

**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
ХІРУРГІЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМЕНІ М. М. АМОСОВА
НАМН УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ
ЦЕНТР ДИТЯЧОЇ КАРДІОЛОГІЇ ТА КАРДІОХІРУРГІЇ МОЗ
УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРУШКО ЄВГЕН ЮРІЙОВИЧ

УДК 616.132.2-005.4-089

ДИСЕРТАЦІЯ

**ХРОНІЧНА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ
КОРОНАРНОЮ МІКРОВАСКУЛЯРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ:
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.04 – серцево-судинна хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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



Є.Ю. Марушко

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Є. Ю. Марушко. Хронічна ішемічна хвороба серця у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією: діагностика та лікування.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 «Серцево-судинна хірургія» – Державна установа «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, 2026 рік.

Дисертація захищається в Державній установі «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», Київ, 2026 рік.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню коронарної мікрovasкулярної дисфункції як причини стенокардії у пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, та як причини резидуальної ішемії міокарда у пацієнтів зі стенозуючим вінцевим ураженням після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда. Це є перша вітчизняна наукова робота, в рамках якої проведено деталізований аналіз супутніх причин виникнення мікрovasкулярної стенокардії (тривожний розлад та порушення вуглеводного обміну), розроблено алгоритм діагностики та схеми лікування залежно від наявності чи відсутності підвищеного рівня загальної тривожності.

У дану роботу було включено 730 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування у ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» із січня 2016 по грудень 2024 р. Серед них 680 (93,2%) пацієнтів страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемію міокарда у яких було підтверджено об'єктивними методами, такими як тест із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографія. Інші 50 (6,8%) пацієнтів мали гіпертонічну хворобу та сформували групу порівняння.

Пацієнтам з ІХС (клінічна група) було виконано інвазивну коронарографію (КВГ). У 311 (45,7%) з 680 учасників клінічної групи не було виявлено гемодинамічно значущих уражень епікардіальних вінцевих

судин (стеноз просвіту <50%), після чого їх було віднесено до групи пацієнтів з ANOCA (angina with no obstructive coronary arteries), а 369 (54,3%) осіб, за даними ІКГ, мали гемодинамічно значущий атеросклероз епікардіальних вінцевих артерій ($\geq 50\%$ звуження за діаметром). Серед зазначених 369 пацієнтів 188 (50,9%) осіб рішенням Серцевої команди були скеровані на черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), тоді як 181 (49,1%) — на коронарне шунтування (КШ).

Для вивчення етіопатогенезу ішемії міокарда пацієнтам з ІХС без гемодинамічно значущих вінцевих уражень ($n=311$) було проведено визначення індексу резерву коронарного кровотоку (іРКК) під час тесту із внутрішньовенним введенням дипіридамолу; у 243 (77,6%) із 311 даний показник був <2, що вказувало на коронарну мікроvasкулярну дисфункцію, та, відповідно, на мікроvasкулярну стенокардію. У 21 (6,8%) із 311 пацієнтів був індукований коронарний спазм під час інвазивної коронарографії з гіпервентиляцією (вазоспастична стенокардія), а серед інших 49 (15,7%) із 311 учасників ознак вазоспазму або мікроvasкулярної дисфункції виявлено не було.

Для дослідження впливу рівня загальної тривожності у пацієнтів із мікроvasкулярною стенокардією було проведено анкетування за опитувальниками HADS та Тейлора. Кількість учасників дослідження з підвищеною загальною тривожністю серед пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією була достовірно вищою при зіставленні з групою порівняння ($\chi^2=32,8$; $p<0,05$). Вказані результати свідчили про асоціацію розвитку ІХС із підвищеним рівнем загальної тривожності.

Частота виявлення дисглікемії (глікований гемоглобін $\geq 5,7\%$) серед пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією була достовірно вищою за даний показник серед учасників групи порівняння — 64,6% проти 32,0% ($\chi^2=18,2$; $p<0,05$) відповідно.

Нами висунуто гіпотезу, що підвищений рівень загальної тривожності (≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора) може

провокувати або погіршувати перебіг коронарної мікрovasкулярної дисфункції. Пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією було поділено на 2 підгрупи: із нормальним рівнем тривожності (група 1, n=101) та підвищеним рівнем тривожності (група 2, n=142). У подальшому пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем загальної тривожності рандомізовано ще на 2 підгрупи: 2А та 2Б, по 71 учаснику в кожній.

