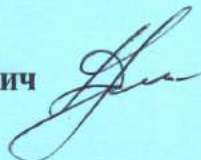


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЛАШКУЛ ДМИТРО АНДРІЙОВИЧ



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

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

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук

Запоріжжя – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор Сиволап Віктор Денисович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб І.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Фуштей Іван Михайлович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», проректор з наукової роботи, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології;

доктор медичних наук, професор **Жарінова Вікторія Юрївна**, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Дроздова Ірина Володимирівна**, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», завідувач відділу МСЕ та реабілітації при внутрішніх, нервових хворобах та психосоматичних розладах.

Захист відбудеться «26» червня 2017 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «26» червня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Н. С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш значущих медичних, економічних і соціальних проблем ХХІ століття (Ponikowski P. et al., 2016; Yancy C. W. et al., 2016). За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН у Сполучених Штатах Америки і країнах Західної Європи становить 1-3 % (Maggioni A.P., 2015; Mozaffarian D. et al., 2016). В Україні поширеність клінічно вираженої ХСН II-IV функціонального класу, за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA), становить близько 2 млн. осіб (Воронков Л. Г., 2012; Коваленко В. М., Дорогой А. П., 2016). Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізацій та смертність при ХСН залишається високою (Дроздова І. В., 2016; Cleland J. G. F. et al., 2016). За даними багатоцентрових досліджень (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS, ELITE, Val-HeFT, DIG), ішемічна хвороба серця вважається провідною причиною серцевої недостатності і виявляється практично у 64 % хворих на ХСН (Воронков Л. Г., 2012). Не менш важливими є економічні аспекти проблеми, пов'язані зі збільшенням частоти і тривалості госпіталізацій хворих на ХСН, що складає у розвинених країнах близько 5 % від усіх госпіталізацій (Metra M. et al., 2017).

На сьогодні найбільш досліджена ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзнФВ), а ХСН зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ) менш вивчена (Redfield M. M. et al., 2017). До теперішнього часу провідною моделлю розвитку ХСН є нейрогуморальна, що пов'язана з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем (Воронков Л. Г., 2016). В основі розвитку ХСН у більшості випадків лежить зниження податливості міокарда внаслідок збільшення колагену (Gori M. et al., 2014).

Актуальним напрямком проблеми ХСН є коморбідність внаслідок ураження органів-мішеней при серцево-судинних захворюваннях (Фуштей І. М. и соавт., 2017). Відомо про існування U-подібної залежності між рівнем систолічного артеріального тиску (АТ) і смертністю хворих на ХСН (Buicic O. et al., 2011). Зв'язок низького АТ і прогнозу хворих на ХСН підтверджено у великих епідеміологічних дослідженнях, але не деталізовано (Ambrosy A. P. et al., 2013). Тому ретельний аналіз впливу не тільки рівня офісного АТ, а й змін його добового профілю на прогноз хворих на ХСН має велике значення. Недостатньо досліджена роль нових серцево-судинних біомаркерів запалення, міокардіального стресу, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок у розвитку дисфункції нирок і прогресуванні ХСН та їх взаємозв'язок з особливостями клінічного перебігу, добового профілю та варіабельності АТ,

структурно-функціональними змінами серця у даної категорії хворих (Жарінова В. Ю. та співавт., 2015).

На сьогодні найбільш інтенсивно вивчається взаємозв'язок між патологією серцево-судинної системи і нирками (Vizir V. A., 2014; Preeti J. et al., 2016), що привело до створення концепції кардіоренального синдрому (Ronco C., Di Lullo L., 2014). Сформовано уявлення про існування потенційної асоціації між міокардіальною і нирковою функцією, порушення яких опосередковується численними патофізіологічними механізмами, що сприяє взаємному прогресуванню ХСН і хронічної хвороби нирок (ХНН), має несприятливий синергічний вплив на найближчий і віддалений прогноз (McCullough P. A., Roberts W. C., 2016; Ronco C., Di Lullo L., 2017). Встановлено, що зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (Go A. S. et al., 2016), і навпаки, серцево-судинні захворювання є незалежним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (Webster A. C. et al., 2016).

Відповідно до сучасних національних та міжнародних рекомендацій з серцевої недостатності, обов'язковим є дослідження біомаркера – мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) або N-кінцевого попередника BNP. Проте відомо, що ці показники мають суттєву варіативність значень і залежать від наявності коморбідних станів та ускладнень: фібриляції передсердь, ниркової дисфункції та інших. Загальновизнаною в патогенезі ХСН є участь міокардіального стресу, дисбалансу в системі екстрацелюлярного матриксу, проте взаємозв'язок дисфункції нирок зі змінами маркерів біомеханічного стресу практично не вивчався. З метою підвищення передбачуваної точності, діагностичної цінності, оцінки лікування, актуальним залишається пошук оптимальної комбінації маркерів серцевої недостатності й ниркової дисфункції (Пархоменко А. Н. и соавт., 2015).

Відсутні клінічні дослідження щодо віддаленого прогнозу у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок. Клінічні дослідження довели органопротективну дію при ХСН інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II, бета-блокаторів, але існують певні обмеження застосування цих препаратів у пацієнтів з нирковою дисфункцією (Filippatos G. et al., 2016), а функціональний стан нирок необхідно враховувати при виборі тактики медикаментозної терапії (Lesogor A. et al., 2013; Clark H. et al., 2014). Раннє виявлення та лікування патології нирок сповільнює або запобігає розвитку термінальної ниркової недостатності, а також знижує серцево-судинну захворюваність і смертність (Go A. S. et al., 2016). Слід зазначити, що основні напрями нефро- і кардіопротекції збігаються (Коваль О. А. та співавт., 2013; Damman K. et al., 2014).

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

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету на базі КЗ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради за темами: «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей ішемічної хвороби серця у пацієнтів з різними варіантами перебігу, ускладненнями та супутніми патологічними станами, удосконалення методів діагностики та оптимізація лікування» (номер державної реєстрації 0109U003983), «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування» (номер державної реєстрації 0114U001392). Здобувач є відповідальним виконавцем даних робіт.

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

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-анамнестичні чинники, особливості перебігу ХСН ішемічного генезу, що впливають на формування дисфункції нирок.
2. Дослідити структурно-функціональний стан серця, добовий профіль та варіабельність артеріального тиску у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від наявності та ступеня дисфункції нирок.
3. З'ясувати значення біомаркерів синтезу та деградації екстрацелюлярного матриксу, кардіоваскулярного ремоделювання, біомеханічного стресу, запалення, ураження нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від наявності дисфункції нирок.
4. Визначити наявність і характер взаємозв'язків маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання, ураження нирок з особливостями клінічного перебігу, показниками структурно-функціонального стану серця та

судин, добового профілю та варіабельності артеріального тиску у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

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

6. Оцінити вплив комплексного лікування зі включенням засобів фармакологічної корекції на виживаність, настання несприятливих серцево-судинних подій та ймовірність погіршення ниркової функції, і на основі отриманих результатів розробити методичні підходи до оптимізації лікування хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

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

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

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

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримано нові наукові дані щодо патогенетичної ролі змін екстрацелюлярного матриксу у прогресуванні кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ХСН ішемічного

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

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

Вперше доведено, що незалежними предикторами ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій (ССП) у хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з дисфункцією нирок є: вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), САТ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), фракція викиду ЛШ, рівень ліпопротеїдів високої щільності; незалежними предикторами ризику розвитку трирічної смертності є цистатин С і фібриляція передсердь (ФП); незалежним предиктором ризику повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації є ФВ ЛШ. У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу та ДН незалежними предикторами виникнення несприятливих ССП впродовж трьох років є: індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП) та ШКФ; незалежними предикторами трирічної смертності – ММП-9, індекс маси міокарда ЛШ, вік та систолічний тиск у легеневій артерії; незалежними предикторами ризику госпіталізації з приводу декомпенсації впродовж трьох років є: КСО, ІОЛП, рівень задишки за шкалою Борга.

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

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

Поглиблено наукові дані про те, що у хворих на ХСНзбФВ торасемід має перевагу серед петльових діуретиків за впливом на кумулятивну кінцеву точку, за рахунок зниження ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності й розвитку атеротромботичних подій; бета-блокатори знижують ризик виникнення РСС, проте додавання аміодарону призводить до зростання ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки, АМР – до збільшення ризику госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН.

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

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

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

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

Теоретичні положення і практичні рекомендації включені у навчальний процес на кафедрах внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету МОЗ України; терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького МОЗ України; внутрішньої медицини післядипломної освіти Медичного інституту Сумського

державного університету МОН України; терапії і сімейної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України; внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України; громадського здоров'я ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України.

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

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

громадського здоров'я» (м. Запоріжжя, 2016), Heart Failure 2016 and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure (м. Флоренція, Італія, 2016), EUROPREVENT MEETING 2016 (м. Софія Антіполіс, Франція, 2016), EUROESHO-IMAGING 2016 (м. Лейпциг, Німеччина, 2016).

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

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

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 321 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 65 таблицями і 52 рисунками. Список використаної літератури містить 346 джерел, з них 75 кирилицею та 271 латиною, що займає 43 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.

До відкритого, проспективного дослідження у паралельних групах включено 383 хворих на ХСН ішемічного генезу II-IV ФК у віці від 44 до 79 років, медіана віку – 59 [53; 66] років, з них чоловіків – 81,9 % (314 осіб) і жінок – 18,1% (69 осіб), які дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 Запорізького державного медичного університету – у відділеннях ішемічної хвороби серця, аритмій та серцевої недостатності КЗ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом (протокол №6 від 20.09.2012).

Критерії включення: наявність суб'єктивних симптомів та об'єктивних ознак ХСН (II-IV ФК за NYHA), об'єктивні докази наявності дисфункції міокарда лівого шлуночка та/або збільшення рівня NT-proBNP (згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, 2012 р.); верифікований ішемічний генез ХСН: анамнестичні дані про перенесений інфаркт міокарда та/або наявність клінічних симптомів стабільної

стенокардії та/або ознак ішемії за результатами навантажувальних тестів та/або атеросклероз коронарних судин за даними коронарографії або мультиспіральної комп'ютерної томографії та/або перкутанне коронарне втручання та/або аорто-коронарне втручання та/або позитивний стрес-тест); письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 місяців, гострі інфекційні захворювання, декомпенсований цукровий діабет, паренхіматозні захворювання нирок, вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів, сечокам'яна хвороба, гострий і хронічний пієлонефрит, гострий і хронічний гломерулонефрит, ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), цироз печінки; онкогематологічні захворювання, психічні захворювання.

Діагноз хронічної серцевої недостатності встановлено згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю», рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012) та Асоціації кардіологів України (2012).

Кінцеві точки дослідження: раптова серцева смерть, атеротромботичні події (інфаркт міокарда; інсульт), госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН. Аналіз обставин і причин декомпенсації ХСН, повторного ІМ, випадків смерті проводили згідно з даними, отриманими при контакті з хворими, його родичами, а також з амбулаторної карти, витягів з історії хвороби стаціонарного хворого, патолого-анатомічних висновків.

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

1 група – 140 хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ): 114 (81,4 %) чоловіків і 26 (28,6 %) жінок, медіана віку – 60 [54; 68] років. В залежності від ШКФ хворі розподілені на підгрупи: 37 (26,4 %) пацієнтів – з помірною дисфункцією нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), 91 (65,0 %) – з легкою дисфункцією нирок (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 12 (8,6 %) – з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

2 група – 243 хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ (ХСНзбФВ): 200 (82,3 %) чоловіків і 43 (17,7 %) жінки, медіана віку – 58 [52; 65] років. В залежності від ШКФ розподілені на підгрупи: 41 (16,9 %) пацієнт – з помірною дисфункцією нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), 149 (61,3 %) – з легкою дисфункцією нирок (ШКФ від 60 до 90 мл/хв/1,73 м²) та 53 (21,8 %) – зі збереженою функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²). Контрольну групу склали 24 практично здорові особи без ознак ІХС та ДН, що були зіставні за віком і статтю з хворими на ХСН.

Супутня артеріальна гіпертензія в анамнезі встановлена у 336 (87,7 %) хворих, дисліпідемія – у 306 (79,9%), інфаркт міокарда – у 271 (70,5 %),

стабільна стенокардія – у 209 (54,6 %), тютюнопаління – у 105 (27,4 %), фібриляція передсердь – у 79 (20,6 %), цукровий діабет – у 73 (19,1 %), інвазивні коронарні втручання – у 110 (28,7 %).

