

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

ГОРДА ІГОР ІВАНОВИЧ

УДК 616.12–008.46-036.11:616.61-008.6

**ДИСФУНКЦІЯ НИРОК ПРИ ГОСТРІЙ ДЕКОМПЕНСОВАНІЙ СЕРЦЕВІЙ
НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана у Національному медичному університеті імені
О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Амосова Катерина Миколаївна**, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Коваль Олена Акіндинівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, професор кафедри внутрішньої медицини № 3;

доктор медичних наук, професор **Стаднюк Леонід Антонович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, завідувач кафедри терапії і геріатрії.

Захист відбудеться « 4 » червня 2018 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцева недостатність – провідна причина смерті серед пацієнтів з патологією серцево-судинної системи в світі (James K., 2017; Коваль О.А., 2015), кількість пацієнтів з ХСН в індустріально розвинених країнах постійно зростає (Maggioni A.P., 2016; Стаднюк Л.А., 2013).

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН), незважаючи на значний прогрес в лікуванні серцево-судинних захворювань в останні десятиліття, залишається провідною причиною госпіталізації та смерті серед людей старше 65 років в країнах Європи та Північної Америки.

Летальність в стаціонарі хворих з ГДСН сягає до 15 %, смертність протягом року після виписування – до 30 %, а частота повторних госпіталізацій у цей період унаслідок рецидивів декомпенсацій перевищує 33 % (Fonarow G.C., 2012; Пархоменко О. М., 2009). Основна частина хворих з ГДСН має так званий «теплий та вологий» клініко-гемодинамічний фенотип, що характеризується венозним застоєм в малому та великому колах кровообігу (конгестією) без ознак системної гіперперфузії, а основним завдання лікування таких хворих є виведення надмірної кількості рідини з організму (деконгестія) (O'Connor C.M., 2017). Дисфункція нирок – один із найпоширеніших коморбідних станів, що супроводжує ГДСН. За даними зарубіжних досліджень близько половина хворих, які звертаються за допомогою з приводу ГДСН, мають знижену (менше 60 мл/хв/1,73м²) швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) (Cleland J.G., 2012; Nunez J., 2015).

Останнім часом багато уваги приділяється питанню погіршенню функції нирок (ПФН) у гемодинамічно стабільних хворих з ГДСН. Велика кількість (переважно більш ранніх) досліджень свідчать про несприятливий вплив дисфункції нирок на перебіг, наближені та віддалені наслідки ГДСН (Blair J.E., 2011; Damman K., 2009, Kociol R.D., 2010). Проте останнім часом почали з'являтися результати проспективних досліджень щодо відсутності у хворих з ГДСН зв'язку ПФН за креатиніном зі збільшенням ризику смерті і повторних декомпенсацій (Lanfear D.E., 2011; Metra M., 2012; Testani J.M., 2014]. Така контрверсійність в отриманих даних нашоухує на думку, що ПФН має декілька різних фенотипів з різним диференційованим впливом на перебіг та проноз у хворих з ГДСН.

Окремим питанням є дисфункція нирок у хворих з ГДСН в ході активної деконгестії, переважно, петльовими діуретиками, побічним ефектом яких є нейрогуморальна активація (особливо це характерно для фуросеміду за рахунок феномену «рикошета») з підвищенням периферичного судинного опору (Cotter G., 2003), яке може збільшувати післянавантаження і, таким чином, негативно впливати на серцевий викид (зменшуючи його) (Felker G.M., 2011), протидіючи деконгестії.

Саме тому з наукової і практичної точки зору надзвичайно актуальним є пошук оптимальної деконгестивної терапії у пацієнтів з ГДСН з дисфункцією нирок, враховуючи негативний вплив високих доз петльових діуретиків на прогноз принаймні в частині таких випадків. Такі дослідження практично відсутні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені

О.О. Богомольця МОЗ України «Патофізіологічні механізми та нові підходи до лікування різних клінічних форм хронічної серцевої недостатності» (№ державної реєстрації 0112U003502).

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» гострою декомпенсованою серцевою недостатністю із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості хронічної хвороби нирок (ХХН) та різних варіантів погіршення функції нирок (ПФН), а також порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії.

Завдання дослідження.

1. За даними ретроспективного аналізу визначити частоту дисфункції нирок у хворих з ГДСН та її найближчі і віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики.

2. Визначити зв'язок ХХН у хворих з ГДСН з вираженістю клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії.

3. Визначити частоту, клінічну значущість та предиктори погіршення функції нирок при ГДСН за креатиніном з урахуванням його зворотності.

4. Виділити клінічно значущі фенотипи погіршення функції нирок при ГДСН в залежності від змін ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL) та вихідної функції нирок і оцінити зв'язок з ефективністю і наслідками деконгестивної терапії.

5. Порівняти вплив «нитрат-центричної» (НЦ) та «діуретико-центричної» (ДЦ) стратегій лікування хворих з ГДСН при дисфункції нирок.

Об'єкт дослідження. Дисфункція нирок у хворих з ГДСН внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) і дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), незалежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) у «вологих та теплих» хворих.

Предмет дослідження. Клініко-гемодинамічні показники конгестії, ехокардіографічні показники морфології серця, ШКФ, ПФН, сироваткові рівні NT-proBNP та NGAL у хворих з ГДСН.

Методи дослідження. Загальноклінічні методи обстеження хворого, ЕКГ в стані спокою в 12 відведеннях, ехокардіографія (Ехо-КГ) з показниками тканинного доплеру для оцінки структурно-функціонального стану серця, індекси конгестії за Lala (2015) та Gheorghide (2006), центральний венозний тиск (ЦВТ), лабораторні методи дослідження – рівень NTproBNP та NGAL в плазмі крові. Статистичні методи обробки наукових даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Продемонстровано зв'язок ХХН у хворих із ГДСН з більшою вираженістю окремих симптомів і ознаками конгестії, а також їхніх інтегральних індексів за Lala і Gheorghide та з вираженістю кількісних показників гемодинамічної конгестії – E/E' та NTproBNP. Встановлена частота ПФН при ГДСН. Вперше отримали дані щодо клінічної значущості різних фенотипів гострого пошкодження нирок у хворих з ГДСН. Вперше показано, що у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН ПФН пов'язане з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі

і більшою вираженістю симптомів лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год., а також, що ПФН асоціюється з більш вираженими клініко-гемодинамічними ознаками конгестії лише у хворих зі зниженою ШКФ, тоді як у хворих зі збереженою ШКФ цього не відмічається.

Вперше показано, що «нітрат-центрична» стратегія усунення венозного застою при ГДСН у хворих із ХХН має досить суттєву перевагу над «діуретико-центричною» стратегією як щодо клінічних ознак застою рідини, так і щодо безпечного впливу на функцію нирок.