Лікування пацієнтів підгрупи 1 проводилося із додаванням до комплексної терапії препарату нікорандил 10 мг 2 рази на добу, тривало. Лікування у двох підгрупах 2А та 2Б різнилося додаванням до нікорандилу у групі 2Б прегабаліну в дозі 75 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця. Через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії проведено повторне обстеження з використанням опитувальників SAQ, SF-36, HADS та Тейлора, а також проби із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК, параметрів ЕХО-КГ та strain imaging. У пацієнтів підгруп 1, 2А та 2Б середні показники іРКК мали наступні характеристики: у підгрупі 2А середній показник іРКК ($1,71 \pm 0,06$) був достовірно нижчим у порівнянні з таким показником у підгрупах 1 та 2Б ($2,25 \pm 0,2$ та $2,14 \pm 0,1$ відповідно). Також у підгрупі 2Б середній показник іРКК виявився достовірно вищим у порівнянні з таким показником у групі 2А. У групі 2Б середній показник іРКК був зіставним із відповідним показником у групі 1 ($p \leq 0,05$). Додавання до комплексної терапії у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю як нікорандилу (група 2А), так і нікорандилу з прегабаліном (група 2Б) сприяло достовірному покращенню середніх показників GLS під час проведення проби із дипіридамолом у порівнянні з початковими значеннями ($-14,5 \pm 0,92$ проти $-18,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Проте у групі 2Б показники GLS при повторному обстеженні знижувалися під час введення дипіридамолу, тоді як у групі 2А — підвищувалися, що могло вказувати на персистенцію ішемії міокарда. При цьому на тлі відповідних схем лікування

середній показник GLS під час провокації дипіридамолом у групі 2Б був статистично значуще нижчим, ніж у групі 2А ($-22,9 \pm 1,0$ проти $-18,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що використання схеми комплексної терапії із додаванням нікорандилу у хворих на мікрovasкулярну стенокардію без підвищеного рівня загальної тривожності, а також комплексної схеми із додаванням нікорандилу та прегабаліну при підвищеному рівні загальної тривожності супроводжувалися зменшенням ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії. Отриманий ефект був сталим впродовж 12 місяців спостереження.

Серед пацієнтів зі значущим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій, яким проводили черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або коронарне шунтування (КШ), у 28,0% випадків окрім епікардіальних уражень спостерігалася коронарна мікрovasкулярна дисфункція. Варто зазначити, що проведення інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда не впливало на частоту мікроциркуляторної коронарної дисфункції. Серед загальної кількості пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин в 34,2% випадків після ЧКВ та у 40,4% після АКШ спостерігалися резидуальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та асоціювалися у 73,5% випадків із порушенням вуглеводного обміну та у 58,8% пацієнтів — із підвищеним рівнем загальної тривожності. Призначення нікорандилу особам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ або КШ без підвищення рівня загальної тривожності та нікорандилу з прегабаліном при підвищеному рівні тривожності супроводжується достовірним підвищенням індексу резерву коронарного кровотоку (в середньому з $1,63 \pm 0,07$ до $2,18 \pm 0,07$), зменшенням проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращенням якості життя пацієнтів. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні впродовж 12 місяців терапії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, мікроваскулярна стенокардія, тривожний розлад, коронарна мікроваскулярна дисфункція, аортокоронарне шунтування, черезшкірне коронарне втручання, нікорандил, прегабалін.

ABSTRACT

Ye. Marushko. Chronic Ischemic Heart Disease in Patients with Coronary Microvascular Dysfunction: Diagnosis and Treatment.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.04 “Cardiovascular Surgery” – State Institution “National Center of Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine,” Kyiv, 2026.

The dissertation research is devoted to the study of coronary microvascular dysfunction as a cause of microvascular angina in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis, as well as a cause of residual myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease after complete interventional or surgical myocardial revascularization. This is the first national scientific work in which a detailed analysis of concomitant causes of microvascular angina (anxiety disorders and carbohydrate metabolism disturbances) has been conducted, and a diagnostic algorithm and treatment regimens have been developed depending on the presence or absence of elevated anxiety levels.