Всі пацієнти отримували стандартну базисну терапію хронічної серцевої недостатності (наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю»).

Лікування в групі хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ. Залежно від отриманого антиагрегантного препарату хворих розподілили на підгрупи: 21 хворий отримував подвійну антиагрегантну терапію: аспірином («Аспірин Кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу та клопідогрелем («Плавікс», виробник Sanofi, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу; 73 пацієнта отримували аспірин у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу; 5 хворих лікували за допомогою клопідогрелю 75 мг внутрішньо 1 раз на добу; 41 хворий не отримував жодного антиагреганта.

Залежно від отриманого гіполіпідемічного препарату, хворих розподілили на підгрупи: 118 пацієнтів, які приймали статини; 22 хворих, які через різні причини не приймали статини. В залежності від режиму дозування статинів хворі на ХСН ішемічного генезу розподілені на підгрупи: 23 особи – низькодозовий режим за допомогою аторвастатину («Торвакард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу або розувастатину («Розукард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 10 мг/добу; 95 осіб – середньодозовий режим із застосуванням аторвастатину 40 мг/добу або розувастатину 20 мг/добу.

Залежно від отриманого блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи хворих розподілили на підгрупи: 115 хворих, які отримали іАПФ раміприл («Тритаце», виробник Sanofi, Франція) 1,25-10 мг/добу (середня добова доза $3,53 \pm 2,03$ мг); 11 пацієнтів, які приймали блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан («Лоріста», виробник KRKA, Словенія) 25-150 мг/добу (середня добова доза $54,2 \pm 24,5$ мг); 14 хворих, які не приймали блокатор РААС.

Залежно від прийому блокатора мінералокортикоїдних рецепторів, хворих розподілили на підгрупи: 105 хворих, які отримували блокатор рецепторів альдостерону спіронолактон («Верошпірон», виробник Richter Gedeon Ltd, Угорщина) 25-150 мг/добу (середня добова доза $41,2 \pm 20,6$ мг); 35 пацієнтів, які не приймали спіронолактон.

Залежно від отриманого петльового діуретика: 22 хворих, які лікувались торасемідом («Трифас», Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина) 5-40 мг/добу (середня добова доза $18,46 \pm 21,7$ мг); 58 хворих, які лікувались фуросемідом («Фуросемід», ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) 20-200 мг/добу (середня добова доза $52,86 \pm 26,4$ мг). Залежно від кількості

діуретиків хворих розподілили на підгрупи: 27 хворих отримали потрійну комбінацію (петльовий, тіазидний і АМР); 40 хворих – подвійну комбінацію (петльовий і тіазидний/АМР).

Залежно від отриманого бета-адреноблокатора хворих розподілили на підгрупи: 132 хворих, які отримували селективний блокатор бета-адренорецепторів бісопролол («Бісопрол», виробник ВАТ «Фармак», Україна) 1,25-10 мг/добу (середня добова доза $5,45 \pm 2,99$ мг); 8 хворих, які не отримували бета-адреноблокатор через наявність протипоказань.

Залежно від прийому триметазидину хворих розподілили на підгрупи: 23 хворих, які приймали триметазидин («Предуктал MR», виробник Servie, Франція) 35 мг внутрішньо 2 рази на добу; 117 хворих, які не отримували триметазидин.

Залежно від отриманого антиангінального засобу хворих розподілили на підгрупи: 23 хворих, які приймали ізосорбїду динітрат («Кардикет», виробник Schwarz Pharma AG, Німеччина) 20-60 мг/добу (середня добова доза $28,3 \pm 10,4$ мг); 117 хворих, які не отримували ізосорбїду динітрат.

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

Лікування в групі хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ. Залежно від отриманого антиагрегантного препарату хворих розподілили на підгрупи: 75 хворих, які отримували подвійну антиагрегантну терапію: аспірином («Аспірин Кардіо», виробник Bayer, Німеччина) у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу та клопїдогрелем («Плавікс», виробник Sanofi, Франція) 75 мг внутрішньо 1 раз на добу; 136 пацієнтів, які приймали аспірин у дозі 100 мг внутрішньо 1 раз на добу; 18 хворих, яких лікували за допомогою клопїдогрелю 75 мг внутрішньо 1 раз на добу; 14 хворих не отримували жодного антиагреганта.

Залежно від отриманого гіполіпідемічного препарату, хворих розподілили на підгрупи: 233 пацієнта, які приймали статини; 10 хворих, які через різні причини не приймали статини. В залежності від режиму дозування статинів хворі на ХСН ішемічного генезу розподілені на підгрупи: 180 осіб – низькодозовий режим за допомогою аторвастатину («Торвакард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 20 мг/добу або розувастатину («Розукард», виробник ТОВ Зентіва, Чеська Республіка) 10 мг/добу; 23 особи – середньодозовий режим із застосуванням аторвастатину 40 мг/добу або розувастатину 20 мг/добу.

Залежно від отриманого блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи хворих розподілили на підгрупи: 214 хворих, які отримали іАПФ раміприл («Тритаце», виробник Sanofi, Франція) 1,25-10 мг/добу (середня

добова доза $3,82 \pm 2,07$ мг); 25 пацієнтів, які приймали блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан («Лоріста», виробник KRKA, Словенія) 25-150 мг/добу (середня добова доза $57,8 \pm 30,3$ мг); 4 хворих, які не приймали блокатор РААС.

Залежно від отриманого блокатора мінералокортикоїдних рецепторів хворих розподілили на підгрупи: 40 хворих, які приймали неселективний блокатор рецепторів альдостерону спіронолактон («Верошпірон», виробник Richter Gedeon Ltd, Угорщина) 25-200 мг/добу (середня добова доза $27,5 \pm 12,4$ мг); 203 пацієнта, які не отримували спіронолактон.

Залежно від петльового діуретика 15 хворих, які лікувались торасемідом («Трифас», Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина) 5-40 мг/добу (середня добова доза $8,7 \pm 2,28$ мг); 14 хворих, які приймали фуросемід («Фуросемід», ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) 20-200 мг/добу (середня добова доза $40,28 \pm 30,9$ мг). Залежно від кількості діуретиків хворих розподілили на підгрупи: 8 хворих отримували потрійну комбінацію (петльовий, тіазидний і калійзберігаючий діуретик); 19 хворих приймали подвійну комбінацію (петльовий і тіазидний/калійзберігаючий діуретик).

Залежно від призначеного бета-адреноблокатора хворих розподілили на підгрупи: 223 хворих, які отримували селективний блокатор бета-адренорецепторів бісопролол («Бісопрол», виробник ВАТ «Фармак», Україна) 1,25-10 мг/добу (середня добова доза $5,45 \pm 2,99$ мг); 20 хворих, які не отримували бета-адреноблокатор через наявність протипоказань.

Залежно від призначення триметазидину хворих розподілили на підгрупи: 75 хворих, які отримували триметазидин («Предуктал MR», виробник Servie, Франція) 35 мг внутрішньо 2 рази на добу; 168 хворих, які не отримували триметазидин.

Залежно від призначеного антиангінального засобу хворих розподілили на підгрупи: 56 хворих, які отримували ізосорбїду динітрат («Кардикет», виробник Schwarz Pharma AG, Німеччина) 20-60 мг/добу (середня добова доза $33,45 \pm 11,5$ мг); 187 хворих, які не отримували ізосорбїду динітрат.

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

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною

серцевою недостатністю», рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012) та Асоціації кардіологів України (2012). На базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету імуноферментним методом визначали рівні N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду – NTproBNP (BIOMEDICA Slovakia s.r.o., Словаччина), альдостерону (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 – sST2 (sST2) (R&D Systems, США), галектину-3 (Bender MedSystems, Австрія), цистатину С (BioVendor, Чеська Республіка), матриксної металопротеїнази-9 (Bender MedSystems, Австрія), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (Bender MedSystems, Австрія), C-термінального проколагену пропептиду I типу (Uscp Life Science Inc., Китайська Народна Республіка), нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну – NGAL (BioVendor, Чеська Республіка) у сироватці крові. Всі вищезгадані реактиви використовувались згідно з інструкцією для проведення аналізу, що надавалась до набору. Хворим проводилося клініко-інструментальне обстеження, що включало загальний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографію за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» (ХАІ-Медіка, Харків, Україна), ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному сканері VIVID 3 PRO EXPERT фірми General Electric (США), добове моніторування артеріального тиску за допомогою портативної системи CardioTens (Meditech, Угорщина), навантажувальні тести (тредміл) за допомогою системи VALIANT (виробник фірма Lode B.V. Medical Technology, Нідерланди) за загальноприйнятними методиками.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм "Statistica 6.0" (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Всі дані представлені в $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) або медіани (Me) та міжквартильного інтервалу $[Q_{25}; Q_{75}]$. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, відмінному від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test) для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували χ^2 тест (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували

метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона – при нормальному розподілі та Спірмена – при нерівномірності розподілу. Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня маркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve). Для визначення незалежних предикторів настання несприятливих кардіоваскулярних подій використовували покроковий багатофакторний регресійний аналіз пропорціональних ризиків Кокса з визначенням стандартизованих регресійних коефіцієнтів – β та визначення їх експонент. Для оцінки функції виживання та досягнення кінцевих точок використовували метод множинних оцінок Каплана-Мейера. Для порівняння виживаності в групах використовувався Log-rank-тест, критерій Гехана-Вілкоксона. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що розповсюдженість помірної і легкої ДН у хворих на ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночка склала 26,4 % і 65,0 % відповідно. Аналіз клінічного перебігу ХСНзнФВ з помірною ДН, порівняно з легкою ДН та збереженою функцією нирок, встановив вірогідно старший вік (на 9,4 %; $p < 0,001$ і на 15,6 %; $p < 0,05$), у структурі – меншу кількість чоловіків (на 41 %, $\chi^2=28,1$; $p < 0,001$ і на 40,4 %, $\chi^2=6,2$; $p < 0,05$), в анамнезі частіше зустрічається АГ (на 14,4 %, $\chi^2=4,1$; $p < 0,05$ і на 36,3 %, $\chi^2=9,7$; $p < 0,01$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзнФВ з помірною ДН частіше висували скарги на пароксизмальну нічну задишку (на 28,3 %, $\chi^2=9,4$; $p < 0,01$ і на 36,5 %, $\chi^2=6,9$; $p < 0,01$), слабкість (на 18,8 %, $\chi^2=6,1$; $p < 0,05$ і на 27,9 %, $\chi^2=6,6$; $p < 0,05$), набряки гомілок (на 27,9 %, $\chi^2=8,4$; $p < 0,01$ і на 45,1 %, $\chi^2=8,4$; $p < 0,01$), а відчуття задишки за шкалою Борга було максимальним у хворих з помірною ДН, в порівнянні з легкою ДН та нормальною функцією (на 15,7 %; $p < 0,01$ і на 11,4 %; $p > 0,05$). Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 27,4 %, $\chi^2=7,9$; $p < 0,01$ і на 59 %, $\chi^2=13,3$; $p < 0,001$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 43 %, $\chi^2=21,1$; $p < 0,001$ і на 36,3 %, $\chi^2=9,7$; $p < 0,01$), ритм галопу (на 39,8 %, $\chi^2=17,4$; $p < 0,001$ і на 39,2 %, $\chi^2=8,6$; $p < 0,01$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 45,7 %, $\chi^2=24,0$; $p < 0,001$ і на 39,0 %, $\chi^2=12,8$; $p < 0,001$), акцент II тону над легеневою артерією (на 32,6 %, $\chi^2=12,9$; $p < 0,001$ і на 41,9 %, $\chi^2=10,6$; $p < 0,01$), кількість балів за шкалою ШОКС (на 11,5 %; $p < 0,05$ і на 19,4 %; $p < 0,05$).