Практичне значення отриманих результатів. Для стратифікації ризику в пацієнтів із «теплою і вологою» ГДСН доцільно використовувати визначення «погіршення функції нирок» на підставі виявлення збільшення сироваткового рівня креатиніну через 48 год від поступлення на $\geq 26,5$ мкмоль/л від значення при поступленні і його кореляцію з вихідною ШКФ і динамікою NGAL. Негативне прогностичне значення має ПФН, яке асоціюється з вихідною ШКФ < 60 мл/хв/1,73м², підвищенням NGAL через 48 год від поступлення ≥ 15 % від вихідного рівня (при поступленні); такі пацієнти потребують більш інтенсивної деконгестивної терапії в стаціонарі і подальшого активного спостереження кардіологом після виписки. Визначена нами безпечність та перевага «нітрат-центричної» стратегії деконгестії над «діуретико-центричною» стратегією у так званих «вологих і теплих» хворих з ГДСН із ХХН, що дозволяє рекомендувати її як стратегію вибору у цієї категорії пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження в практику. Практичні рекомендації, які ґрунтуються на основних положеннях дисертації, були впроваджені в практику роботи відділення реанімації, інфарктного відділення № 1 та № 2 Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ), кардіологічного відділення обласного госпіталю ветеранів війни (м. Хмельницький), інфарктного відділення центральної районної лікарні (м. Старокостянтинів) та в педагогічний процес роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно проводив набір хворих з подальшим їх всебічним обстеженням і спостереженням протягом всього періоду спостереження. Автор роботи самостійно розробив програму обстеження хворих, провів підбір та формував групи відповідно до задач дослідження. Отримані результати самостійно оброблено дисертантом математичними та статистичними методами, виконано узагальнення отриманих результатів. Участь здобувача в опублікованих у співавторстві наукових працях полягає в аналізі літератури, обстеженні і лікуванні хворих, інструментальних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Автором самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейських конгресах кардіологів (2014, 2015, 2017 рр.), Європейських конгресах фахівців з серцевої недостатності (2014, 2015 рр.), Європейському конгресі з гострої серцево-судинної недостатності (2014) Українському конгресі фахівців з серцевої недостатності (2013, 2014, 2015 рр.).

Апробація дисертації відбулася на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2017).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 15 наукових працях, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 стаття одноосібно, 5 статей опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 9 тез доповідей, серед яких 4 на міжнародних науково-практичних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 172 сторінках друкованого тексту. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаної джерел містить 173 джерела, з них 154 – латиницею, 19 – кирилицею. Дисертацію ілюстровано 24 таблицями та 5 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота складається з ретроспективної та проспективної частин. Матеріалом для ретроспективної частини дослідження були 216 історій хвороб пацієнтів, послідовно госпіталізованих у відділення кардіологічної реанімації або кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва від 1 січня до 31 грудня 2009 р. з приводу ГДСН. В проспективне дослідження було включено 141 хворих, що були послідовно госпіталізовані протягом 2012–2014 років з приводу «теплої-вологої» ГДСН і мали відповідні критерії залучення.

Критеріями залучення були: серцева недостатність внаслідок післяінфарктного кардіосклерозу, АГ і ДКМП, незалежно від ФВЛШ; посилення задишки до рівня задишки в стані спокою; ЦВТ > 120 мм водного ст.; не менше двох із наступних ознак: ортопноє; збільшення набряків та/або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій в легенях за даними оглядової рентгенографії органів грудної порожнини. Критеріями незалучення були: вік менше 34 та більше 85 років; артеріальна гіпотензія (САТ менше 90 та ДАТ менше 60); потреба в інотропній терапії; гострий коронарний синдром давністю < 3 міс; клінічно значущі вади серця (насамперед дегенеративний стеноз устя аорти); тромбоемболія легеневої артерії; тяжка посттромбоемболічна легенева гіпертензія (>65мм.рт.ст) і легеневе серце; гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатії; перикардит; тяжкі ХХН зі ШКФ < 15мл/хв/1,73м²; важкі супутні захворювання, які могли суттєво погіршити перебіг ГДСН.

Наявність супутньої ХХН оцінювали за ШКФ при поступленні <60 мл/хв/1,73м², яку розраховували за шкалою СКД-ЕРІ, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові (Levey A.S., 2009). ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну в сироватці понад 26,5 мкмоль/л через 48 год і більше після госпіталізації порівняно з рівнем на час надходження в стаціонар (Forman D.E., 2004; Legrand M., 2014). Для вирішення завдань роботи пацієнтів з ПФН послідовно ретроспективно розподіляли на підгрупи: спочатку – відповідно до

стійкості/нестійкості ПФН, потім – в залежності від асоціації із змінами рівня NGAL на 3-ю добу, а також в залежності від величини ШКФ на час госпіталізації (≥ 60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ або < 60 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ – тобто з ХХН). До групи зі стійким (незворотним) ПФН ввійшли пацієнти, у яких на час виписки рівень креатиніну, який через 48 год підвищувався на 26,5 мкмоль/л і більше, складав $\geq 110\%$ від початкового і не знижувався на час виписки. Транзиторне (зворотне) ПФН визначали як підвищення рівня креатиніну на 26,5 мкмоль/л і більше через 48 год з подальшим зниженням до початкового рівня на час виписки (Palmer J. V., 2015). При розподілі хворих з ПФН на підгрупи в залежності від підвищення/непідвищення NGAL на 3-ю добу – підвищенням рівня цього маркера вважали його збільшення $\geq 15\%$ від вихідного рівня. Аналогічний розподіл на підгрупи в залежності від ШКФ при поступленні був проведений і для хворих без ПФН.

Хворі зі ХХН в порядку поступлення в перший день у співвідношенні 2:1 були рандомізовані на дві групи за різною стратегією деконгестії. Група з ДЦ стратегією включала 57 хворих, яким деконгестія проводилася традиційно за допомогою помірних доз петльових діуретиків в/в болюсно (41–120 мг на добу для фуросеміду,) та нетривалої переривчастої інфузії нітрогліцерину (НТГ) (однократно при поступленні протягом 4–12 год в дозі 10–30 мкг/кг/хв). Група з НЦ стратегією включала 38 хворих, які отримували безперервну інфузію НТГ (початкова доза – 10 мкг/кг/хв, середня 30-100 мкг/кг/хв, максимальна – 200 мкг/кг/хв) протягом ≥ 72 год та низькі дози петльових діуретиків в/в болюсно (≤ 80 мг на добу для фуросеміду,). Еквівалентність доз фуросеміда і торасеміда (в мг) для в/в введення оцінювалась за співвідношенням 1:2 (Cleland J., 2006).

Відповідно до рекомендацій ЄТК (Ponikowski P., 2016), всі хворі отримували терапію петльовими діуретиками в/в, інфузію НТГ, а також інгібітори АПФ, або, за непереносимості останніх, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи альдостерону та бета-адреноблокатори (β АБ).