A total of 730 patients who were examined at the State Institution “National Center of Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine” from January 2016 to December 2024 were included in the study. Of these, 50 (6.8%) patients were selected to form a comparison group, while the remaining 680 (93.2%) patients with chronic stable ischemic heart disease (IHD) constituted the clinical observation group.

Patients in the clinical group (n=680) underwent invasive coronary angiography (CAG) to visualize coronary vessels, with an additional hyperventilation test to provoke possible coronary vasospasm, followed by repeat

angiography of the right and left coronary arteries. In 311 (45.7%) participants, no hemodynamically significant lesions of epicardial coronary arteries were detected, and they were classified as patients with INOCA (ischemia and non-obstructive coronary artery disease). The remaining 369 (54.3%) patients had hemodynamically significant ($\geq 50\%$ diameter stenosis) atherosclerosis of epicardial coronary arteries. Among them, 188 (50.9%) patients were referred for percutaneous coronary intervention (PCI), while 181 (49.1%) underwent coronary artery bypass grafting (CABG). Subsequently, the proportion of patients with persistent myocardial ischemia in the post-procedural and postoperative period was assessed using exercise testing or stress echocardiography.

To investigate the etiopathogenesis of myocardial ischemia in patients without hemodynamically significant coronary artery lesions, 311 patients were analyzed. According to the hyperventilation test performed during invasive coronary angiography, coronary spasm was induced in only 21 (6.8%) patients. Thus, microvascular angina was present in more than three-quarters of examined patients with chronic stable IHD without hemodynamically significant coronary artery lesions.

Among 49 (15.7%) patients with clinical manifestations of angina and absence of hemodynamically significant epicardial coronary lesions, in whom neither coronary spasm (during hyperventilation testing) nor coronary microvascular dysfunction (based on intravenous dipyridamole testing) was detected, the primary pathogenetic factor of dyspnea and/or chest pain during physical exertion was heart failure due to diastolic dysfunction.

To evaluate the impact of coronary microvascular dysfunction on quality of life and to assess anxiety levels, patients with microvascular angina were surveyed using the HADS and Taylor questionnaires. The proportion of patients with elevated anxiety among those with coronary microvascular dysfunction was significantly higher compared to the control group ($\chi^2=32.8$, $p<0.05$), indicating an association between IHD and increased anxiety levels.

The prevalence of elevated glycosylated hemoglobin ($\geq 5.7\%$) among patients with coronary microvascular dysfunction was significantly higher than in the comparison group (64.6% vs. 32.0%, $\chi^2=18.2$, $p<0.05$).

We hypothesized that elevated anxiety (≥ 8 points on HADS and/or ≥ 21 points on the Taylor questionnaire) may provoke or exacerbate coronary microvascular dysfunction. Patients were divided into two groups: those with normal anxiety levels (Group 1, $n=101$) and those with elevated anxiety levels (Group 2, $n=142$). For further investigation, patients in Group 2 were randomized into two subgroups using the online resource “random.org”: subgroup 2A ($n=71$) and subgroup 2B ($n=71$).

Patients in Group 1 received standard therapy with the addition of nicorandil 10 mg twice daily. In subgroups 2A and 2B, treatment differed by the addition of pregabalin for one month. Specifically, subgroup 2A received nicorandil 10 mg twice daily, while subgroup 2B received nicorandil 10 mg twice daily plus pregabalin 75 mg twice daily for 28 days. After 28 ± 3 days, patients underwent repeat evaluation using SAQ, SF-36, HADS, and Taylor questionnaires, dipyridamole testing with coronary flow reserve (CFR) assessment, echocardiography, and strain imaging.

After 28 ± 3 days of treatment, mean CFR values were significantly lower in subgroup 2A (1.71 ± 0.06) compared to subgroup 1 and subgroup 2B (2.25 ± 0.2 and 2.14 ± 0.1 , respectively). In subgroup 2B, CFR values became comparable to those of subgroup 1. Both treatment regimens improved global longitudinal strain (GLS) during dipyridamole testing compared to baseline (-14.5 ± 0.92 vs. -18.3 ± 0.7 , $p<0.05$). However, in subgroup 2B, GLS decreased during repeat testing, whereas in subgroup 2A it increased, suggesting persistence of myocardial ischemia. GLS values in subgroup 2B were significantly lower than in subgroup 2A (-22.9 ± 1.0 vs. -18.3 ± 0.7 , $p<0.05$). These findings indicate that adding nicorandil, as well as nicorandil plus pregabalin, reduces myocardial ischemia, with the latter regimen demonstrating superior efficacy. The therapeutic effect persisted over 12 months of follow-up.