У хворих на ХСН зі збереженою ФВ лівого шлуночка розповсюдженість помірної і легкої ДН склала 16,9 % і 61,3 % відповідно. Пацієнти на ХСНзбФВ з помірною ДН, в порівнянні з групою легкої ДН і нормальної функції, виявилися достовірно старші за віком (на 10,8 %; $p < 0,001$ і на 16,9 %; $p < 0,001$), з меншою

кількістю чоловіків (на 37,1 %, $\chi^2=25,7$; $p<0,001$ і на 49,3 %, $\chi^2=31,4$; $p<0,001$), в анамнезі частіше виявлено ЦД (на 16,3 %, $\chi^2=5,5$; $p<0,01$ і на 24,2 %, 9,1; $p<0,01$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ з помірною ДН вірогідно частіше висували скарги на знижену переносимість фізичних навантажень (на 10,1 %, $\chi^2=4,5$; $p<0,05$ і на 9,4 %, $\chi^2=4,1$; $p<0,05$), набряки гомілок (на 25,1 %, $\chi^2=11,0$; $p<0,01$ і на 19,4 %, $\chi^2=3,9$; $p<0,05$), відчуття задишки за шкалою Борга було вище (по 20,0 %; $p<0,05$). Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве переважання кількості пацієнтів, які мали гепатомегалію (на 32,7 %, $\chi^2=15,1$; $p<0,001$ і на 38,3 %, $\chi^2=14,2$; $p<0,01$), асцит (на 12,3 %, $\chi^2=3,9$; $p<0,05$ і на 16,9 %, $\chi^2=5,2$; $p<0,05$) та меншу кількість пацієнтів з перкуторним розширенням меж серця (на 29,9 %, $\chi^2=13,1$; $p<0,001$ і на 24 %, $\chi^2=5,5$; $p<0,05$).

Під час аналізу показників ДМАТ у 28,1 % хворих на ХСНзбФВ встановлено відхилення від норми САТ і у 40,6 % – ДАТ. Виявлено порушення варіабельності АТ у 65,5 % для САТ і у 71,8 % – для ДАТ. У хворих з помірною, порівняно з легкою ДН та збереженою функцією нирок, спостерігаються вірогідно ($p<0,05$) більш низькі показники ДАТ за добу (на 8,4 % і на 23,5 %), САТ (на 19,2 % і на 19,2 %), ДАТ (на 4,3 % і на 22,5 %) і ПАТ (на 10,0 % і на 10,7 %) за денний період. В групі з ХСНзбФВ, за даними ДМАТ, 32,6 % хворих мають відхилення від норми середньодобового САТ і 28,5 % – середньодобового ДАТ. Виявлено порушення варіабельності артеріального тиску у 61,3 % хворих для САТ і 63,2 % – для ДАТ. При порівняльному аналізі показників ДМАТ у хворих на ХСНзбФВ в залежності від ШКФ не встановлено статистично вірогідної різниці.

У хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН, в порівнянні з легкою ДН і збереженою функцією, встановлено більший індекс маси міокарда ЛШ (на 6,4 %; $p<0,05$ і на 15,1 %; $p<0,05$), діаметр правого шлуночка (на 11,5 %; $p<0,05$ і на 19,2 %; $p<0,05$), об'єм (на 13,6 %; $p>0,05$ і на 24,4 %; $p<0,05$) та індекс об'єму лівого передсердя (на 11,5 %; $p>0,05$ і на 19,4 %; $p<0,05$), кінцево-діастолічний (на 8,7 %; $p<0,05$ і на 5,8 %; $p>0,05$), кінцево-систолічний об'єм (на 15,3 %; $p<0,05$ і на 12,2 %; $p>0,05$) та менший УО (на 8,6 %; $p>0,05$ і на 12,4 %; $p<0,05$). Гіпертрофію міокарда ЛШ зареєстровано у всіх хворих з помірною нирковою дисфункцією. При аналізі діастолічної функції виявлено істотне зниження показника E_{ann} на тлі поступового погіршення діастолічної функції у вигляді збільшення псевдонормального (30,8 % і 32,5 %) та рестриктивного типів (13,2 % і 29,7 %, відповідно $p<0,05$) трансмітрального кровотоку. Ремодельовання ЛШ відбувається при легкій і помірній ДН переважно за рахунок прогностично несприятливих типів: ексцентричної (71,4 % і 78,4 %) та концентричної гіпертрофії (27,5 % і 21,6 % відповідно).

У хворих на ХСНзбФВ з помірною ДН, в порівнянні з групами легкої ДН і збереженої функції, встановлено більший об'єм (на 14,11 %; $p < 0,05$ і на 28,3 %; $p < 0,05$) та індекс ОЛП (на 5,8 %; $p < 0,05$ і на 30,2 %; $p < 0,05$), КСР (на 0,3 %; $p > 0,05$ і на 5,2 %; $p < 0,05$), КДО (на 6,2 %; $p > 0,05$ і на 7,4 %; $p < 0,05$), КСО (на 5,9 %; $p > 0,05$ і на 10,5 %; $p < 0,05$), ІММЛШ (на 2,1 %; $p > 0,05$ і на 6,5 %; $p < 0,05$). Аналіз показників ФВ засвідчив її несуттєве зниження у міру прогресування ДН: від $60,2 \pm 8,4$ % при ШКФ більше $90 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ до $58,5 \pm 9,1$ % – при ШКФ менше $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$. Геометрична перебудова ЛП та ЛШ супроводжується збільшенням ступеня МР (на 17,5 %; $p < 0,05$ і на 33,6 %; $p < 0,05$), асоціюється з підвищенням $\text{TЛА}_{\text{сист.}}$ (на 25,5 %; $p < 0,05$ і на 25,1 %; $p < 0,05$). Гіпертрофію міокарда ЛШ зареєстровано у 84,6 % хворих з легкою дисфункцією та у 95,1 % – з помірною ДН. У хворих з помірною ДН виявлено істотно більш високі показники МК А (на 8,0 %; $p < 0,05$ і на 10,5 %; $p < 0,05$), більш низький E_{ann} (на 10,0 %; $p < 0,05$ і на 25,0 %; $p < 0,05$), E/E_{ann} (на 7,8 %; $p < 0,05$ і на 20,1 %; $p < 0,05$), що вказує на збільшення тиску наповнення лівого шлуночка у хворих з помірною ДН. За типом порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ХСНзбФВ із легким та помірним зниженням ШКФ виявлено поступове її погіршення у вигляді наростання частки більш тяжких порушень: псевдонормального (34,2 % і 51,2 %) та типу порушення релаксації (40,3 % і 48,8 % відповідно). При легкому зниженні ШКФ концентрична гіпертрофія спостерігається у 64,4 % випадків, ексцентрична гіпертрофія – у 19,4 %; при помірній ДН концентрична гіпертрофія – у 60,9 %, ексцентрична гіпертрофія у 34,1 %.

Встановлено, що у хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН, у порівнянні з групою зі збереженою функцією нирок, спостерігається вірогідно ($p < 0,05$) більш високі рівні ММП-9 (на 2,9 %), альдостерону (на 15,7 %), NTproBNP (на 22,5 %), цистатину С (на 35,6 %), на тлі меншого рівня ТІМП-1 (на 16,9 %), що свідчить про переважання процесів деградації колагену та більш виражене клубочкове і тубулоінтерстиціальне ураження нирок. Крім того, виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення сироваткового рівня sST2 зі збільшенням ФК ХСН, а рівень цистатину С у хворих на ХСНзнФВ з ІV ФК ХСН був достовірно вище, ніж у хворих ІІІ та ІІ ФК (на 27,9 % і на 14,4 %, відповідно).

Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, добового профілю АТ у хворих на ХСНзнФВ з помірною ДН пов'язані з активацією процесів деградації позаклітинного матриксу, ураженням нирок, що підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку ШКФ з E_{ann} ($r = +0,29$; $p < 0,01$) та зворотного з ДПШ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,31$; $p < 0,05$) і $\text{TЛА}_{\text{сист.}}$ ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Рівень ТІМП-1 прямо корелює з ЧСС ($r = +0,36$; $p < 0,05$), ФК ХСН ($r = +0,31$; $p < 0,05$) і з рівнем задишки за шкалою

Борга ($r=+0,36$; $p<0,01$); ММП-9 асоційований з фібриногеном ($r=+0,34$; $p<0,05$) і МК Е ($r=+0,78$; $p<0,05$). Рівень цистатину С прямо поєднаний з тривалістю госпіталізації ($r=+0,35$; $p<0,05$), відчуттям задишки за шкалою Борга ($r=+0,34$; $p<0,05$), ШОЕ ($r=+0,31$; $p<0,05$), діаметром ЛП ($r=+0,70$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,60$; $p<0,05$) та зворотно – з ШКФ ($r=-0,40$; $p<0,01$), рівнем еритроцитів в крові ($r=-0,53$; $p<0,001$), рівнем гемоглобіну ($r=-0,38$; $p<0,01$). Концентрація NGAL прямо сполучена з фібриногеном ($r=+0,30$; $p<0,05$), лейкоцитами ($r=+0,30$; $p<0,05$), Е/А ($r=+0,62$; $p<0,05$) та зворотно – з ФВ ($r=-0,60$; $p<0,05$). Рівень NTproBNP прямо корелює з тривалістю госпіталізації ($r=+0,47$; $p<0,01$) і з паличкоядерними нейтрофілами ($r=+0,42$; $p<0,01$).

При порівнянні вмісту біомаркерів у хворих на ХСНзбФВ групи помірної ДН зі збереженою функцією нирок, виявлено вірогідно ($p<0,05$) більш високий рівень ТІМП-1 (на 20,8 %), галектину-3 (на 34,3 %), sST2 (на 28,1 %), цистатину С (на 47,7 %) та тенденцію до підвищення NTproBNP (на 11,8 %). Порівняльний аналіз між групами легкої ДН та збереженої функції нирок виявив вірогідно ($p<0,05$) більш високий рівень галектину-3 (на 37,8 %), sST2 (на 26,8 %), цистатину С (на 18,6 %) та тенденцію до більшого рівня ТІМП-1 (на 11,3 %). При зіставленні груп з помірною та легкою ДН встановлено вірогідно ($p<0,05$) більш високий рівень ММП-9 (на 9,1 %) та тенденцію до вищого рівня РСР (на 5,6 %).

Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, добового профілю АТ у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу асоціюються з нейрогуморальними змінами, активацією синтезу колагену, порушенням функціонального стану нирок, що підтверджується наявністю зворотного кореляційного зв'язку між ШКФ і $TIA_{\text{сист.}}$ ($r=-0,30$; $p<0,01$) та прямого – з $E_{\text{анн}}$ ($r=+0,34$; $p<0,001$). Рівень sST2 асоційований прямо з віком ($r=+0,36$; $p<0,05$), відчуттям задишки за шкалою Борга ($r=+0,36$; $p<0,05$), ШОЕ ($r=+0,37$; $p<0,05$); рівень ТІМП-1 прямо поєднаний з ДАТ ($r=+0,32$; $p<0,05$) та зворотно – із САТ ($r=-0,39$; $p<0,01$); рівень галектину-3 зворотно сполучений з МШПд ($r=-0,84$; $p<0,05$). Концентрація цистатину С прямо корелює з віком ($r=+0,31$; $p<0,05$), ФК ХСН ($r=+0,35$; $p<0,01$), відчуттям задишки за шкалою Борга ($r=+0,40$; $p<0,01$), САТ ($r=+0,31$; $p<0,05$) та зворотно – з ШКФ ($r=-0,47$; $p<0,001$). Рівень NTproBNP прямо пов'язаний з відчуттям задишки за шкалою Борга ($r=+0,35$; $p<0,05$), САТ ($r=+0,42$; $p<0,05$), КДР ($r=+0,63$; $p<0,05$), КСР ($r=+0,63$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,60$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,64$; $p<0,05$), КСО ($r=+0,69$; $p<0,05$).

У хворих на ХСН ішемічного генезу проведено субаналіз маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок залежно від наявності АГ та ФП в анамнезі.

У хворих на ХСНзФВ з АГ, у порівнянні з групою без АГ, встановлений вірогідно ($p < 0,05$) нижчий вміст ММП-9 (на 2,4 %), а у хворих на ХСНзбФВ з АГ навпаки, виявлений більш високий рівень ММП-9 (на 21,4 %) на тлі нижчої концентрації ТІМП-1 (на 47,3 %), що може свідчити про різні фенотипічні механізми розвитку ХСН. У хворих на ХСНзФВ з ФП, у порівнянні з групою без ФП, в анамнезі встановлено достовірно більш високі рівні маркерів біомеханічного стресу: sST2 на 10,1 % ($p < 0,05$), галектину-3 на 55,4 % ($p < 0,05$); індикаторів екстрацелюлярного матриксу: ММП-9 на 14,8 % ($p < 0,05$), ТІМП-1 на 37,0 % ($p < 0,05$) та маркеру тубулярного ураження нирок: NGAL на 23,6 % ($p < 0,05$). У хворих на ХСН зі збереженою ФВ та ФП в анамнезі, порівняно з групою без ФП, виявлені більш високі рівні маркерів біомеханічного стресу: галектину-3 на 70,3 % ($p < 0,05$), sST2 на 16,2 % ($p < 0,05$), клубочкового і тубулярного ураження нирок: цистатину С на 33,8 % ($p < 0,05$), NGAL на 20,5 % ($p < 0,05$). Такі дані можна пояснити, з одного боку, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із затримкою рідини, натрію, дилатацією передсердь і розвитком ФП, а також тим, що при ФП у нирках знижується експресія нейтральних ендопептидаз, відбувається стимуляція розвитку фіброзу, запалення, що і призводить до порушення функції нирок.

