

АНОТАЦІЯ

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

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

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

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

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

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

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

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

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

Хворі на ХСН із ФП та зниженою ШКФ були старші за віком ($p=0,004$), мали меншу на 12 % ($p=0,037$) вагу тіла, на 8 % ($p=0,039$) площу поверхні тіла, більший на 5 % ($p=0,049$) індекс ММЛШ, ніж хворі на ХСН із ФП з нормальною ШКФ. Серед хворих на ХСН із ФП та зниженою ШКФ в двічі частіше, ніж серед хворих на ХСН із ФП та нормальною ШКФ, зустрічались особи з підвищеним кінцевим діастолічним тиском (E/e' понад 15 ум.од.) за рахунок зменшення питомої ваги осіб з помірним підвищенням кінцевого діастолічного тиску ЛШ (E/e' 8-15 ум.од.), що свідчить про більш виражені порушення діастолічного наповнення ЛШ при зниженні ШКФ менше за 60 мл/хв./1,73м².

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

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

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

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

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

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

Вперше отримані нові наукові дані щодо патогенетичної ролі біомаркерів ураження тубуло-інтерстицію нирок (NGAL, NAG, KIM-1) в структурно-

функціональній перебудові серця та їх впливу на динаміку досліджуваних показників під час лікування блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактоном та еплереноном.

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

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

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

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

Втілено в практику визначення сироваткового вмісту NGAL для покращення діагностики ураження тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН ішемічного генезу незалежно від фенотипу. Запропоновано новий

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

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

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

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

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

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

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

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

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

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

5. Lysenko. V., Syvolap V. Cardiac remodeling and urinary NAG levels in patients with CHF of ischemic origin. *East European Scientific Journal*. 2021.

Vol.2 N 3 (67).P.23-27. (Здобувачпроводиввідбірпацієнтів, оглядлітератури, бравучастьвобстеженніталікуванні, здійснювавстатистичнийаналізотриманихрезультатів, оформленнястатті).

6. Сиволап В.В.,Лисенко В.А. Залежність фільтраційної здатності нирок від фенотипу хронічної серцевої недостатності, показників систолічної та діастолічної функції серця.*Патологія*.2021. Т. 18, № 1(51). С. 4-11.

<https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.223742>(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

7. Сиволап В.В.,Лисенко В.А. Чи існує фенотип ХСН із «проміжною» ФВ ЛШ? Додаткові ехокардіографічні критерії систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу з ФВ в «сірій зоні».*Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 322-330.

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.224710>(Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

8. Lysenko. V.A., Syvolap V.V. Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with CHF of ischemic origin.*East European Scientific Journal*. 2021.Vol.1, N 5(69).P. 33-37.

<https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.1.69.42>

(Здобувачпроводиввідбірпацієнтів, бравучастьвобстеженніталікуванні, здійснювавстатистичнийаналізотриманихрезультатів, оформленнястатті).

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

<https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232175>

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

обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Лисенко В.А., Потапенко М.С. Рівень КІМ-1 в сечі та зміни структурних і функціональних показників серця у хворих на ХСН ішемічного генезу. «*International Medical Students Conference in Poltava 2021*» : зб. тез 2-ої міжнар. студ. наук. конф., м. Полтава, 25- 26 бер. 2021р. Полтава, 2021. С. 11-12 (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

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

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

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

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

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

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

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

Тези в міжнародних науково-практичних конференціях:

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

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

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

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