In patients with significant atherosclerotic coronary lesions undergoing PCI or CABG, coronary microvascular dysfunction was additionally present in 28.0% of cases, and revascularization did not affect its frequency or severity postoperatively. Residual myocardial ischemia occurred in 34.2% of patients after PCI and 40.4% after CABG, associated with microvascular dysfunction, carbohydrate metabolism disorders (73.5%), and elevated anxiety levels (58.8%).

Administration of nicorandil in patients with coronary microvascular dysfunction after PCI or CABG and normal anxiety levels resulted in a significant increase in coronary flow reserve (from 1.63 ± 0.07 to 2.18 ± 0.07), reduction of microvascular angina symptoms, and improvement in quality of life, with sustained effects over 12 months. In patients with elevated anxiety, combined therapy with nicorandil and pregabalin (for one month) produced similar but more pronounced improvements, also sustained over 12 months.

Keywords: ischemic heart disease, microvascular angina, anxiety disorder, coronary microvascular dysfunction, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, nicorandil, pregabalin.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Марушко АВ, Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Кузьменко СО, Руденко НМ. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020;1(38):13-18. doi:10.30702/ujcvs/20.3803/017013-018. *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, формування вибірки, участь у клінічному аналізі, збір клінічного матеріалу, статистична обробка) (Scopus)*
2. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Mankovsky B, Marushko Y. The effect of increased adherence to glycemic control on coronary heart disease and quality of life in patients with concomitant impaired glucose metabolism. Georgian Medical News. 2021;(318):86-93. *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, формування вибірки, участь у клінічному аналізі, збір клінічного матеріалу, статистична обробка) (Scopus)*
3. Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Використання постійного моніторингу глюкози у пацієнта з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):83-88. doi:10.30702/ujcvs/22.30(01)/MD011-8388. *(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (Scopus)*
4. Джунь ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Вплив дапагліфлозину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та варіабельність глікемії у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(3):35-43. doi:10.30702/ujcvs/22.30(03)/DM031-3543. *(Особистий внесок здобувача:*

збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (Scopus)

5. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Marushko Y, Saenko Y, Mankovsky B. Glycemic Variability and its Echoes: Unveiling the Link to Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2023;108519. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108519. *(Особистий внесок здобувача: аналіз динаміки діастолічної функції, участь в обробці статистичних даних, підготовка тексту) (Scopus)*

6. Марушко ЄЮ, Джунь ЯЮ, Руденко НМ. Алгоритм діагностики хворих з ішемічною хворобою серця залежно від стану коронарного кровообігу. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2023;31(4):34-39. doi:10.30702/ujcvvs/23.31(04)/MR055-3439. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, редагування рукопису) (Scopus)*

7. Марушко ЄЮ, Руденко НМ, Джунь ЯЮ. Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2024;1(56):72. doi:10.30978/TB2024-1-72. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, редагування рукопису) (Scopus)*

8. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Левадська АА. Застосування інклісірану в пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику з дисліпідемією, резистентною до комбінації статинів з езетимібом. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2024;32(2):33-37. doi:10.30702/ujcvvs/24.32(02)/MM040-3337. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, редагування тексту статті) (Scopus)*

9. Марушко ЄЮ, Стичинський ОС. Поширеність коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів після аортокоронарного

пунтування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(1):26-29. doi:10.30702/ujcvvs/24.32(01)/MS011-2629. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, написання тексту статті) (Scopus)*

10. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Коронарна мікроваскулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому. Медична наука України. 2024;20(2):39-44. doi:10.32345/2664-4738.2.2024.

11. Саєнко ЯА, Марушко ЄЮ, Зубович ІВ, Маньковський БМ. Цукровий діабет 2-го типу: мікро- та макросудинні ускладнення через призму клінічного випадку. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(3):34-39. doi:10.57105/2415-7252-2024-3-02.

12. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Мікроваскулярна стенокардія як причина ішемічної хвороби серця при відсутності значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Медична наука України. 2024;20(3):4-9. doi:10.32345/2664-4738.2.2024. *(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації).*

13. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Патофізіологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(59):63. doi:10.30978/TB2024-4-63. *(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (Scopus)*

14. Марушко ЄЮ, Джунь ЯЮ. Лікування мікроваскулярної стенокардії при відсутності значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих із кардіоренальним метаболічним синдромом. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(5):45-49. doi:10.57105/2415-7252-2024-5-02. *(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації)*

15. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Віддалені результати лікування різних форм ішемічної хвороби серця у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(6):27-32. doi:10.57105/2415-7252-2024-6-01. *(Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, оформлення тексту статті)*

16. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Джунь ЯЮ, Стичинський ОС. Механізми розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу залежно від ниркової функції. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(4):61-66. doi:10.30702/ujcvts/24.32(04)/MM069-6166. *(Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, збір даних та участь у клінічній роботі, статистична обробка даних) (Scopus)*

17. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Кучерява МВ. Роль ішемії міокарда в розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду в пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(3):38-44. doi:10.30702/ujcvts/24.32(03)/MM047-3844. *(Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, збір даних, формування висновків) (Scopus)*

18. Марушко ЄЮ, Левадська АА. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів із кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2024;20(4). doi:10.32345/2664-4738.4.2024. *(Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, збір даних та участь у клінічній роботі, статистична обробка даних)*

19. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;4(110):95-99. doi:10.30841/2786-720X.4.2024.320819. *(Особистий*

внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (Scopus)

20. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ. Алгоритм ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2025;33(1):48-53. doi:10.63181/ujcv.2025.33(1). *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, написання статті) (Scopus)*

21. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання. Одеський медичний журнал. 2024;6(191):22-26. doi:10.32782/2226-2008-2024-6-4. *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, написання статті) (Scopus)*

22. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Ведення пацієнтів з різними типами ішемічної хвороби серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2025;1(21):39-44. doi:10.32345/2664-4738.1.2025. *(Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, написання статті)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ ЩОДО ПОШИРЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК КОРОНАРНОЇ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ПАЦІЄНТІВ.....	27
1.1. Епідеміологічна характеристика ішемічної хвороби серця в Україні та світовій популяції.....	27
1.2. Сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу, діагностично-лікувальних підходів до хронічної ішемічної хвороби серця внаслідок коронарної мікрovasкулярної дисфункції.....	30
1.3. Підходи до лікування хронічної ішемічної хвороби серця внаслідок коронарної мікрovasкулярної дисфункції.....	37
1.4. Сучасні дані про поширеність тривожного розладу серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця різної етіології (стенозуючий атеросклероз вінцевих судин, коронарна мікрovasкулярна дисфункція).....	39
1.5. Сучасні підходи до лікування тривожних розладів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.....	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Матеріал дослідження.....	52
2.2. Методи дослідження.....	79
РОЗДІЛ 3. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (ІНОСА).....	94
3.1. Патогенез ішемії міокарда у пацієнтів з нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій.....	94

3.2. Клініко-інструментальна характеристика ішемії міокарда у пацієнтів з нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій...	103
3.3. Вплив коронарної мікроваскулярної дисфункції на якість життя пацієнтів та її зв'язок із підвищеним рівнем тривожності ...	113
3.4. Вплив комплексного лікування з призначенням нікорандилу на стан мікроциркуляторного коронарного русла у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією без підвищеного рівня тривожності.....	121
3.5. Вплив різних схем лікування на стан мікроциркуляторного коронарного русла у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією з підвищеним рівнем тривожності.....	134
РОЗДІЛ 4. КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРОВОДИЛОСЯ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ.....	159
4.1. Вплив стентування коронарних артерій на стан вінцевого мікроциркуляторного русла.....	159
4.2. Коронарна мікроваскулярна дисфункція у пацієнтів після планового черезшкірного коронарного втручання як причина резидуальної ішемії міокарда	165
4.3. Коронарна мікроваскулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на тлі гострого коронарного синдрому.....	176
4.4. Лікування коронарної мікроваскулярної дисфункції у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання.....	181
РОЗДІЛ 5. КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ.....	192
5.1. Нормальні показники індексу резерву кровотоку по внутрішній маммарній артерії після маммарно-коронарного шунтування.....	192