Клінічне обстеження пацієнтів передбачало визначення загальноприйнятих симптомів та ознак СН, в т.ч., вираженості задишки за шкалою Borg (Borg G., 1982) на 1, 2, 3, 5-й (D1, D2, D3, D5) день та на день виписки (Dв). Центральний венозний тиск (ЦВТ) вимірювали станом на ранок натще на D1, D2, D3, D5.

Для інтегральної оцінки клінічної конгестії використовували: а) ортопноє-набряковий індекс за A. Lala як суму балів, якими оцінювали ступінь ортопноє (використання в ліжку двох і більше подушок – 2 бали, менше двох подушок – 0 балів) та периферичних набряків (виражені – 2 бали, помірні – 1 бал, сліди – 0 балів) (Lala A., 2015); б) модифікований індекс клінічної конгестії за M. Gheorghide (Gheorghide M., 2006), як суму балів, якими оцінювали такі показники: набухання шийних вен (від –1 до +3 балів), ортопноє (від 0 до +3 балів), гепатомегалія (від –1 до +3 балів), рівень попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) (від 0 до +3 балів), периферичні набряки (від 0 до +3 балів).

Рівні NTproBNP та NGAL визначали імуноферментним методом («ELISA») в сироватці крові (D1, D3 та Dв). Всім хворим реєстрували ЕКГ в 12 стандартних відведеннях та ЕхоКГ дослідження серця з визначенням показників імпульсної тканинної доплерографії з подальшим розрахунком E/E' .

Кінцеві точки вираженості клінічних та гемодинамічних ознак конгестії в динаміці включали: задишку за шкалою Borg, ЦВТ, зміну маси тіла, добовий діурез, NTproBNP, NGAL, відношення E/E', модифікований індекс клінічної конгестії за M. Gheorghade, ортопноє-набряковий індекс за A. Lala, частоту важких, потенційно фатальних, ускладнень – набряку легень, кардіогенного шоку, фібриляції шлуночків (ФШ) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) з успішною реанімацією, смерть в стаціонарі (госпітальна летальність) та сумарну частоту всіх важких серцево-судинних «подій» за час лікування в стаціонарі.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel та пакету статистичного аналізу SPSS 12.0. Достовірність відмінностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Мана-Уїтні. Достовірність відмінностей частот ознак визначалася за допомогою альтернативного варіювання. Критерієм достовірності відмінностей вважався $P < 0,05$.

Результати власних досліджень.

Середній вік пацієнтів, які склали матеріал ретроспективної частини дослідження, становив $66,3 \pm 1,08$ років, більшість становили чоловіки – 134 (62,0 %). Основними етіологічними факторами ХСН були АГ – 169 (78,2 %) хворих, перенесений інфаркт міокарда – у 110 (50,9 %) хворих, стабільна ІХС без інфаркту міокарда в анамнезі – 55 (25,5 %) та ДКМП як причину ГДСН мали 51 (23,6 %) хворих. Постійна та персистуюча форми фібриляції/тріпотіння передсердь мала місце у 103 (47,7 %). ФВ < 45 % реєстрували у 122 (56 %).

Середня ШКФ при госпіталізації становила $(56,9 \pm 1,8)$ мл/хв/1,73м². Під час аналізу індивідуальних величин збережену ШКФ (більше 60 мл/хв/1,73м²) виявили у 90 (41,3 %) пацієнтів, ШКФ 60 – 30 мл/хв/1,73м² – у 114 (52,3 %), виражене зниження функції нирок (ШКФ 15 – 30 мл/хв/1,73м²) – у 12 (5,5 %).

Госпітальна летальність склала 6,9 % (15 осіб). Сумарна частота смерті, кардіогенного шоку, ШТ і ФШ у стаціонарі була 14,8 % (32 осіб). Середній ліжко-день у хворих становив $(11,2 \pm 0,9)$, у тому числі в тих, хто вижив, – $(12,94 \pm 1,22)$ і померлих – $(7,41 \pm 0,84)$. Летальність протягом 3 років становила 34,5 %, повторні госпіталізації з приводу серцево-судинних причин були у 155 (71,6 %) осіб, а госпіталізація з інших причин – у 45 (21 %).

За даними проспективної частини нашого дослідження «теплі і вологі» пацієнти з ГДСН та ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²) значуще старші, ніж пацієнти без ХХН ($p < 0,01$) і відрізнялися більшою частотою АГ та ЦД ($p < 0,05$ – $0,01$) (табл. 1), а також більшою вираженістю клінічних ознак конгестії і її кардіодинамічних показників – E/E' та NTproBNP як на час госпіталізації (відповідно на 30 % і 28 %), так і на час виписування (відповідно на 24,5 і 38,8 %), $p < 0,05$, незважаючи на більшу сумарну дозу фуросеміду за перші 5 діб (на 30 %)(табл. 2).

Вищими були і рівні NGAL, порівняно з пацієнтами зі ШКФ > 60 мл/хв/1,73м² і більше як в першу добу, так і в день виписування (відповідно на 36,5 і 18,6 %), $p < 0,05$ (табл. 2).

Клінічна характеристика, дози фуросеміду та госпітальна летальність у двох груп в залежності від ШКФ на час поступлення

Показники	ШКФ<60 мл/хв/1,73м ² n=61	%	ШКФ≥60 мл/хв/1,73м ² n=46	%	p
Вік, М ± m років	64,8 ± 2,72	-	55,3 ± 2,32	-	p<0,01
Чоловіки	48	78,7	29	63,0	p>0,05
АГ	53	86,9	25	54,3	p<0,01
Цукровий діабет	20	32,8	7	15,2	p<0,05
ФВ < 45 %	54	88,5	29	63	p<0,01
Ортопноє	58	95,1	33	71,7	p<0,01
Периферичні набряки	57	93,4	29	63,0	p<0,01
Набухання шийних вен	59	96,7	34	73,9	p<0,01
Асцит	15	24,6	4	8,7	p<0,01
Гідроторакс	20	32,8	5	10,9	p<0,01
Фуросемид, сумарна доза за 5днів, М ± m мг	397 ± 22,7		306 ± 18,8		p<0,01
Госпітальна летальність	5	8,2	1	2,2	p>0,05

Таблиця 2

Динаміка показників конгестії (М ± m) двох груп в залежності від ШКФ на час поступлення

Показники	ШКФ<60 мл/хв/1,73м ² n=61		ШКФ≥60 мл/хв/1,73м ² n=46	
	D1	Dв	D1	Dв
Задишка, бали	9,1 ± 0,5	4,6 ± 0,2**	7,2 ± 0,4##	1,9 ± 0,1***##
NTproBNP, пг/мл	1404 ± 309	979 ± 189**	1088 ± 228##	705 ± 178***##
E/E', одиниці	22,5 ± 1,2	18,1 ± 0,8**	17,2 ± 1,1##	12,4 ± 0,7***##
NGAL, нг/мл	145,2 ± 19,8	102,2 ± 14,5**	92,3 ± 15,1##	83,4 ± 12,6***##

Примітки: ** – p<0,01 порівняно з даними при госпіталізації; # – p<0,05; ## – p<0,01 порівняно з ШКФ<60 мл/хв/1,73м²

ПФН відмічене у 38 хворих із 141 пацієнтів з ГДСН (27 %) і у 8 хворих було стійким (21 %). Хворі з ПФН відрізнялися від хворих без ПФН більш високою частотою АГ, ЦД та післяінфарктного кардіосклерозу (всі p<0,05). Пацієнти зі стійким ПФН були достовірно старшими за віком порівняно з хворими без ПФН (72,1 ± 4,2 років проти 57,7 ± 2,9 років, p<0,01).