Аналіз результатів спостереження за хворими на ХСНзФВ показав, що несприятливі серцево-судинні події (ССП) протягом періоду спостереження (медіана 27,9 місяця) виникли у 92 (65,7 %) хворих, серед яких повторний фатальний ІМ – у 8 (8,7 %), раптова серцева смерть – у 25 (27,2 %) хворих, необхідність у госпіталізації внаслідок декомпенсації СН – у 53 (57,6 %), нефатальний повторний ІМ – у 4 (4,3 %), нефатальний інсульт – у 2 (2,2 %). Проведення ROC-аналізу дозволило виявити маркери, які мають достовірне прогностичне значення відносно ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу, що стало підґрунтям для визначення залежних і незалежних прогностичних чинників за допомогою однофакторного й багатфакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса. В результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне ($p < 0,05$) прогностичне значення щодо розвитку ССП протягом періоду спостереження: вік (ВР=1,83; 95% ДІ=1,20-2,78; $p < 0,01$), ЧСС (ВР=2,52; 95% ДІ=1,60-3,96; $p < 0,001$), САТ (ВР=2,27; 95% ДІ=1,21-4,27; $p < 0,01$), ШКФ (ВР=1,73; 95% ДІ=1,14-2,59; $p < 0,01$), ФВ (ВР=2,41; 95% ДІ=1,59-3,65; $p < 0,001$), ЛПВЩ (ВР=2,34; 95% ДІ=1,46-3,75; $p < 0,001$), тютюнопаління (ВР=2,29; 95% ДІ=1,45-3,59; $p < 0,001$), ПТІ (ВР=3,12; 95% ДІ=1,69-5,77; $p < 0,001$), NTproBNP (ВР=3,21; 95% ДІ=1,54-6,69; $p < 0,001$), NGAL (ВР=2,35; 95% ДІ=1,20-4,61; $p < 0,01$), ІОЛП (ВР=2,39; 95% ДІ=1,35-4,22; $p < 0,01$), КДР (ВР=1,69; 95% ДІ=1,12-2,54;

$p < 0,01$), ДПШ (BP=2,43; 95% ДІ=1,58-3,74; $p < 0,001$), КДО (BP=1,84; 95% ДІ=1,19-2,85; $p < 0,01$), МК Е/А (BP=2,23; 95% ДІ=1,19-4,13; $p < 0,01$), ТЛА_{сис.} (BP=2,46; 95% ДІ=1,47-4,11; $p < 0,001$), ФП (BP=1,81; 95% ДІ=1,20-2,75; $p < 0,01$). При побудові багатofакторної моделі пропорційних ризиків Кокса визначено фактори, які зберегли суттєвий вплив на відносний ризик і є незалежними предикторами розвитку ССП (рис. 1).

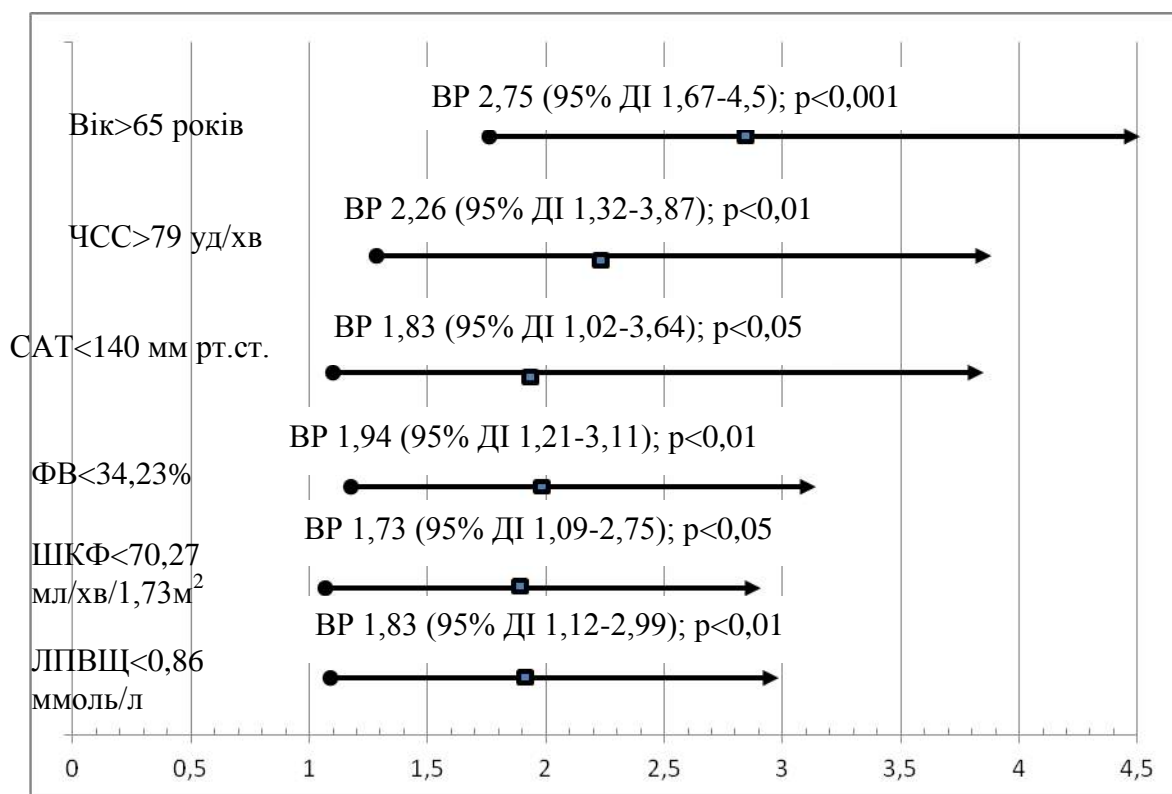


Рис. 1. Незалежні предиктори ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ.

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

У хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу та ДН в результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику розвитку трирічної смертності: вік (BP 7,05; 95% ДІ 3,35-14,83; $p < 0,001$);

фібриляція передсердь (ВР 4,28; 95% ДІ 1,09-18,87; $p < 0,001$); цистатин С (ВР 3,33; 95% ДІ 1,16-9,55; $p < 0,05$); ЧСС (ВР 2,84; 95% ДІ 1,32-6,12; $p < 0,01$); задишка за шкалою Борга (ВР 4,42; 95% ДІ 2,21-8,82; $p < 0,001$); ШКФ (ВР 3,22; 95% ДІ 1,56-6,62; $p < 0,001$); функціональний клас ХСН (ВР 3,24; 95% ДІ 1,46-7,18; $p < 0,01$); ЗХ (ВР 3,30; 95% ДІ 1,62-6,71; $p < 0,001$); ТГ (ВР 4,74; 95% ДІ 2,05-10,93; $p < 0,001$); ЛПДНЩ (ВР 4,27; 95% ДІ 1,89-9,61; $p < 0,001$); питома вага сечі (ВР 3,32; 95% ДІ 1,50-7,34; $p < 0,01$); кількість тромбоцитів (ВР 3,90; 95% ДІ 1,44-10,56; $p < 0,01$); ПТІ (ВР 3,27; 95% ДІ 1,64-6,52; $p < 0,001$), ТІМП-1 (ВР 8,15; 95% ДІ 1,08-61,35; $p < 0,05$); NTproBNP (ВР 5,28; 95% ДІ 1,90-14,68; $p < 0,001$); креатинін (ВР 2,66; 95% ДІ 1,34-5,25; $p < 0,01$); ДПШ (ВР 3,83; 95% ДІ 1,54-9,520,003; $p < 0,01$); мітральна регургітація (ВР 3,57; 95% ДІ 1,09-11,64; $p < 0,05$); ТЛА_{сист.} (ВР 3,02; 95% ДІ 1,41-6,44; $p < 0,01$). За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу цистатину С $> 1386,36$ нг/мл ризик розвитку трирічної смертності у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 9,4 раза (95% ДІ 1,71-51,39; $p < 0,01$), за наявності ФП – у 12,94 раза (95% ДІ 2,20-75,85; $p < 0,01$).

У хворих на ХСН_{знФВ} із дисфункцією нирок встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації СН: САГ (ВР 2,02; 95% ДІ 1,08-3,78; $p < 0,05$); галектин-3 (ВР 3,15; 95% ДІ 1,14-8,68; $p < 0,05$); цистатин С (ВР 4,32; 95% ДІ 0,98-18,9; $p < 0,05$); КДР (ВР 2,25; 95% ДІ 1,31-3,86; $p < 0,01$); КСР (ВР 2,95; 95% ДІ 1,71-5,07; $p < 0,001$); КДО (ВР 2,43; 95% ДІ 1,39-4,25; $p < 0,001$); КСО (ВР 3,56; 95% ДІ 2,05-6,18; $p < 0,001$); ФВ (ВР 4,11; 95% ДІ 2,34-7,20; $p < 0,001$); Е/А (ВР 2,27; 95% ДІ 1,05-4,90; $p < 0,05$); АГ (ВР 2,77; 95% ДІ 1,57-4,89; $p < 0,001$); тютюнопаління (ВР 2,79; 95% ДІ 1,56-5,00; $p < 0,001$). Багатофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса встановив, що при наявності нижчих, ніж оптимальна точка розподілу, значень ФВ ($< 28,23$ %) ризик госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 4,8 раза (95% ДІ 1,43-16,19; $p < 0,01$).

Аналіз результатів спостереження за хворими на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ показав, що несприятливі серцево-судинні події протягом періоду спостереження (медіана 47,7 місяців) виникли у 54 (22,2 %) пацієнтів, серед яких раптова серцева смерть – у 7 (2,8 %), повторний фатальний інфаркт міокарда – у 5 (2,1 %), необхідність в госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності – у 32 (13,2 %), нефатальний повторний ІМ – у 5 (2,1 %), нефатальний інсульт – у 5 (2,1 %).

В результаті однофакторного аналізу встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення для розвитку ССП протягом періоду спостереження: ШКФ (ВР 3,99; 95% ДІ 2,27-7,01; $p < 0,001$); ІОЛП (ВР 4,54; 95% ДІ 2,07-9,95; $p < 0,001$); вік (ВР 2,82; 95% ДІ 1,63-4,87; $p < 0,001$); фібриляція передсердь (ВР 3,98; 95% ДІ 2,26-6,99; $p < 0,001$); інфаркт міокарда (ВР 1,94; 95% ДІ 1,01-3,76; $p < 0,05$); ЧСС (ВР 2,56; 95% ДІ 1,48-4,44; $p < 0,001$); ДАТ (ВР 2,04; 95% ДІ 1,15-3,62; $p < 0,01$); шкала Борга (ВР 4,04; 95% ДІ 2,28-7,16; $p < 0,001$); ФВ (ВР 2,11; 95% ДІ 1,22-3,65; $p < 0,01$); креатинін (ВР 3,74; 95% ДІ 2,15-6,40; $p < 0,001$); гематокрит (ВР 2,3; 95% ДІ 1,33-3,98; $p < 0,01$); NTproBNP (ВР 14,3; 95% ДІ 1,87-109,6; $p < 0,01$); цистатин С (ВР 13,5; 95% ДІ 1,81-100,8; $p < 0,01$); ФВ (ВР 2,11; 95% ДІ 1,23-3,67; $p < 0,01$); КДР (ВР 2,92; 95% ДІ 1,70-5,02; $p < 0,001$); ІММЛШ (ВР 3,25; 95% ДІ 1,84-5,73; $p < 0,001$); КДО (ВР 5,42; 95% ДІ 3,06-9,62; $p < 0,001$); МР (ВР 2,58; 95% ДІ 1,5-4,46; $p < 0,001$); ТЛА_{сист.} (ВР 3,64; 95% ДІ 1,78-7,46; $p < 0,001$). З метою визначення незалежних предикторів розвитку ССП за допомогою покрокового багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу для ІОЛП $> 12,96 \text{ см}^3/\text{м}^2$ ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу достовірно збільшується у 9,69 раза (95% ДІ 2,50-37,5; $p < 0,001$), а при наявності більш низьких, ніж оптимальна точка розподілу, значень ШКФ $\leq 71,25 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$ – ризик збільшується у 6,91 раза (95% ДІ 1,73-27,5; $p < 0,01$).

