  - Загальна кількість спостережень: 62 пацієнти
  - Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 70%	на 70%

- Зауваження, додатки: немає  
Відповідальний за впровадження  
Завідувач кардіологічного відділення

«20» 08 2021 р.

Добровольська Н.І.

## ДОДАТОК А10

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 І.В. Геруш  
 « 25 » \_\_\_\_\_ 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Удосконалення діагностики ураження тубулоінтерстицію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за даними рівнів маркеру KIM-1».

**Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович.

**Джерела інформації:** Lysenko, V.A. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin/ V.A. Lysenko, V.V. Syvolap, M.S. Potapenko. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*. 2020. Issue 3. p.59-66.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.

**Термін впровадження:** січень- червень 2021 року.

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 1 від 20.08, 2021 р.).

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,  
 фізичної реабілітації та  
 спортивної медицини  
 Буковинського державного  
 медичного університету,  
 доктор медичних наук, професор



В. К. Ташук



## ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «КЛІМД» ДМР  
 Корпусенко В.Г.  
 «25» 08 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка»
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Лисенко Владислав Андрійович, Сиволап Віталій Викторович, Потапенко Марина Станіславівна
3. Джерело інформації: Лисенко В.А. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка/ В. А. Лисенко, М. С. Потапенко, В. В. Сиволап. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, №1 (35). с. 93-102 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853>
4. Впроваджено за 2021 р. в КНП «КЛІМД» ДМР у 2 кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарду.
5. Строки впровадження: з січня 2021 року по червень 2021 року
6. Загальна кількість спостережень: 58 пацієнтів
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації ( п.3 )

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення термінів перебування у стаціонарі	2-3 дні	1 день
Зменшення економічних витрат за рахунок оптимізації терапії	30	15

8. Зауваження, додати: немає  
 «25» 08 2021 р.

Відповідальний за впровадження

Зав. 2 кардіологічним відділенням  
 для хворих на інфаркт міокарда

Щукіна Л.О.

## ДОДАТОК А12

ЗАТВЕРДЖУЮ



Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького член-кор. НАМН України  
проф. М.Р. Гжегоцький  
2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Удосконалення діагностики хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка».

**Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26., Лисенко Владислав Андрійович, Сиволап Віталій Вікторович.

**Джерела інформації:** Лисенко В. А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змін діастолічного наповнення серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка/ В. А. Лисенко. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1 (124). С.17-23 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224832>

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини ФПДО, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Термін впровадження:** січень - червень 2021 року.

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 1 від 20.08.21 рр.).

Завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО,  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор,  
Академік АНВОУ

Ю.Г. Кияк

## ДОДАТОК А13



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Проректор з наукової роботи  
 Дніпровського державного  
 медичного університету  
 професор Олександр ГУДАР'ЯН  
 « 31 » 08 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Удосконалення діагностики ураження тубуло-інтерстицію у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за даними рівнів маркеру KIM-1».

**Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет (69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Сиволап Віталій Вікторович, Лисенко Владислав Андрійович.

**Джерела інформації:** Lysenko. V.A. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin/ V.A. Lysenko, V.V. Syvolap, M.S. Potapenko. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*. 2020. Issue 3. p.59-66.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Дніпровський державний медичний університет

**Термін впровадження:** січень - червень 2021 року.

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 1 від 30.08.2021 р.).

Завідувач кафедри  
 пропедевтики внутрішньої медицини,  
 Дніпровського державного  
 медичного університету  
 доктор медичних наук, професор

Тетяна КОЛЕСНИК

**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

- 1) Lysenko V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. The level of KIM-1 in urine and changes in structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with CHF of ischemic origin. *Journal of Social Science, Nursing, Public health and Education*. 2020. Iss. 3. P. 59-66 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 2) Лисенко В.А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змін діастолічного наповнення серця у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 1(124). С.17-23. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.1.224832>
- 3) Лисенко В.А., Потапенко М.С., Сиволап В.В. Особливості структурно-геометричної перебудови та показників діастолічного наповнення серця в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, №1(35). С. 93-102. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226853> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 4) Lysenko. V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. The relationship between systolic function and serum NGAL levels in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 2(125). С.184-188. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.223741> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів).



- 5) Lysenko. V., Syvolap V. Cardiac remodeling and urinary NAG levels in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2021. Vol.2 N 3 (67). P. 23-27.  
(Здобувач проводив відбір пацієнтів, огляд літератури, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 6) Сиволап В.В., Лисенко В.А. Залежність фільтраційної здатності нирок від фенотипу хронічної серцевої недостатності, показників систолічної та діастолічної функції серця. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 4-11  
<https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.223742> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 7) Сиволап В.В., Лисенко В.А. Чи існує фенотип ХСН із «проміжною» ФВ ЛШ? Додаткові ехокардіографічні критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу з ФВ в «сірій зоні». *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 322-330.  
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.224710> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 8) Lysenko. V.A., Syvolap V.V. Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2021. Vol.1, N 5(69). P. 33-37.  
<https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.69.42> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 9) Lysenko. V.A. Are there benefits of low doses of ACE inhibitors, MRAs, diuretics and statins in the treatment of heart failure? *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 226-231 <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232175>