Пацієнти зі ПФН мали достовірно нижчу ШКФ від хворих без ПФН як при поступленні, так і на момент виписки ($p < 0,01$). За відсутності суттєвої відмінності між групами із зворотнім та незворотнім ПФН в D1, на Dв група зі стійким ПФН мала достовірно нижчу ШКФ від хворих з транзиторним ПФН ($41,4 \pm 2,80$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ проти $64,8 \pm 3,89$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$, $p < 0,01$) за рахунок збільшення ШКФ, порівняно з D1, в підгрупі із транзиторним ПФН, за відсутності змін у пацієнтів із стійким ПФН.

За вираженістю ознак конгестії при поступленні більш виражена задишка за Borg була лише в групі зі стійким ПФН порівняно з пацієнтами без такого ($p < 0,05$). ЦВТ у всіх групах на D5 достовірно знизився порівняно з D1 (всі $p < 0,01$), але в групі зі стійким ПФН він був достовірно вищим, порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН, як на D1, так і на D5 (всі $p < 0,05$).

При поступленні група стійкого ПФН була достовірно важча від групи без ПФН за обома індексами клінічної конгестії ($p < 0,05$), що зберігалось на D3 та Dв ($p < 0,01$). Однак, вже з D3 хворі зі стійким ПФН почали достовірно відрізнятися за індексами конгестії від хворих з транзиторним ПФН (всі $p < 0,01$), хоча при поступленні вони були співставні.

Хворі з стійким ПФН мали достовірно вищий показник E/E' порівняно як з хворими без ПФН, так і з транзиторним ПФН на D1 та Dв ($p < 0,05-0,01$). При аналізі рівня NTproBNP виявилось, що при поступленні достовірна відмінність була лише між підгрупами із стійким ПФН та без ПФН ($1362 \pm 81,72$ пг/мл проти $1147 \pm 68,82$ пг/мл, $p < 0,05$). Ця відмінність зберігалась на D3 ($1202 \pm 72,66$ пг/мл проти $854 \pm 51,24$ пг/мл, $p < 0,01$) та на час виписки ($944 \pm 56,64$ пг/мл проти $751 \pm 45,06$ пг/мл, $p < 0,05$). Величини цього показника в усі терміни вимірювання між групами із транзиторним ПФН та без ПФН були співставні ($p > 0,05$). Госпітальна летальність не відрізнялася достовірно між групами. Але сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» в обох групах із ПФН була достовірно вищою, ніж в групі без ПФН ($p < 0,01$), за відсутності відмінностей в групах із стійким та транзиторним ПФН ($p > 0,05$).

В цілому результати показали асоціацію ПФН, порівняно з хворими без ПФН, з більш старшим віком і більшою вираженістю клінічної та гемодинамічної конгестії як при поступленні, так і при виписці, а також більш значним зниженням ШКФ та більш високим рівнем NGAL в цей період тільки за умови стійкого ПФН. В той же час, за показниками при поступленні стійке ПФН відрізнялося від транзиторного ПФН переважно підвищеним NGAL в D1 (на 35 %, $p < 0,01$) при відсутності суттєвої різниці в вираженості клінічної та гемодинамічної конгестії в D1.

При аналізі хворих з ПФН в залежності від підвищення рівня NGAL на 15 % і більше на 3 день від вихідного рівня виявилось, що група ПФН з підвищеним NGAL ($n=23$) відрізнялася від хворих без ПФН ($n=103$) більш високою частотою АГ, ЦД, післяінфарктного каріосклерозу та NYHA IV при поступленні (всі $p < 0,05$) (табл. 3).

Вираженість задишки за Borg при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL було достовірно більшою, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки була достовірно більш вираженою, як порівняно з хворими без ПФН, так і з хворими ПФН без підвищення NGAL ($n=15$) ($p < 0,05-0,01$). При цьому група ПФН

без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів з ГДСН і ПФН в залежності від підвищення NGAL на 3-ю добу або його відсутності

Показники	I гр ПФН (-) (n=103)	II гр ПФН (+) NGAL (-) (n=15)	III гр ПФН (+) NGAL (+) (n=23)	P1-3	P2-3
Вік (M ± m), роки	57,7 ± 2,9	65,1 ± 3,9	71,4 ± 4,2	p<0,01	
Чоловіки	70,9 % (73)	80,0 % (12)	82,6 % (19)		
АГ	69,9 % (72)	80,0 % (12)	86,9 % (20)	p<0,05	
Цукровий діабет	21,4 % (22)	33,3 % (5)	43,5 % (10)	p<0,05	
Післяінфарктний кардіосклероз	62,1 % (64)	73,3 % (11)	82,6 % (19)	p<0,05	
НУНА IV – D1	30,1 % (31)	40,0 % (6)	69,6 % (16)	p<0,01	p<0,05
НУНА IV – Dв	13,6 % (15) **	26,37 % (4)	34,8 % (8) *	p<0,05	
Задишка Borg – D1 (M ± m), у.о.	7,8 ± 0,47	8,1 ± 0,49	8,9 ± 0,53	p<0,05	
Задишка Borg – Dв (M ± m), у.о.	2,5 ± 0,15***	2,9 ± 0,17***	4,0 ± 0,24***	p<0,01	p<0,05
Орто-набряковий індекс Lala D1 (M ± m), у.о.	3,327 ± 0,20	3,458 ± 0,21	3,912 ± 0,23	p<0,05	
Орто-набряковий індекс Lala Dв (M ± m), у.о.	2,025 ± 0,12 ***	2,102 ± 0,13 ***	2,711 ± 0,16 ***	p<0,01	p<0,01
Індекс конгестії Gheorgiade D1 (M ± m), у.о.	14,75 ± 0,89	14,82 ± 0,89	16,61 ± 1,0	p<0,05	p<0,05
Індекс конгестії Gheorgiade Dв (M ± m), у.о.	7,72 ± 0,46 ***	7,94 ± 0,48 ***	9,68 ± 0,58 ***	p<0,01	p<0,05
NTproBNP D1 (M ± m), пг/мл	1147 ± 68,82	1191 ± 71,46	1348 ± 80,8	p<0,01	p<0,01
NTproBNP Dв (M ± m), пг/мл	751 ± 45,06 ***	768 ± 46,08 ***	936 ± 56,16* ***	p<0,01	p<0,01
E/E' D1 (M ± m), у.о.	18,1 ± 1,09	18,6 ± 1,12	20,9 ± 1,25 ***	p<0,05	p<0,05
E/E' Dв (M ± m), у.о.	12,9 ± 0,77 ***	14,1 ± 0,85**	16,8 ± 1,12 **	p<0,05	p>0,05
ШКФ D1 (M ± m), мл/год	62,1 ± 3,73	56,8 ± 3,41	49,1 ± 2,95	p<0,05	p>0,05
ШКФ Dв (M ± m), мл/год	74,7 ± 4,48*	66,2 ± 3,97*	58,1 ± 3,49*	p<0,01	p<0,05
NGAL D1 (M ± m), нг/мл	95,8 ± 5,75	97,2 ± 5,83	132,4 ± 7,94	p<0,01	p<0,01
NGAL Dв (M ± m), нг/мл	84,4 ± 5,06	85,1 ± 5,11	96,1 ± 5,77 ***	p<0,01	p<0,05