У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з ДН в результаті однофакторного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику розвитку раптової серцевої смерті: ММП-9 (ВР 12,66; 95% ДІ 1,32-120,7; $p < 0,05$); вік (ВР 13,32; 95% ДІ 4,79-37,01; $p < 0,001$); ІММЛШ (ВР 5,61; 95% ДІ 1,79-17,54; $p < 0,01$); ТЛА_{сист.} (ВР 10,4; 95% ДІ 1,29-83,9; $p < 0,05$); рівень задишки за шкалою Борга (ВР 7,64; 95% ДІ 2,16-26,94; $p < 0,001$); ШКФ (ВР 8,09; 95% ДІ 2,29-28,55; $p < 0,001$); креатинін (ВР 6,38; 95% ДІ 1,81-22,50; $p < 0,01$); ЧСС (ВР 3,8; 95% ДІ 1,38-10,43; $p < 0,01$); NTproBNP (ВР 26,9; 95% ДІ 2,38-305,9; $p < 0,01$); КДР (ВР 10,24; 95% ДІ 1,36-77,14; $p < 0,05$); КДО (ВР 3,71; 95% ДІ 1,34-10,23; $p < 0,01$). За результатами багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при перевищенні оптимальної точки розподілу ММП-9 $> 11,19 \text{ нг/мл}$ ризик розвитку трирічної смертності у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується в 11,58 раза (95 % ДІ 1,21-110,39; $p < 0,05$); віку > 72 років – у 4,55 раза (95% ДІ 1,02-20,21; $p < 0,05$); ІММЛЖ $> 144 \text{ г/м}^2$ – у 5,18 раза (95% ДІ 0,99-27,07; $p < 0,05$); ТЛА_{сист.} $> 27,3 \text{ мм рт.ст.}$ – у 7,82 раза (95% ДІ 0,91-67,9; $p < 0,05$).

Однофакторний аналіз пропорційних ризиків Кокса встановив залежні фактори ризику, що мають достовірне прогностичне значення щодо ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок: рівень задишки за шкалою Борга (ВР 5,58; 95 % ДІ 2,22-14,01; $p<0,001$); ІОЛП (ВР 26,08; 95 % ДІ 6,39-106,39; $p<0,001$); КСО (ВР 6,38; 95 % ДІ 2,18-18,66; $p<0,001$); ШКФ (ВР 5,25; 95 % ДІ 2,18-12,63; $p<0,001$); креатинін (ВР 6,83; 95 % ДІ 2,84-16,43; $p<0,001$); ЛПВЩ (ВР 2,11; 95 % ДІ 0,83-5,37; $p>0,05$); NTproBNP (ВР 8,92; 95 % ДІ 1,70-46,63; $p<0,01$); альдостерон (ВР 7,07; 95 % ДІ 0,87-57,05; $p>0,05$); цистатин С (ВР 9,51; 95 % ДІ 2,52-35,85; $p<0,001$); ІММЛШ (ВР 3,19; 95 % ДІ 1,40-7,26; $p<0,01$); ДПШ (ВР 4,42; 95 % ДІ 1,80-10,86; $p<0,001$); КДО (ВР 2,58; 95 % ДІ 1,13-5,88; $p<0,05$); ФВ (ВР 5,67; 95 % ДІ 2,55-12,63; $p<0,001$); КДР (ВР 4,19; 95 % ДІ 1,74-10,08; $p<0,001$); ТЗСЛШд (ВР 4,00; 95 % ДІ 1,59-10,05; $p<0,01$); ФП (ВР 4,88; 95 % ДІ 2,14-11,15; $p<0,001$). За результатами багатфакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що при наявності вищих, ніж оптимальна точка розподілу, значень задишки за шкалою Борга ризик госпіталізації з приводу декомпенсації протягом періоду спостереження у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та нирковою дисфункцією достовірно збільшується у 13,81 раза (95 % ДІ 1,68-114,49; $p<0,01$); ІОЛП – у 4,34 раза (95% ДІ 1,01-18,62; $p<0,05$); КСО – у 8,63 раза (95% ДІ 1,05-71,03; $p<0,05$).

За результатами багатфакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено, що зниження ШКФ є незалежним предиктором ризику виникнення комбінованої кумулятивної кінцевої точки, тому проведено аналіз клінічного стану, параметрів кардіогемодинаміки, біомаркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу та ураження нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу в залежності від отриманої точки розподілу ШКФ.

У хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ із ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² в порівнянні з групою ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м², встановлено вірогідно ($p<0,05$) вищий вік досліджуваних (на 9,5 %), більшу кількість осіб жіночої статі (на 35,5 %; $\chi^2=26,5$), в анамнезі частіше ФП (на 19,7 %; $\chi^2=6,07$), більше пацієнтів з ожирінням (на 17,3 %; $\chi^2=4,24$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 21,4 %; $\chi^2=8,96$). Ці хворі частіше висували скарги на набряки гомілок (на 41,7 %; $\chi^2=24,5$), серцебиття (на 18,2 %; $\chi^2=4,83$), збільшення маси тіла (на 28,1 %; $\chi^2=12,5$). При об'єктивному обстеженні було виявлено суттєве ($p<0,05$) переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 42,4 %; $\chi^2=25,03$), зміщення верхівкового поштовху вліво (на 28,8 %; $\chi^2=10,06$), ритм галопу (на 38,1 %; $\chi^2=20,9$), перкуторне розширення меж серця вліво (на 33,2 %; $\chi^2=16,62$), вологі хрипи (на 28,8 %; $\chi^2=11,43$), приглушення перкуторного звуку над нижніми відділами

легень (на 25,2 %; $\chi^2=8,77$), акцент II тону над легеневою артерією (на 33,8 %; $\chi^2=17,91$), тахіпное (на 25,1 %; $\chi^2=9,90$), гепатомегалію (на 32,5 %; $\chi^2=14,69$) та асцит (на 16,4 %; $\chi^2=5,06$). Аналіз показників структурно-функціонального стану серця встановив тенденцію до більш високих показників ЛП, КДР, ІММЛШ, КДО, ТЛА_{сист.} та меншої ФВ, але не виявив вірогідних розбіжностей між групами. Дослідження діастолічної функції виявило в групі з ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м² домінування прогностично більш несприятливих типів діастолічного наповнення ЛШ (на 31,2 %, $\chi^2=13,61$; $p<0,001$). При оцінці даних ДМАТ у хворих на ХСНзФВ із ШКФ \leq 70,27 мл/хв/1,73 м², у порівнянні з пацієнтами з ШКФ $>$ 70,27 мл/хв/1,73 м², зафіксовано достовірно ($p<0,05$) нижчі показники ДАТ за добу (на 5,8 %), за день (на 12,0 %), СВ САТ за день (на 16,4 %) та вищі ПАТ за день (на 2,5 %), ЧСС за добу (на 9,9 %) і за ніч (на 13,6 %); недостатнє зниження АТ в нічний час («non-dipper») для САТ і для ДАТ (на 32,3 % і на 12,5 %, відповідно). Аналіз біологічних маркерів встановив, що у хворих першої групи спостерігається вірогідно ($p<0,05$) більш висока концентрація PCIP (на 9,3 %), цистатину С (на 26,4 %), NGAL (на 25,1 %), NTproBNP (на 40,2 %) та sST2 (на 19,6 %).

У хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ та ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м², у порівнянні з групою ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м², виявлено достовірно ($p<0,05$) старший вік досліджуваних (на 11,1 %), значну кількість осіб жіночої статі (на 28,0 %; $\chi^2=30,48$), більш тривалий стаж ІХС (на 28,0 %), вище ІМТ (на 6,0 %), в анамнезі частіше ФП (на 17,6 %; $\chi^2=15,41$) та менше осіб, що зловживають тютюнопалінням (на 12,3 %; $\chi^2=4,04$). Аналіз суб'єктивних клінічних ознак встановив, що хворі на ХСНзбФВ із ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м², в порівнянні з ШКФ $>$ 71,25 мл/хв/1,73 м², достовірно ($p<0,05$) частіше висували скарги на задишку (на 4,6 %; $\chi^2=4,32$), та її відчуття за шкалою Борга (на 16,7 %), набряки гомілок (на 31,4 %; $\chi^2=30,64$), серцебиття (на 14,9 %; $\chi^2=7,50$), збільшення маси тіла (на 14 %; $\chi^2=5,50$). Аналіз даних об'єктивного обстеження встановив суттєве ($p<0,05$) переважання кількості пацієнтів, які мали набухання та пульсацію яремних вен (на 14,3 %; $\chi^2=6,22$), тахікардію (на 9,3 %; $\chi^2=5,09$), гепатомегалію (на 35,8 %; $\chi^2=33,37$), асцит (на 17,5 %; $\chi^2=15,41$) та перкуторне розширення меж серця (на 30,6 %; $\chi^2=12,68$). Аналіз параметрів структурно-функціонального ремоделювання серця виявив, що у пацієнтів першої групи вірогідно ($p<0,05$) більш високі значення ОЛП (на 17,9 %), ЮЛП (на 18,3 %), E_{ann} (на 10,0 %), E/E_{ann} (на 19,6 %), ТЛА_{сист.} (на 21,4 %), МР (на 17,6 %), частіше реєструється псевдонормальний тип діастолічної дисфункції (на 18,5 %; $\chi^2=8,31$) та рідше нормальні параметри діастолічної функції (на 16,4 %; $\chi^2=9,54$). В групі з ШКФ \leq 71,25 мл/хв/1,73 м² на 17,6 % ($p<0,01$) частіше виявлені прогностично більш несприятливі типи діастолічного наповнення

(псевдонормальний і рестриктивний). При ДМАТ зафіксовано вірогідно ($p < 0,05$) нижчі показники СВ ДАТ за добу (на 9,6 %), ДІ ДАТ за добу (на 23,2 %), вище ЧСС за добу (на 5,4 %), за день (на 8,6 %) і за ніч (на 6,6 %). Вищими виявилися ПАТ за добу (на 9,0 %), за день (на 10,0 %), за ніч (на 12,9 %) та САТ за ніч (на 5,8 %), менша варіабельність ДАТ за добу (на 14,3 %), більша кількість осіб із САГ в нічний час (на 24,5 %), з недостатнім зниженням АТ в нічний час («non-dipper» – на 22,4 %; $\chi^2=5,93$) та менша кількість з надмірним («over-dipper» – на 26,5 %; $\chi^2=12,0$). При дослідженні біомаркерів у хворих на ХСНзбФВ із ШКФ $\leq 71,25$ мл/хв/1,73 м², в порівнянні з групою ШКФ $>71,25$ мл/хв/1,73 м², встановлено суттєво ($p < 0,05$) більш високі рівні NTproBNP (у 3,3 раза) та цистатину С (на 33,2 %).

Для оцінки ефективності комплексного лікування хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу нами проведено субаналіз за видами терапевтичних втручань: антиішемічна, антиагрегантна, гіполіпідемічна (статири) терапія, блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, діуретичні та антиальдостеронові засоби, бета-адреноблокатори. За результатами спостереження за хворими на ХСН ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при швидкості клубочкової фільтрації $<70,27$ мл/хв/1,73 м² ризик виникнення сумарної кумулятивної кінцевої точки зростає в 1,75 раза ($p < 0,01$). Вживаність хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без розвитку кумулятивної кінцевої точки протягом періоду спостереження в залежності від отриманої точки розподілу швидкості клубочкової фільтрації наведена на рис. 2.

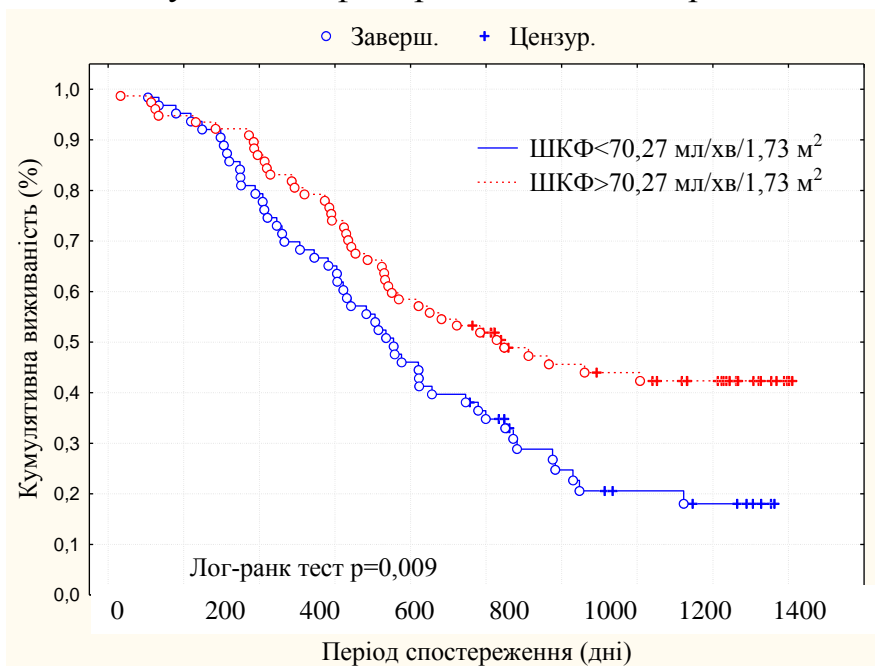


Рис. 2. Результати аналізу за Каплан-Мейером щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від отриманої нами точки розподілу ШКФ.