- 10) Сиволап В.В., Лисенко В.А. Внесок хронічної серцевої недостатності в ремоделювання серця у хворих з фібриляцією передсердь. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 462-468 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.229002> (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
- 11) Лисенко В.А., Потапенко М.С. Рівень КІМ-1 в сечі та зміни структурних і функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу. «*International Medical Students Conference in Poltava 2021*» : зб. тез 2-ої міжнар. студ. наук. конф., м. Полтава, 25- 26 бер. 2021р. Полтава, 2021. С. 11-12 (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).
- 12) Лисенко В.А. Стан фільтраційної здатності нирок в залежності від фенотипів хронічної серцевої недостатності. «*Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020*» : зб. тез доп. наук. конф. студ. ЗДМУ, м. Запоріжжя, 16 гру. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 12.
- 13) Лисенко В.А. Myocardial Performance Index (TEI) як критерій систолічної дисфункції шлуночків у хворих на ХСН з ФВЛШ в межах «сірої зони» : зб. мат. Буковинського міжнар. мед.-фарм. конгр. студ. і молодих учених, м. Чернівці, 6-9 квіт. 2021 р. Чернівці, 2021. С. 105.
- 14) Лисенко В.А. Можливості маркерів КІМ-1 та NAG в сечі, NGAL в сироватці в діагностиці ураження тубуло-інтерстицію нирок у хворих на ХСН. «*Динаміка, Рух, та розвиток сучасної науки*» : мат. І міжнар. студ. наук. конф., м. Луцьк, 05 бер. 2021 р. Луцьк, 2021. С. 106.
- 15) Лисенко В.А. Чи може бути NGAL маркером кардіального ремоделінга у хворих на ХСН ішемічного генезу? «*YOUNG SCIENCE 3.0*» : зб. тез до наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Київ, 26 бер. 2021 р. Київ, 2021. С. 70-71.

- 16) Лисенко В.А. Особливості структурно-геометричної перебудови серця у хворих на хронічну серцеву недостатність з постійною формою фібриляції передсердь. «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» : зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. мол. вчених та студ. з міжнар. участю, присвячена дню науки ЗДМУ, м. Запоріжжя, 15 квіт. 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 94.
- 17) Лисенко В.А. Додаткові критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН. «XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» : зб. тез за мат. конгресу, м. Тернопіль, 12-14 квіт. 2021 р. м. Тернопіль, 2021. С. 13-14.
- 18) Лисенко В.А. Залежність показників структурно-функціональної перебудови серця із рівнем NAG в сечі у хворих на ХСН ішемічного генезу. «Інновації в медицині та фармації» : тези доп. 90-ї наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених з міжнар. уч., м. Івано-Франківськ, 25-27 бер. 2021 р. м. Івано-Франківськ, 2021. С. 90

Тези в міжнародних науково-практичних конференціях:

- 19) Lysenko. V.A., Potapenko M.S., Syvolap V.V. Changes in systolic function in patients with chronic heart failure depending on concentration of NGAL in serum. *OSCON 2021: Abstract book for 3<sup>rd</sup> international translational medicine congress of students and young physicians, Osijek, Croatia. March 19-20, 2021. P. 84* (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).
- 20) Lysenko V.A., Syvolap V.V. Features of structural and geometric remodeling of the heart in patients with chronic heart failure with a permanent type of atrial fibrillation. «*Scientific Horizon in The Context of Social Crises*» : Scientific Collection «InterConf», (50) : with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference, Tokyo, Japan, April 11-12,

2021. P. 407-408. *(Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*
- 21) Lysenko. V.A., Syvolap V.V., Potapenko M.S. Markers KIM-1 and NAG in urine, NGAL in serum in the diagnosis of tubulointerstitial injury of kidneys in patients with CHF. *ISCOMS 2021: Abstract book for 28<sup>th</sup> edition of International Student Congress of (bio) Medical Sciences, Groningen, Netherlands, June 8-10, 2021. P. 225 (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*
- 22) Lysenko V.A., Syvolap V.V. Dose-dependent efficacy and safety of drugs in patients with chronic heart failure? *«Challenges in Science of Nowadays» : Scientific Collection «InterConf», (66) : with the Proceedings of the 9th International Scientific and Practical Conference, Washington, USA, July 16-18, 2021. P. 358-359. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*



## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжнародна студентська наукова конференції «International Medical Students Conference in Poltava 2021» (IMEDSCOP 2021), (25-26.03.21, м. Полтава) - публікація тез.
2. Наукова конференція студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020» (16.12.20 м. Запоріжжя) - доповідь, публікація тез.
3. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2021 (6-9.04.21, м. Чернівці) - доповідь, публікація тез.
4. I міжнародна студентська наукова конференція «Динаміка, Рух, та розвиток сучасної науки» (05.03.21, м. Луцьк) - публікація тез.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (для молодих вчених) (26.03.21, м. Київ) - публікація тез.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації ЗДМУ – 2021» (15-16.04.21, м. Запоріжжя)- публікація тез.
7. XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (12-14 квітня 2021, м. Тернопіль) - публікація тез.
8. 90-та науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Інновації в медицині та фармації" (25-27 березня 2021, м. Івано-Франківськ) - публікація тез.
9. 3<sup>rd</sup> international translational medicine congress of students and young physicians OSCON 2021 (19-20.03.21, Osijek, Croatia) – усна доповідь, публікація тез.
10. 8th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in The Context of Social Crises» (11-12April, 2021, Tokyo, Japan) - публікація тез.
11. ISCOMS International Student Congress of (bio) Medical Sciences, (8-10.06.21, Groningen, Netherlands)- постерна доповідь, публікація тез.
12. 9th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays» (July 16-18, 2021, Washington, USA) - публікація тез.