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з даними при поступленні; P1-3 – різниця між I та III групами; P2-3 – різниця між II та III групами.

Орто-набряковий індекс за Lala при поступленні у хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно більшим, ніж в групі хворих без ПФН ($p < 0,05$), а на час виписки був достовірно більшим, порівняно як з хворими без ПФН, так і з хворими

ПФН без підвищення NGAL ($p < 0,01$). При цьому група ПФН без підвищення NGAL та хворі без ПФН за цими показниками були співставними ($p > 0,05$). Модифікований індекс конгестії за Gheorgiade в групі хворих ПФН з підвищеним NGAL був достовірно вищим відносно групи ПФН без підвищення NGAL, та групи без ПФН, як на D1, так і на Dв ($p < 0,05-0,01$). Різниці за цим показником між групою ПФН без підвищення NGAL та групою без ПФН при поступленні та на час виписки не було ($p > 0,05$) (табл. 3).

Госпітальна летальність не відрізнялася достовірно між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих в групах. Однак, сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» була достовірно більшою у хворих з ПФН та підвищеним NGAL, порівняно з пацієнтами без ПФН (43,5 % проти 17,5 %, $p < 0,05$).

Таким чином, пацієнти з ПФН відрізнялися за вираженістю клінічних ознак конгестії та за сумарною частотою всіх фатальних та нефатальних подій від хворих без ПФН лише за наявності підвищення NGAL ≥ 15 % через 48 год.

Для визначення клінічної значущості ПФН в залежності від вихідної ШКФ всі пацієнти були ретроспективно поділені на 4 групи в залежності від наявності або відсутності ПФН та ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² на час госпіталізації. Пацієнтів зі збереженою ШКФ та без ПФН було 37, зі збереженою ШКФ та з ПФН – 9, хворих зі зниженою ШКФ та без ПФН – 66, а хворих із зниженою ШКФ з ПФН – 29.

При аналізі задишки за Vogt виявилось, що вихідна ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² асоціювалася із більшою вираженістю задишки при поступленні незалежно від наявного ПФН. На час виписки задишка була найбільш виражена у пацієнтів з ПФН в групі з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² ($p < 0,05$), порівняно із трьома іншими групами, а у пацієнтів без ХХН ПФН не впливала на вираженість задишки при виписці.

ЦВТ на D1 у хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² обох підгруп був вищим за такий у хворих з ШКФ > 60 мл/хв/1,73м² ($p < 0,05$). На D4-6 у групі хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² ЦВТ був достовірно вищим при ПФН (на 23 %, $p < 0,05$), чого не відмічалось серед хворих з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м².

На D1 величини індексу Lala та Gheorgiade не відрізнялися між хворими з та без ПФН як у хворих з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м², так і у хворих з ШКФ > 60 мл/хв/1,73м². Величини обох індексів на Dв у групі з ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² і ПФН були достовірно більшими, ніж у хворих з зниженою ШКФ без ПФН ($p < 0,01$), тоді як в групі з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м² різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p > 0,05$).

Показники E/E' та рівень сироваткового NT pro-BNP на D1 відрізнялися у хворих з та без ПФН лише в групі зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73м², тоді як в групі з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м² різниці між хворими з ПФН та без такої не було ($p > 0,05$). Така ж закономірність була на час виписки.

Рівень NGAL був найвищим в групі ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² і ПФН, порівняно з обома групами пацієнтів без ХХН і з такою без ПФН як на D1, так і на Dв ($p < 0,05-0,001$). В групі ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м² пацієнти з і без ПФН не відрізнялися за NGAL як на D1, так і на Dвип ($p > 0,05$).

Тривалість госпітального лікування була найбільшою у хворих ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² з ПФН ($17,7 \pm 1,2$ днів), порівняно із пацієнтами як з

аналогічною ШКФ без ПФН, так і обох підгруп з ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73м² ($p < 0,05-0,001$).

Госпітальна летальність та сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» не відрізнялася достовірно між групами, що може пояснюватися невеликою кількістю хворих в групах, за виключенням достовірності більшої частоти всіх «подій» у пацієнтів з ХХН і ПФН, порівняно з пацієнтами без ХХН і без ПФН ($p < 0,05$).

Таким чином, при аналізі ПФН в залежності від наявності або відсутності ХХН за вихідною ШКФ (< 60 мл/хв/1,73 м² або ≥ 60 мл/хв/1,73 м²) виявилось, що ПФН асоціюється з більш вираженими клінічними ознаками конгестії і частотою важких ускладнень ГДСН лише при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², яка вказує на супутню ХХН.

Серед 141 пацієнтів з ГДСН, які склали матеріал нашого дослідження ХХН за даними ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² при поступленні була у 95 хворих (67,3 %), серед яких 57 рандомізовані в групу ДЦ та 38 в групу НЦ.

Обидві групи були зіставні за віком, статтю, частотою післяінфарктного кардіосклерозу, АГ і ДКМП, як причин СН, ФП, а також супутнього ЦД 2-го типу (всі $p > 0,05$).

В групі ДЦ доза петльових діуретиків за фуросемідом в 1-й день становила $86,1 \pm 5,2$ мг, а за 5 днів – $489 \pm 14,8$ мг, інфузія нітрогліцерину (НТГ) проводилася однократно при поступленні протягом 4–12 год в середній дозі $6,2 \pm 0,4$ мкг/хв. В групі НЦ дози петльових діуретиків в перший день становила $41,2 \pm 2,4$ мг, а за 5 днів – $292 \pm 8,9$ мг та були значно меншими, ніж в ДЦ ($p < 0,001$), інфузія НТГ проводилася в дозі $72 \pm 3,6$ мкг/хв за перші 3–4 дні. Тривалість безперервного добового введення НТГ – $3,32 \pm 0,24$ діб.

При аналізі даних в динаміці рівень задишки за шкалою Borg в НЦ групі став достовірно нижчим, ніж в ДЦ групі, з 3-го дня лікування, що зберігалось на час виписки ($p < 0,05$).