Встановлено, що включення статинів у стандартну терапію асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,49; 95 % ДІ 0,26-0,91; $p < 0,05$ відповідно), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,14-0,72; $p < 0,01$). Позитивний вплив не залежав від інтенсивності статинотерапії, проте перевагу мав аторвастатин ($p < 0,01$). Знижує ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки включення триметазидину (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,34-0,95; $p < 0,05$), нітратів (ВР 0,53; 95 % ДІ 0,31-0,89; $p < 0,01$), а застосування дигоксину (ВР 1,9; 95% ДІ 1,06-3,39; $p < 0,05$) та АМР за наявності помірної ДН (ВР 1,88; 95 % ДІ 1,21-2,94; $p < 0,01$), особливо у дозі вище 50 мг ($p < 0,01$), збільшує її ризик. Додаткове призначення нітратів знижувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації СН (ВР 0,45; 95 % ДІ 0,23-0,89; $p < 0,05$). Призначення антитромботичних засобів, аспірину ($p < 0,05$) або клопідогрелю ($p < 0,05$), в порівнянні з відсутністю антитромботичної терапії, знижує ризик досягнення кумулятивної кінцевої точки. Включення аспірину та аміодарону знижує ризик РСС на 75 % (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,12-0,53; $p < 0,001$) та 57 % (ВР 0,43; 95 % ДІ 0,18-0,98; $p < 0,01$) відповідно. Навпаки, використання АМР призводить до суттєвого збільшення (ВР 2,43; 95 % ДІ 1,02-7,03; $p < 0,01$), а дигоксину – до тенденції збільшення ризику РСС (ВР 2,55; 95% ДІ 0,91-7,11; $p = 0,07$). Встановлена тенденція для ІАПФ ($p = 0,06$) щодо зниження ризику розвитку атеротромботичних ускладнень у хворих на ХСН ішемічного генезу зі зниженою ФВ ЛШ з нирковою дисфункцією.

За результатами спостереження за пацієнтами з ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ при ШКФ $< 71,25$ мл/хв/1,73м², ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки зростає у 4,45 рази ($p < 0,001$). Встановлено, що серед діуретиків торасемід має перевагу перед фуросемідом відносно впливу на кумулятивну кінцеву точку (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$), зокрема на ризик госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності (ВР 0,09; 95% ДІ 0,02-0,38; $p < 0,001$) і розвиток атеротромботичних подій (ВР 0,20; 95% ДІ 0,06-0,67; $p < 0,01$). Застосування бета-блокаторів знижує ризик виникнення РСС (ВР 0,09; 95% ДІ 0,01-0,58; $p < 0,01$). Отримані дані щодо тенденції до позитивних ефектів від включення в схему лікування блокаторів рецепторів ангіотензину II за рахунок впливу на ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,46; 95% ДІ 0,21-1,30; $p = 0,07$) та атеротромботичні події (ВР 0,46; 95% ДІ 0,23-1,07; $p = 0,06$). Стосовно впливу статинів встановлена тенденція до зниження ризику кумулятивної кінцевої точки (ВР 0,62; 95% ДІ 0,15-2,51; $p > 0,05$), але при зіставленні позитивний вплив отриманий тільки для групи пацієнтів, що приймали аторвастатин (ВР 0,18; 95% ДІ 0,08-0,42; $p < 0,001$). У той же час, при включенні в схему лікування аміодарону збільшується ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки

(ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності (ВР 4,69; 95% ДІ 1,26-17,3; $p < 0,05$) та атеротромботичних подій (ВР 3,27; 95% ДІ 1,38-7,74; $p < 0,01$). Використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів збільшувало ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН (ВР 3,53; 95% ДІ 1,16-10,7; $p < 0,05$). Виживаність хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу без настання кумулятивної кінцевої точки протягом періоду спостереження в залежності від отриманої точки розподілу ШКФ наведена на рис. 3. Встановлена статистично достовірна різниця між групами (ВР 4,45; 95% ДІ 2,53-7,85; $p < 0,001$).

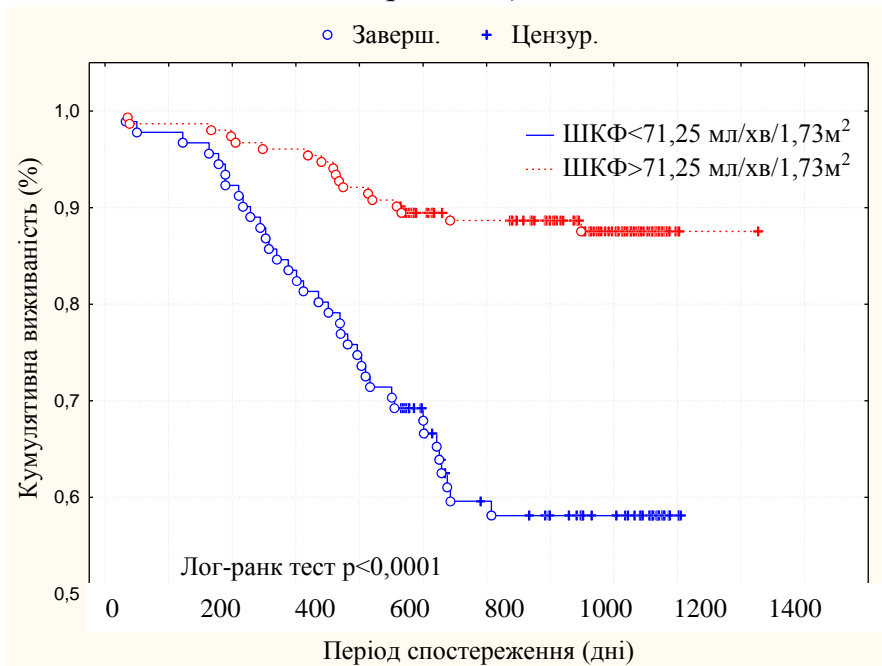


Рис. 3. Результати аналізу за Каплан-Мейером щодо виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСНзбФВ з дисфункцією нирок в залежності від отриманої точки розподілу ШКФ.

З метою оцінки впливу комбінованого лікування хворих з ХСН ішемічного генезу на ниркову функцію нами проаналізовано віддалені результати спостереження за 109 пацієнтами з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК (93 (85,3%) чоловіки), середній вік – $59,3 \pm 10,0$ років. Середня ШКФ становила $75,9 \pm 18,2$ мл/хв/1,73м², ФВ – $47,4 \pm 14,8$ %. За період спостереження – 24,9 [13,6; 42,6] місяця у 47 (43,1 %) хворих встановлено погіршення ниркової функції (у вигляді зменшення ШКФ у порівнянні з вихідним). За результатами Log-rank-тесту встановлено, що використання діуретиків (ВР 1,78; 95% ДІ 1,01-3,2; $p < 0,05$) погіршує ниркову функцію протягом періоду спостереження, незалежно від кількості використаних засобів ($p > 0,05$). Окрім того, зниження функції нирок асоціюється з використанням АМР (ВР 2,84; 95% ДІ 1,41-5,71; $p < 0,01$), антагоністів вітаміну К (ВР 2,78; 95% ДІ 1,05-7,37; $p < 0,05$), дигоксину (ВР 4,3;

95% ДІ 1,19-15,5; $p < 0,05$). Застосування аспірину (ВР 0,41; 95% ДІ 0,20-0,82; $p < 0,05$), торасеміду (ВР 0,25; 95% ДІ 0,06-0,99; $p < 0,05$) уповільнює зменшення ниркової функції. Включення в оптимальну схему лікування ХСН ішемічного генезу статинів (ВР 0,35; 95% ДІ 0,11-1,04; $p > 0,05$), а саме аторвастатину (ВР 0,07; 95% ДІ 0,02-0,24; $p < 0,001$) у низьких дозах (ВР 0,50; 95% ДІ 0,18-1,36; $p > 0,05$) дозволяє затримати розвиток ниркової дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. Хронічна серцева недостатність – розповсюджене, важке і несприятливе у прогностичному відношенні ускладнення ішемічної хвороби серця, що асоціюється зі збільшенням у 5 разів ризику раптової серцевої смерті, ніж в загальній популяції, а 5-річна виживаність становить менш ніж 50 %. Близько 1-2 % дорослого населення в розвинених країнах мають ХСН, а в осіб віком понад 70 років – цей показник сягає 10-15%. У 25-60 % пацієнтів з ХСН наявна дисфункція нирок, яка є незалежним негативним прогностичним фактором щодо розвитку систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, серцево-судинної смертності. Актуальною проблемою сучасної кардіології є своєчасне визначення факторів ризику ускладнень, підвищення ефективності ранньої діагностики дисфункції нирок, прогнозування та оптимізація лікування хворих на ХСН ішемічного генезу. У дисертаційній роботі на підставі проведення комплексного дослідження розв'язана актуальна проблема сучасної кардіології щодо ранньої діагностики ниркової дисфункції, визначення патогенетичної ролі маркерів екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, структурно-функціональних змін серця у прогресуванні хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, асоційованої з дисфункцією нирок, та запропоновано методи оптимізації лікування.

2. Хворі на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з помірною, в порівнянні з легкою, дисфункцією нирок та без дисфункції, вірогідно старші за віком (на 9,4 % і на 15,6 %), мають більше випадків коморбідності з АГ (на 14,4 % і на 36,3 %), балів за шкалою Борга (на 7,1 % і на 14,3 %) та шкалою ШОКС (на 11,5 % і на 19,4 %). У хворих на ХСНзнФВ ішемічного генезу з помірною, порівняно з легкою ДН структурно-функціональні зміни серця характеризуються достовірно більшим КДО (на 8,7 %), КСО (на 15,3 %), ІММЛШ (на 6,4 %), ДПШ (на 11,5 %), нижчим ДАТ24 (на 8,4 %), САТд (на 19,2 %), ДАТд (на 22,5 %), ПАТд (на 10,7 %), ремоделюванням за типом ексцентричної (78,4 % і 71,4 %) гіпертрофії, діастолічною дисфункцією за рахунок переважно псевдонормального (32,5 % і 30,8 %) та рестриктивного (29,7 % і 13,2 %) типів.

3. Хворі на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ з помірною, в порівнянні з легкою дисфункцією нирок та без дисфункції, суттєво старші за віком (на 10,8 % і на 16,9 %, відповідно), переважно жіночої статі (на 37,1 % і на 49,3 %), мають вищі показники за шкалою Борга (на 20,0 % і на 20,0 %) та шкалою ШОКС (на 14,3 % і на 22,5 %). У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з помірною, порівняно з хворими з легкою ДН, структурно-функціональні зміни серця характеризуються вірогідно більшим ОЛП (на 14,11 %), ТЛА_{сист.} (на 25,5 %), ступенем мітральної регургітації (на 17,5 %), переважно концентричною гіпертрофією (60,9 % і 64,4 %), діастолічною дисфункцією псевдонормального типу (51,2 % і 34,2 %) та за типом порушення релаксації (48,8 % і 40,3 %).

4. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ішемічного генезу з помірною ДН, у порівнянні зі збереженою функцією нирок, встановлено достовірно менший рівень ТІМП-1 (на 16,9 %) на тлі суттєво більшого рівня ММП-9 (на 2,9 %), цистатину С (на 35,6 %). Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця асоціюються з підвищенням деградації екстрацелюлярного матриксу та ураженням нирок, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між ШКФ та E_{ann} ($r=+0,29$; $p<0,01$), цистатином С ($r=-0,40$; $p<0,01$); між ТІМП-1 та ЧСС ($r=+0,36$; $p<0,05$), ФК ХСН ($r=+0,31$; $p<0,05$), шкалою Борга ($r=+0,36$; $p<0,01$), цистатином С ($r=+0,73$; $p<0,05$); між ММП-9 та фібриногеном ($r=+0,34$; $p<0,05$), МК Е ($r=+0,78$; $p<0,05$); між цистатином С та шкалою Борга ($r=+0,34$; $p<0,05$), ЛП ($r=+0,70$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,60$; $p<0,05$); між NGAL та Е/А ($r=+0,62$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,60$; $p<0,05$); між NTproBNP та тривалістю госпіталізації ($r=+0,47$; $p<0,01$).