САТ в групах НЦ і ДЦ знижувався у порівнянні з вихідними величинами вже на D2 (відповідно $111,8 \pm 4,3$ мм рт. ст. проти $124,3 \pm 4,53$ мм рт. ст., $p < 0,01$ та $116,2 \pm 4,3$ мм рт. ст. проти $125,1 \pm 4,6$, $p < 0,05$). В НЦ групі величина САТ стала нижчою, ніж в ДЦ групі, на D3 та D5 (відповідно на 12,5 % та 9,7 %, $p < 0,05$), але на час виписки суттєва різниця між обома групами була відсутня. ЧСС в обох групах знижувалася поступово вже з D2 ($p < 0,01$), і суттєво не відрізнялася протягом всього госпітального періоду ($p > 0,05$).

Достовірне зниження ЦВТ в обох групах спостерігалось вже на D2 ($p < 0,05-0,01$ порівняно з D1) і було більш вираженим в групі НЦ, порівняно з ДЦ ($173 \pm 6,7$ мм вод. ст. проти $195 \pm 7,3$ мм вод. ст., $p < 0,01$). Ця різниця зберігалася на D3 та D5 день ($98 \pm 4,5$ мм вод. ст. проти $122 \pm 3,7$ мм вод. ст., $p < 0,01$).

При співставних середніх величин модифікованого індексу клінічної конгестії Gheorgiade на D1, він став достовірно нижчим в НЦ групі, порівняно із ДЦ групою, починаючи з D3 ($14,04 \pm 0,51$ у.о. проти $15,83 \pm 0,42$ у.о., $p < 0,05$), що зберігалось на час виписки ($9,3 \pm 0,42$ у.о. проти $11,4 \pm 0,48$ у.о., $p < 0,01$). Подібний характер мала динаміка орто-набрякового індексу Lala. При відсутності міжгрупової різниці у D1, в ході лікування достовірно знижувався в обох групах, при чому починаючи з D3

більш виражено в групі НЦ, порівняно із ДЦ ($3,2 \pm 0,1$ у.о. проти $3,8 \pm 0,09$ у.о., $p < 0,05$) та на Дв склав $2,5 \pm 0,08$ у.о. проти $3,2 \pm 0,07$ у.о. ($p < 0,01$).

Тривалість стаціонарного лікування (ліжко-день) в групі ДЦ виявилася достовірно більшою, ніж у групі НЦ ($16,4 \pm 1,2$ день проти $13,2 \pm 0,9$ день, $p < 0,05$).

За відсутності суттєвих відмінностей середніх величин ФВ, КДІ, КСІ, ПШ, СТЛА між обома групами як на D1, так і на Дв ($p > 0,05$), пацієнти НЦ групи достовірно відрізнялися від ДЦ групи за діаметром НПВ на Дв ($1,78 \pm 0,11$ см проти $1,95 \pm 0,13$ см, $p < 0,05$), при співставності розміру НПВ при поступленні, що може свідчити про більш виражену деконгестію у хворих з ГДСН в НЦ групі.

За госпітальною летальністю та частотою окремих важких ускладнень в стаціонарі (набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та парокосизмальна форма ФП) хворі двох груп достовірно не відрізнялися. Однак сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних «подій» в НЦ групі була меншою, ніж в ДЦ групі ($13,2\%$ проти $28,1\%$, $p < 0,01$).

При оцінці функції нирок виявилось, що при співставності ШКФ на час поступлення, вона була достовірно вищою вже на D3 у групі НЦ ($35,7 \pm 2,8$ мл/хв/ $1,73$ м² проти $30,4 \pm 2,7$ мл/хв/ $1,73$ м², $p < 0,05$) та зберігалася вищою на час виписки ($63,2 \pm 3,7$ мл/хв/ $1,73$ м² проти $48,1 \pm 3,8$ мл/хв/ $1,73$ м², $p < 0,01$). При аналізі індивідуальної величини ШКФ її збільшення більше на 10% від вихідного рівня на час виписки, порівняно з D1, частіше відмічалось у НЦ групі ($36,8\%$ проти $17,5\%$, $p < 0,05$).

Рівень NGAL у хворих обох груп не відрізнявся на D1. Але на D3 NGAL достовірно підвищився в обох групах, однак, в НЦ групі був істотно нижчим, ніж в ДЦ ($149,8 \pm 19,1$ нг/мл проти $164,3 \pm 18,2$ нг/мл, $p < 0,05$). На момент виписки NGAL достовірно зменшився у хворих обох груп ($p < 0,01$), порівняно з D1. При цьому в НЦ групі на Дв NGAL був достовірно нижчим, ніж у ДЦ ($95,8 \pm 11,2$ нг/мл проти $109,4 \pm 12,5$ нг/мл, $p < 0,01$). Показники E/E' та рівень сироваткового NT pro-BNP на D1 були співставними, але на Дв в групі НЦ вони було достовірно нижчими (рис 1.)

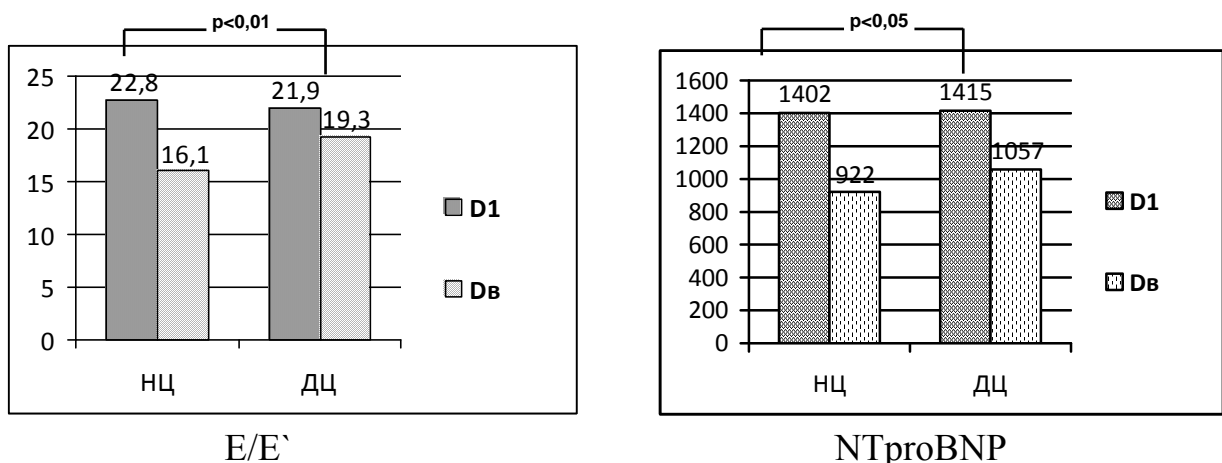


Рис. 1. Динаміка показників E/E' (у.о.) та NTproBNP (нг/мл) в НЦ та ДЦ групах

ПФН у групі НЦ відбулося у 9 (23,6 %) пацієнтів, а в ДЦ групі у 17 (29,8 %) ($p > 0,05$).