5. При помірній ДН у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу, порівняно зі збереженою функцією нирок, встановлено вірогідно більш високий рівень ТІМП-1 (на 20,8 %), галектину-3 (на 34,3 %), sST2 (на 28,1 %) та цистатину С (на 47,7 %). Особливості клінічного перебігу, структурно-функціонального стану серця, добового профілю артеріального тиску обумовлені нейрогуморальними змінами, активацією синтезу колагену, порушенням функціонального стану нирок, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між ШКФ та E/E_{ann} ($r=-0,28$; $p<0,001$), ТЛА_{сист.} ($r=-0,30$; $p<0,01$); між sST2 та віком ($r=+0,36$; $p<0,05$), шкалою Борга ($r=+0,36$; $p<0,05$); між ТІМП-1 та САТ ($r=-0,39$; $p<0,01$); між цистатином С та віком ($r=+0,31$; $p<0,05$), ФК ХСН ($r=+0,35$; $p<0,01$), шкалою Борга ($r=+0,40$; $p<0,01$), САТ ($r=+0,31$; $p<0,05$) та ШКФ ($r=-0,47$; $p<0,001$); між NTproBNP та шкалою Борга ($r=+0,35$; $p<0,05$), САТ ($r=+0,42$; $p<0,05$), ІММЛШ ($r=+0,60$; $p<0,05$), КДО ($r=+0,64$; $p<0,05$).

6. Незалежними предикторами ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСНзбФВ та ДН є вік >65 років, ЧСС >79 уд/хв,

САТ <140 мм рт.ст., ШКФ <70,27 мл/хв/1,73м², ФВ ЛШ ≤34,23 % та рівень ЛПВЩ ≤0,86 ммоль/л; трирічної смертності – рівень цистатину С >1386,36 нг/мл та фібриляція передсердь; повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації протягом трьох років – ФВ <28,23 %. У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу та ДН незалежними предикторами виникнення несприятливих ССП є ІОЛП >12,96 см³/м² і ШКФ ≤71,25 мл/хв/1,73м²; трирічної смертності – ММП-9 >11,19 нг/мл, ІММЛШ >144 г/м², вік >72 років, ТЛА_{сист.} >27,3 мм рт.ст.; госпіталізації з приводу декомпенсації протягом трьох років – КСО >47,66 мл, ІОЛП >18,44 см³/м², рівень задишки за шкалою Борга >4 балів.

7. У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу ниркова дисфункція (ШКФ<70,27 мл/хв/1,73 м²) збільшує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки в 1,75 раза (p<0,01). Комплексне застосування статинів (переважно аторвастатину) у хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з ДН асоціюється зі зниженням ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки на 51% (p<0,05), ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН на 68 % (p<0,01), що не залежить від інтенсивності дозування статинотерапії. Відносний ризик розвитку кумулятивної кінцевої точки вірогідно знижується при включенні в базисну терапію триметазидину (на 43 %), нітратів (на 47 %), антитромботичної терапії, але збільшується за наявності помірної ДН при застосуванні дигоксину у 1,9 раза та АМР у 1,88 раза, особливо в дозах вище 50 мг на добу (p<0,01). Призначення нітратів сприяє зниженню ризику госпіталізації з приводу декомпенсації СН на 55 % (p<0,05). Включення аспірину та аміодарону знижує ризик РСС на 75 % (p<0,001) та 57 % (p<0,01), відповідно.

8. Дисфункція нирок (ШКФ<71,25 мл/хв/1,73м²) у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ підвищує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у 4,45 раза (p<0,001). У хворих на ХСНзбФВ ішемічного генезу з ДН застосування торасеміду зменшує на 80 % ризик кумулятивної кінцевої точки (p<0,01) за рахунок зниження ризику госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої діяльності на 91 % (p<0,001) та розвитку атеротромботичних подій на 80 % (p<0,01). Застосування бісопролола знижує ризик виникнення РСС на 91 % (p<0,01). Аторвастатин, в порівнянні з розувастатином, знижує ризик кумулятивної кінцевої точки на 82 % (p<0,001). Аміодарон збільшує ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у 3,27 раза (p<0,01), госпіталізації внаслідок декомпенсації серцевої недостатності – у 4,69 раза (p<0,05) та атеротромботичних подій – у 3,27 раза (p<0,01); використання АМР збільшує ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН у 3,53 раза (p<0,05).

9. У хворих на ХСН ішемічного генезу уповільненню розвитку ниркової дисфункції сприяє застосування аторвастатину (на 93 %; p<0,001), торасеміду

(на 75 %; $p < 0,05$), аспірину (на 59 %; $p < 0,05$). Погіршення ниркової функції асоціюється з використанням діуретиків (за винятком торасеміду) в 1,78 рази ($p < 0,05$), АМР – у 2,84 рази ($p < 0,05$), антагоністів вітаміну К – у 2,78 рази ($p < 0,05$), дигоксину – у 4,3 рази ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу доцільно імуноферментним методом визначати рівень цистатину С та нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) у крові. Субклінічне ураження нирок діагностують, якщо рівень цистатину С у сироватці крові вище 689,0 нг/мл, NGAL в сироватці крові вище 36,01 нг/мл.

2. Для прогнозування ризику розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій протягом трьох років у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та дисфункцією нирок доцільно визначати імуноферментним методом рівень нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) і, якщо рівень NGAL в сироватці крові вище 25,5 нг/мл, ризик слід вважати високим.

3. У хворих на ХСН ішемічного генезу критерієм наявності ниркової дисфункції доцільно вважати зниження ШКФ $\leq 70,27$ мл/хв/1,73м² при зниженій ФВ ЛШ та $< 71,25$ мл/хв/1,73м² – при збереженій ФВ ЛШ.

4. Хворим на ХСНзнФВ ішемічного генезу з ДН, з метою зменшення ризику виникнення кумулятивної кінцевої точки та госпіталізації з приводу декомпенсації СН, необхідно включати до медикаментозної терапії аторвастатин у дозі 10-20 мг/добу, триметазидин у дозі 35 мг двічі на добу.

5. Хворим на ХСзбФВ ішемічного генезу з ДН, з метою зменшення ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки і дисфункції нирок, необхідно призначати в якості діуретика торасемід 5-10 мг/добу, з метою попередження виникнення раптової серцевої смерті бета-адреноблокатор бісопролол 5-10 мг/добу.

6. Хворим на ХСН ішемічного генезу доцільно призначати антиагрегантну терапію аспірином 75 мг на добу, як засобу, що запобігає розвитку та прогресуванню дисфункції нирок. Слід уникати призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, антагоністів вітаміну К, дигоксину, оскільки вони погіршують ниркову функцію.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лашкул Д. А. Поширеність та кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 26–29.
2. Лашкул Д. А. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу, асоційовану з нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 18–21.
3. Лашкул Д. А. Вікові особливості ремоделювання міокарда у чоловіків з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Патологія. – 2014. – № 1 (30). – С. 12–15.
4. Лашкул Д. А. Маркери фіброзу, ниркова функція у хворих на хронічну серцеву недостатність на етапі пізнього післяінфарктного ремоделювання / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 4 (91). – С. 31–34.
5. Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між ступенем важкості мітральної регургітації та функціональним станом нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 5 (92). – С. 4–8.
6. Лашкул Д. А. Біомаркери ниркової функції та кардіального фіброзу при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу, що асоційована з мітральною регургітацією / Д. А. Лашкул // Сучасні мед. технології. – 2015. – № 4 (27). – С. 24–29.
7. Лашкул Д. А. Ремоделювання позаклітинного матриксу та лівого передсердя у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2016. – № 1 (94). – С. 8–13.
8. Лашкул Д. А. Предиктори розвитку несприятливих подій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2016. – № 3 (96). – С. 4–9.
9. Лашкул Д. А. Вплив фармакотерапії на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2016. – № 4 (97). – С. 34–39.
10. Лашкул Д. А. Вплив на віддалений прогноз додавання триметазидину до стандартної фармакотерапії хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Сучасні мед. технології. – 2016. – № 2. – С. 106–111.

11. Лашкул Д. А. Влияние фармакотерапии на долгосрочный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией / Д. А. Лашкул // Запорож. мед. журн. – 2016. – № 5 (98). – С. 20–24.

12. Lashkul D. Relationship of galectin-3 to renal function in patients with ischemic heart failure / D. Lashkul // Сучасні мед. технології. – 2014. – № 1 (2). – С. 49–54.

13. Лашкул Д. А. Состояние коронарного русла и структурно-функциональные особенности левого желудочка у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Д. А. Лашкул, Я. В. Земляной // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 91–92. *(Дисертанту належить ідея статті, самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

14. Сиволап В. Д. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 4 (85). – С. 4–7. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

15. Сиволап В. Д. Взаємозв'язки між рівнем маркерів фіброзу ST2, галектину-3, структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка та функцією нирок при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 5 (86). – С. 13–17. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих, підготовлено зразки крові для імуноферментного аналізу та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

16. Сиволап В. Д. Рівень галектину-3 та ST2 при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу в залежності від функціонального стану нирок / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 6 (87). – С. 32–36. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих, підготовлено зразки крові для імуноферментного аналізу та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

17. Сиволап В. Д. Фактори ризику формування ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорож. мед. журн. – 2015. – № 1 (88). – С. 25–30. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

18. Сиволап В. Д. Ремоделювання екстрацелюлярного матриксу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією

викиду лівого шлуночка / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 2(89). – С. 10–14. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

19. Сиволап В. Д. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Укр. мед. часопис – 2015. – № 3 (107). – С. 77–79. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих, підготовлено зразки крові для імуноферментного аналізу та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

20. Сиволап В. Д. Маркери фіброзу у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу і ниркову дисфункцію / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 3 (90). – С. 24–28. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

21. Сиволап В. Д. Независимые предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и почечной дисфункцией / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Мед. новости. – 2016. – № 10. – С. 94–98. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

22. Сиволап В. Д. Особенности ремоделирования сердца у больных с разными клиническими формами неклапанной фибрилляции предсердий / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул, В. В. Марченко // ScienceRise. – 2016. – № 4/3 (21). – С. 32–38. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

23. Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул, А. В. Абрамов, А. М. Манукян // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 3 (84). – С. 9–12. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих на хронічну серцеву недостатність та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

24. Пат. № 105621 Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики субклінічного ураження нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Сиволап В. Д., Лашкул Д. А. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u 2015 09857 ; заявл. 12.10.15 ;

опубл. 25.03.16, Бюл. № 6. (Дисертантом особисто виконано патентно-інформаційний пошук, клініко-інструментальні дослідження хворих на хронічну серцеву недостатність).

25. Лашкул Д. А. Взаємозв'язок між параметрами добового профілю артеріального тиску та діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою систолічною функцією та нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул // Матеріали XVI міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених, присвяч. 55-річчю Тернопільського держ. мед. ун-ту ім. І.Я. Горбачевського, 23-25 квіт. 2012 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. – С. 20.

26. Лашкул Д. А. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з надлишковою масою тіла / Д. А. Лашкул // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2012. – № 2 (9) додаток. – С. 106–107.

27. Лашкул Д. А. Кореляційні зв'язки між структурно-функціональними показниками лівого шлуночка та сечовою кислотою при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вер. 2012 р.) – С. 150–151.

28. Лашкул Д. А. Маркери ниркової дисфункції та анемія у хворих на хронічну серцеву недостатність похилого віку / Д. А. Лашкул // Сб. тезисов I междунар. интернет-конф. молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки», г. Запорожье, 23-25 окт. 2012 г. – Запорожье, 2012. – С. 62–63.

29. Лашкул Д. А. Клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу в залежності від функціонального стану нирок / Д. А. Лашкул // ХИСТ. – 2013. – Вип. 15 : матеріали X міжнар. медико-фармац. конф. студентів і молодих вчених. – С. 161.

30. Лашкул Д. А. Цистатин С, маркери колагенового обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та фібриляцією передсердь / Д. А. Лашкул // Укр. науково-мед. молодіжний журн. – 2013. – Спец. вип. № 2. – С. 96.