Таким чином, в нашому дослідженні було показано вперше перевагу НЦ стратегії, порівняно із ДЦ, щодо зменшення клінічних ознак конгестії, в тому числі показників їхньої інтегральної оцінки, а також сумарної частоти серцево-судинних подій у «теплих та вологих» хворих на ГДСН із ХХН за час стаціонарного лікування. Це супроводжувалося більш вираженим зниженням показника міокардіального стресу NTproBNP і E/E'.

НЦ стратегія, порівняно із ДЦ, асоціювалася з більш вираженим підвищенням ШКФ на час виписки і зниженням маркера тубулярного некрозу NGAL і не супроводжувалося суттєвим підвищенням ризиком симптоматичної і безсимптомної артеріальної гіпотензії. Однак, підтвердження переваг такого підходу потребує проведення більш широкого за кількістю пацієнтів дослідження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної наукової задачі кардіології: підвищення ефективності стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» ГДСН із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості ХХН та різних варіантів ПФН і порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії.

1. В умовах реальної клінічної практики серед пацієнтів з ГДСН без кардіогенного шоку, які лікуються у спеціалізованих кардіологічних відділеннях помирає 6,9 % хворих, протягом трьох років помирає 34,5 % і 71 % повторно госпіталізується внаслідок кардіальних ускладнень.

2. У «теплих та вологих» хворих із ГДСН ХХН відмічається в 57 % випадків та, порівняно з пацієнтами без ХХН, асоціюється з більшою вираженістю клінічних ознак конгестії і її гемодинамічних показників E/E' та NTproBNP (на 30 % і 28 % відповідно), підвищеним рівнем маркера тубулярного некрозу NGAL (на 36,5 %) і меншою ефективністю деконгестії.

3. ПФН за підвищеним рівня креатиніну на $\geq 26,5$ мкмоль/л через 48 год відмічається у 27 % пацієнтів з так званою «теплою і вологою» ГДСН, однак лише в 21 % є стійким, а в більшості випадків носить транзиторний характер. Хворі із таким транзиторним ПФН суттєво не відрізняються від хворих без такого за інтегральними клінічними індексами конгестії, NT-pro-BNP, E/E' і NGAL, однак мають в 2,1 рази більшу частоту важких ускладнень в ході стаціонарного лікування. Стійке ПФН, порівняно із транзиторним, асоціюється з більш вираженою клінічною та гемодинамічною конгестією, починаючи із 3-го дня лікування до виписки, і відсутністю підвищення ШКФ. Його предикторами є підвищення біохімічного маркера пошкодження нирок NGAL при поступленні і його подальше збільшення через 48 год.

4. У «теплих і вологих» хворих з ГДСН ПФН пов'язана з підвищенням частоти важких фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і більшою вираженістю симптомів і ознак залишкової конгестії лише за асоціації із підвищенням NGAL через 48 год на ≥ 15 % від вихідного рівня.

5. У «вологих і теплих» хворих з ГДСН з ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²) «нітрат-центрична» стратегія, у порівнянні із «діуретико-центричною», асоціюється

з більш вираженими клінічною деконгестією із зниженням сироваткового рівня NT pro-BNP, E/E' і маркера гострого пошкодження нирок NGAL та підвищенням ШКФ на час виписки, а також зменшенням сумарної частоти важких серцево-судинних «подій».

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У «вологих і теплих» хворих з ГДСН факторами підвищення ризику щодо важких серцево-судинних ускладнень в стаціонарі і зниження ефективності деконгестивної терапії є ХХН з ШКФ <60 мл/хв/1,73м² і ПФН за даними підвищення сироваткового креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л лише за наявності зниження ШКФ на час поступлення та/або підвищення сироваткового рівня NGAL через 48 год

2. У «вологих і теплих» хворих з ГДСН і ХХН доцільно віддавати перевагу «нітрат-центричній» стратегії деконгестії над «діуретико-центричною», як такою, що асоціюється з більш ефективною деконгестією і нефропротекторним ефектом з підвищенням ШКФ і зниженням маркера пошкодження нирок NGAL на час виписки.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горда І. І. Значення дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 4(98). С. 33-39. (Здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

2. Амосова К. М., Безродний А. Б., Горда І. І., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Губарь І. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Лазарев П. О., Сиченко Ю. О., Кацитадзе І. Ю., Ходаківська О. В., Богдан С. З., Солощенко А. В. Клінічна характеристика хворих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження. *Серце і судини*. 2015. № 1(49). С. 47-54. (Здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

3. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарев П. О., Кононенко Н. О., Василенко О. В., Черняєва К. І. Зв'язок дисфункції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю з визначенням клінічної та гемодинамічної конгестії маркерами гострого пошкодження нирок і ефективність деконгестивної терапії. *Серце і судини*. 2017. № 2(58). С. 71-78. (Здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

4. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарев П. О. Порівняльна

оцінка ефективності «нітрат-центричної» та «діуретико-центричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 4. С. 78-85. (Здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

5. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Мостбауер Г. В., Руденко Ю. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Сиченко Ю. О., Прудкий І. В., Черняєва К. І., Василенко О. В., Ковальова І. С., Ходаківська О. В., Лазарєв П. О., Кононенко Н. О. Погіршення функції нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності: клінічна значущість з урахуванням зворотності і предиктори незворотності. *Серце і судини*. 2017. № 3(59). С. 55-62 (Здобувач особисто провів набір матеріалу, склав план статті та підготував статтю до друку).

6. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. Клінічна значимість погіршення функції нирок у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю в залежності від змін NGAL і вихідної функції нирок. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 10(18). С. 9-15. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).

7. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Губарь І. В. Порівняльна характеристика та найближчі наслідки гострої декомпенсації хронічної серцевої недостатності у хворих зі зниженою та збереженою швидкістю клубочкової фільтрації. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Дод. № 4. С. 241-242. (Здобувач особисто провів збір та статистичну обробку матеріалу, склав план та підготував тези до друку).

8. Амосова К. М., Губарь І. В., Безродний А. Б., Горда І. І. Гостра декомпенсація серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду: клінічна характеристика, перебіг та найближчі наслідки при порівнянні з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (ретроспективне дослідження). *Український кардіологічний журнал*. 2013. Дод. № 4. С. 241. (Здобувач особисто провів збір матеріалу, скла план та підготував тези до друку).

9. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б. Порівняння нітрат-центричної та діуретико-центричної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність з дисфункцією нирок. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Дод. № 4. С. 145. (Здобувач особисто проаналізував літературні джерела, провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).

10. Амосова К. М., Горда І. І., Безродний А. Б., Кацитадзе І. Ю., Мостбауер Г. В., Саблін А. В., Мельниченко Н. В., Прудкий І. В., Герула О. М., Богдан С. З., Лазарєв П. О., Сиченко Ю. О., Бурлаченко І. І., Ходаківська О. В. Аналіз ефективності різних стратегій діуретичної терапії у хворих на гостру декомпенсовану серцеву недостатність. *Український кардіологічний журнал*. 2015. Дод. № 1. С. 163. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

11. Єременко К. С., Горда І. І. Визначення впливу дисфункції нирок на стан міокарду у хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю за допомогою тканинної доплерографії. *Український науково-медичний молодіжний*

журнал. 2016. № 3(97). С. 15. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, підготував тези до друку).

12. Amosova K., Gorda I., Bezrodnyi A., Prudkiy I., Katsytadze I. Comparative effects of «nitrate centered» and moderate intensity «diuretic centered» treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion and renal function // *Europ. J. of Heart Failure: European Heart Failure Association Congress*, Athens, Greece. 17-20.05.2014. 2014. Vol. 16, S2. P. 6. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних та підготував тези до друку).

13. Amosova K., Bezrodnyi A., Gorda I., Prudkiy I. Comparative effects of «nitrate centered» and «diuretic centered» treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-proBNP and renal function markers. *Europ. H.J.: ESC Congress*, Barcelona, Spain. 30.08-3.09.2014. 2014. Vol.35. P. 833. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав та підготував тези до друку).

14. Amosova K., Bezrodny A., Gorda I., Katsytadze I., Sychenko Y., Prudkiy I., Sablin A., Melnychenko N., Bogdan S., Hodakivska O. Comparative effects of «nitrate centered» and «diuretic centered» treatment of acute decompensated heart failure on clinical congestion, NT-pro-BNP and tissue doppler parameters. *Europ. H.J.: Acute Cardiovascular Care Congress*, Geneva, Switzerland. 18.10.2014. 2014. Vol.3. P. 10. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

15. Gorda I. Markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure in the assessment methods decongestion. *Europ. H.J.: ESC Congress*, Barcelona, Spain. 26.08-31.08.2017. 2017. Vol.38. P. 509. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план та підготував тези до друку).

АНОТАЦІЯ

Горда І. І. Дисфункція нирок при гострій декомпенсованій серцевій недостатності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія». – Державна установа «Національний науковий центр» «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності стратифікації ризику і лікування хворих з «теплою і вологою» гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН) із дисфункцією нирок шляхом визначення клінічної значущості хронічної хвороби нирок (ХХН) та різних варіантів погіршення функції нирок, а також порівняльної оцінки ефективності і безпечності різних стратегій медикаментозної терапії.

Ключові слова: гостра декомпенсована серцева недостатність, погіршення функції нирок, деконгестія.

АННОТАЦИЯ

Горда И. И. Дисфункция почек при острой декомпенсированной сердечной недостаточности. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «кардиология». – Государственное учреждение «Национальный научный центр» «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, 2018.

Диссертация посвящена повышению эффективности стратификации риска и лечения больных с «теплой и влажной» острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ГДСН) с дисфункцией почек путем определения клинической значимости хронической болезни почек (ХБП) и различных вариантов ухудшение функции почек, а также сравнительной оценки эффективности и безопасности различных стратегий медикаментозной терапии.

Ключевые слова: острая декомпенсированная сердечная недостаточность, нарушение функции почек, деконгестия.

SUMMARY

Gorda I. I. Renal dysfunction with acute decompensated heart failure. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «cardiology». – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the improvement of the effectiveness of stratification of risk and treatment of patients with «warm and wet» acute decompensated heart failure (ADHF) with renal dysfunction by determining the clinical significance of chronic kidney disease (CKD) and various variants of deterioration of renal function, as well as comparative evaluation of the effectiveness and safety of various strategies of drug therapy.

The work is based on a prospective and retrospective survey of 357 patients with acute decompensated heart failure who were hospitalized in the department of cardiological resuscitation or cardiology departments of the Alexander Clinical Hospital in Kyiv. For the retrospective part of the study, there were 216 patient history histories, in the prospective study included 141 patients who were successively hospitalized for the «warm-wet» ADHF with appropriate inclusion / non-inclusion criteria and informed consent to participate in the study.

According to our study, in the «warm and wet» patients with ADHF, the CKD is associated with a greater severity of the clinical signs of congestion and its cardiac performance – E/E' (30 %) and NT-proBNP (28 %) as at the time of hospitalization, and at the time of discharge (24.5 and 38.8 % respectively), despite a larger total dose of furosemide for the first 5 days (30 %), as well as an elevated level of NGAL, compared to patients with glomerular filtration rate of 60 ml/min/1.73 m² or more both in the first day and on the day of the discharge (respectively by 36.5 and 18.6 %).

Patients with worsening renal function (WRF) differed from patients without WRF with a higher incidence of hypertension, diabetes and post-infarction cardiosclerosis in history (all $p < 0.05$). Patients with stable WRF were significantly older than their age compared to patients without WRF (72.1 ± 4.2 vs. 57.7 ± 2.9 , $p < 0.01$). Patients with GFR < 60 and WRF were significantly higher in patients with both GFR groups ≥ 60 ($p < 0.05 - 0.01$) and had a higher incidence of hypertension, diabetes mellitus and post-infarction cardiosclerosis compared to patients with GFR > 60 without WRF ($p < 0.05 - 0.01$).

In the analysis of data in the dynamics, the level of dyspnea on the Borg scale in the NC group was significantly lower than in the DC group, from the 3rd day of treatment, which was maintained at the time of discharge ($p < 0.05$). The level of the marker of tubular damage (NGAL) did not differ from D1 in patients of both groups. At the time of discharge, NGAL significantly decreased in both groups ($p < 0.01$), compared with D1. At the same time, in the NC group, it was significantly lower than in DC (95.8 ± 11.2 ng/ml vs 109.4 ± 12.5 ng / ml, $p < 0.01$).

Key words: acute decompensated heart failure, worsening renal function, decongestion.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ГДСН	– гостра декомпенсована серцева недостатність
ДКМП	– дилатаційна кардіоміопатія
ДЦ	– «діуретико-центрична» стратегія
Ехо-КГ	– ехокардіографія
КДІ	– кінцево-діастолічний індекс
КСІ	– кінцево-систолічний індекс
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
НПВ	– нижня порожниста вена
НТГ	– нітрогліцерин
НЦ	– «нітрат-центрична» стратегія
ПФН	– погіршення функції нирок
ПШ	– правий шлуночок
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СТЛА	– систолічний тиск в легеневій артерії
ФВ	– фракція викиду
ЦВТ	– центральний венозний тиск
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок

ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ШТ	– шлуночкова тахікардія
βАБ	– β-адреноблокатори
E/E'	– співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапану
NGAL	– ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів
NTproBNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептида

Підписано до друку 02.05.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 38.

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