31. Лашкул Д. А. Вплив фібриляції передсердь на функціональний стан нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Актуальні питання сучасної медицини : тези Міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, 18-19 квіт. 2013р. – Х. : ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2013. – С. 40.

32. Лашкул Д. А. Гендерні та вікові аспекти епідеміології ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу /

Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 18-20 вер. 2013 р.). – С. 252.

33. Лашкул Д. А. Взаємозв'язок між діастолічною функцією і параметрами добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу та ожиріння / Д. А. Лашкул // Тези доп. 83-наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю "Інновації в медицині", м. Івано-Франківськ, 27-28 бер. 2014 р. – Івано-Франківськ, 2014 – С. 36.

34. Лашкул Д. А. Нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін та цистатин С у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток 1 : матеріали XVI Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 23-25 вер. 2015 р.). – С. 172.

35. Лашкул Д. А. Прогностичне значення біологічних маркерів ниркової функції у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2016. – Додаток 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21-23 вер. 2016 р.). – С. 196.

36. Lashkul D. Cystatin C, serum markers of collagen turnovers in ischemic heart failure patients with atrial fibrillation / D. Lashkul // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 12. (suppl.). – P. S124– S125.

37. Lashkul D. Left atrial remodeling in patients with ischemic congestive heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction / D. Lashkul // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 28.

38. Лашкул Д. А. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією / Д. А. Лашкул, А. М. Манукян // 36. тез доп. II Регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук – 2013» (м. Запоріжжя, 21 груд. 2013 р.). – Запоріжжя, 2013. – С. 79. *(Дисертанту належить ідея тез, самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

39. Лашкул Д. А. Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на рівень мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка / Д. А. Лашкул, А. М. Манукян // Тези доп. 74 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації-2014» (15-16 трав. 2014 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2014. – С. 101. *(Дисертанту належить ідея тез, самостійно виконано клініко-*

інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).

40. Сиволап В. Д. Діастолічна функція у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу на тлі ниркової дисфункції / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // V Нац. конгрес «Людина та ліки - Україна» : наукова програма, тези доп. (м. Київ, 20-22 бер. 2012 р.). – К., 2012. – С. 76–77. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

41. Сиволап В. Д. Особливості ремоделювання лівого передсердя у хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду та нирковою дисфункцією / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 156. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

42. Сиволап В. Д. Наявність фібриляції передсердь, що асоціюється зі зниженням функціонального стану нирок, у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Аритмологія. – 2013. – № 2 : матеріали III наук.-практ. конф. «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушенням ритму серця». – С. 70. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

43. Сиволап В. Д. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з ожирінням / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // VII Нац. мед. конгрес «Людина та Ліки-Україна. Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю» : наукова програма; тези доп. (м. Київ, 1-2 квіт. 2014 р.). – К., 2014. – С. 45–46. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

44. Сиволап В. Д. Вплив статинів на довготривалий прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та ниркову дисфункцію / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Зб. тез. II міжнар. наук.-практ. конф. «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвяч. пам'яті акад. НАМН України Є.М. Нейка), м. Івано-Франківськ-Яремче, 6-7 жовт. 2016 р. – Івано-Франківськ ; Яремче, 2016. – С. 210–211. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих на хронічну серцеву недостатність та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

45. Сиволап В. Д. Взаємозв'язок рівня галектину-3 та морфофункціональних показників серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул // Аритмологія. – 2014. – № 2 (10) – С. 56. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих, підготовлені зразки крові для імуноферментного аналізу та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

46. Lashkul D. The relationship between biomarkers of cardiovascular stress, left ventricular remodeling and renal function in patients with ischemic chronic heart failure with preserved ejection fraction / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Eur. J. Heart Fail. – 2015. – 17 (suppl. 1). – P. 116. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

47. Lashkul D. Biomarkers of cardiovascular stress in assessment the left atrial remodeling in patients with ischemic chronic heart failure with atrial fibrillation / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Europace. – 2015. – 17 (suppl. 3). – iii253. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

48. Lashkul D. Risk factors for renal function decline in patients with ischemic chronic heart failure / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2016. – Vol. 23 (suppl. 1). – S. 51. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

49. Lashkul D. Circadian blood pressure profile in patients with ischemic chronic heart failure with renal dysfunction / D. Lashkul, V. D. Syvolap // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (suppl. 1). – P. 75. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

50. Syvolap V. D. Biomarkers of cardiovascular stress and renal function in ischemic heart failure / V. D. Syvolap, D. Lashkul // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16 (suppl. 2). – P. 148. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

51. Syvolap V. D. Soluble ST2 and renal function in ischemic heart failure with atrial fibrillation / V. D. Syvolap, D. Lashkul // Аритмологія. – 2015. – № 2 (14). – С. 72.

52. Лашкул Д. А. Діастолічна функція лівого шлуночка та фільтраційна спроможність нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь / Д. А. Лашкул, А. О. Алферов, А. М. Манукян // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 2 (12), додаток :

тези доп. 73 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (16-17 трав. 2013 р., Запоріжжя). – С. 115. *(Дисертанту належить ідея тез, особисто здійснено підбір та обстеження хворих на хронічну серцеву недостатність та проведена статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

53. Сыволап В. Д. Корреляционные взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами сердца и функцией почек у пациентов с разными клиническими формами неклапанной фибрилляции предсердий / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул, В. В. Марченко // Аритмологія. – 2016. – № 2 (18) – С. 64. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

54. Лашкул Д. А. Взаємозв'язки між функцією нирок і мітральною регургітацією у хворих хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу / Д. А. Лашкул, С. Г. Подлужний, М. А. Федоренко // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 23-25 вер. 2014 р.). – С. 152–153. *(Дисертанту належить ідея тез, самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

55. Клініко-лабораторні особливості у хворих з неклапанними формами фібриляції передсердь та ожирінням / Д. А. Лашкул, М. А. Федоренко, Н. П. Корнієнко, Ю. В. Гуляш, В. В. Земляний, Н. В. Можайська, В. В. Демиденко // Укр. кардіол. журн. – 2016. – Додаток 3 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21-23 вер. 2016 р.). – С. 174–175. *(Дисертанту належить ідея тез, самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

56. Особливості структурно-функціонального ремоделювання серця і функції нирок в залежності від клінічної форми неклапанної фібриляції передсердь / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул, В. В. Марченко, і. М. Курпаяніді, Л. Г. Пумпинець // Укр. кардіол. журн. – 2016. – Додаток 3 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21-23 вер. 2016 р.). – С. 181–182. *(Дисертантом самостійно виконано клініко-інструментальне дослідження хворих та статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів).*

АНОТАЦІЯ

Лашкул Д. А. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2017.

У дисертаційній роботі представлено вирішення проблеми сучасної кардіології щодо підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок.

Виявлено особливості клінічного перебігу, варіабельності добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального ремоделювання та діастолічної функції серця, стану екстрацелюлярного матриксу, біомеханічного стресу, запалення, кардіоваскулярного ремоделювання та ураження нирок у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок. Встановлено незалежні предиктори розвитку несприятливих серцево-судинних подій (раптової серцевої смерті, госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, атеротромботичних подій) у хворих на ХСН ішемічного генезу. Доведено, що при включенні в оптимальну фармакотерапію статинів, триметазидину, нітратів знижується відносний ризик виникнення кумулятивної кінцевої точки у хворих на ХСН ішемічного генезу з дисфункцією нирок.

Ключові слова: серцева недостатність, нирки, біологічні маркери, фармакотерапія, прогноз

АННОТАЦІЯ

Лашкул Д.А. Клинико-патогенетические аспекты диагностики, лечения и прогнозирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у больных с дисфункцией почек. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2017.

В диссертационной работе представлено решение проблемы современной кардиологии по повышению эффективности диагностики, лечения и прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза у больных с дисфункцией почек (ДП).

Показано, что у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНснФВ) с умеренной и легкой дисфункцией почек наблюдается ремоделирование за счет эксцентричной гипертрофии с формированием диастолической дисфункции сердца за счет псевдонормального и рестриктивного типов, а у больных ХСН с

сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсохФВ) преобладает концентрическая гипертрофия с развитием диастолической дисфункции псевдонормального типа и нарушения релаксации.

Установлено, что у больных ХСНснФВ с умеренной дисфункцией почек, по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек, имеет место активизация процессов деградации экстрацеллюлярного матрикса, которая сопровождается достоверно меньшим уровнем тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) на фоне существенно большего уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), цистатина С, а у больных ХСНсохФВ преобладает процесс синтеза коллагена и характеризуется достоверно более высоким уровнем ТИМП-1, галектина-3, sST2, цистатина С.

Доказано, что независимыми предикторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНснФВ ишемического генеза с дисфункцией почек являются: возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фракция выброса левого желудочка и уровень липопротеидов высокой плотности; независимыми предикторами риска развития трехлетней смертности являются цистатин С и фибрилляция предсердий; независимым предиктором риска повторных госпитализаций по поводу декомпенсации является ФВ ЛЖ. У больных ХСНсохФВ ишемического генеза и ДП независимыми предикторами возникновения неблагоприятных событий являются индекс объема левого предсердия (ИОЛП), СКФ; независимыми предикторами трехлетней смертности – ММП-9, индекс массы миокарда ЛЖ, возраст и систолическое давление в легочной артерии; независимыми предикторами риска госпитализации по поводу декомпенсации в течение трех лет являются: конечно-систолический объем, ИОЛП, уровень одышки по шкале Борга.

Установлено, что включение статинов в стандартную терапию ХСНснФВ ассоциируется со снижением риска развития кумулятивной конечной точки, риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН независимо от интенсивности статинотерапии. Снижает риск развития кумулятивной конечной точки включение триметазидина, нитратов. Применение дигоксина, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) при наличии умеренной ДН в дозе выше 50 мг – увеличивает риск возникновения кумулятивной конечной точки. Назначение антитромботических средств, по сравнению с отсутствием антитромботической терапии, снижало риск достижения кумулятивной конечной точки. Включение аспирина и амиодарона снижало риск внезапной сердечной смерти (ВСС). У больных ХСНсохФВ торасемид имеет преимущество относительно влияния на кумулятивную

конечную точку, в частности на риск госпитализации вследствие декомпенсации сердечной деятельности и развитие атеротромботических событий; бета-блокаторы снижают риск возникновения ВСС, а добавление амиодарона увеличивает риск возникновения кумулятивной конечной точки, АМР увеличивают риск госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Доказано, что ухудшение функции почек ассоциируется с использованием диуретиков, АМР, антагонистов витамина К, дигоксина, а применение аспирина, торасемида и статинов (аторвастатина) замедляет развитие почечной дисфункции у больных ХСН ишемического генеза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, почки, биологические маркеры, фармакотерапия, прогноз

SUMMARY

Lashkul D. A. Clinical and pathogenetic aspects of diagnosis, treatment and prediction of ischemic chronic heart failure in patients with renal dysfunction. - The manuscript.

The dissertation is presented for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2017.

The dissertation presents a solution for the problem of modern cardiology to improving diagnosis, treatment and prognosis of ischemic chronic heart failure in patients with renal dysfunction.

The peculiarities of clinical course, variability of daily blood pressure, structural and functional remodeling and diastolic heart function, the state of the extracellular matrix, biomechanical stress, inflammation, cardiovascular remodeling and kidney damage in patients with ischemic heart failure with renal dysfunction. Established independent predictors of adverse cardiovascular events (sudden cardiac death, hospitalization for decompensated heart failure, atherothrombotic events) in patients with ischemic heart failure. It is proved that the addition of statins, trimetazidine, nitrates to optimal drug therapy reduces the relative risk of cumulative outcome in patients with ischemic heart failure with renal dysfunction.

Keywords: chronic heart failure, kidney, biological markers, pharmacotherapy, prognosis

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AMP	– антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АТ	– артеріальний тиск
ВР	– відносний ризик
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДМАТ	– добове моніторуванні артеріального тиску
ДН	– дисфункція нирок
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІОЛП	– індекс об'єму лівого передсердя
ІХС	– ішемічна хвороба нирок
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
ЛШ	– лівий шлуночок
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9
РСС	– раптова серцева смерть
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ТІМП-1	– тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1
ФВ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХСНзбФВ	– хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
ХСНзнФВ	– хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
НУНА	– Нью-Йоркська асоціація серця
PCIP	– С-термінальний проколаген пропептиду I типу
sST2	– стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2

Підписано до друку 24.05.2017. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,8.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 7279.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26