5.2. Вплив аортокоронарного шунтування на мікрovasкулярний відділ системи коронарного кровопостачання у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій.....	200
5.3. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція та її корекція у пацієнтів, яким було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування.....	205
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	217
ВИСНОВКИ.....	236
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	239
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	240
ДОДАТОК А.....	266
ДОДАТОК Б.....	269

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ — артеріальна гіпертензія

АК — аортальний клапан

АКШ — аортокоронарне шунтування,

АКШ/МКШ — аортокоронарне із маммарно-коронарним шунтуванням

АТ — артеріальний тиск

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ВНССП — великі несприятливі серцево-судинні події

ВСС – вазоспастична стенокардія

ГІМ — гострий інфаркт міокарда

ГЛА — гіпертензія легеневої артерії

ГКС — гострий коронарний синдром

ЕХО-КГ — ехокардіографія

ІКГ – інвазивна коронарографія

ІМТ — індекс маси тіла

іРКК – індекс резистентності коронарного кровообігу

ІХС — ішемічна хвороба серця

КС — коронарні стенти

КМД – коронарна мікроvasкулярна дисфункція

ЛКА — ліва коронарна артерія

ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності

ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ЛШ — лівий шлуночок

МВС – мікроvasкулярна стенокардія

МК — мітральний клапан

МКШ — маммарно-коронарне шунтування

МС — метаболічний синдром

ОА — огинаюча гілка лівої коронарної артерії

- ПКА — права коронарна артерія
- ПМШГ — передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії
- РКД — рандомізовані клінічні дослідження
- СЛКА — стовбур лівої коронарної артерії
- СН — серцева недостатність
- ССЗ — серцево-судинні захворювання
- ТК — трикуспідальний клапан
- ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка
- ФК — функціональний клас
- ХЗН — хронічне захворювання нирок
- ЦД — цукровий діабет
- ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання
- ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації
- DIA1 — перша діагональна гілка лівої коронарної артерії
- HbA1c — глікований гемоглобін
- MACE — великі серцево-судинні події
- NT-proBNP — N-термінальний сегмент попередника натрійуретичного пептиду
- РА — променева артерія
- RCA — права коронарна артерія
- RPDA — задня міжшлуночкова гілка правої коронарної артерії
- RPLA — постеро-латеральна гілка правої коронарної артерії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ішемічна хвороба серця (ІХС) на сьогодні залишається найпоширенішим серцево-судинним захворюванням, а її ускладнення (гострий інфаркт міокарда, ішемічна кардіоміопатія) є провідною причиною смертності та інвалідизації [1]. Хоча основним патогенетичним механізмом ішемії міокарда є обмеження кровотоку в серцевому м'язі внаслідок стенозування просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (що може бути усунено шляхом хірургічної або інтервенційної реваскуляризації), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому коронарному атеросклерозі досі є викликом для діагностичних та лікувальних можливостей сучасної медицини [2]. Зокрема була виділена окрема нозологія — INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries).

За різними джерелами літератури, від 1/3 до 1/2 пацієнтів, скарги яких відповідають типовій картині стенокардії, при проведенні інвазивної коронарографії не мають обструктивного ураження вінцевих судин (стеноз просвіту $\geq 50\%$ за діаметром) [3, 4, 5, 6]. При все ж таки об'єктивно підтвердженій ішемії міокарда (тест з фізичним навантаженням, стрес-ехокардіографія або стрес-МРТ серця) ці пацієнти належать до групи INOCA. Основним патогенетичним механізмом даної проблеми є коронарна мікроваскулярна дисфункція (КМД), яка проявляється недостатньою вазодилатацією або парадоксальним вазоспазмом вінцевих артеріол на момент підвищення потреби міокарда у кисні, та клінічно відповідає стенокардії напруги [3, 6]. Серед пацієнтів з INOCA від 2/3 до 3/4 — жінки [3, 5, 6, 7]. В реальній клінічній практиці найчастіше після негативних результатів інвазивної коронарографії симптоми цієї групи пацієнтів визначаються як «несерцеві», а пацієнти скеровуються до суміжних спеціалістів (невропатолог, гастроентеролог тощо), залишаючись недодіагностованими.

При цьому існують дані, що особи з КМД мають підвищений ризик великих серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність) та підвищену загальну смертність [2, 8, 9]. Це свідчить про важливість вчасної і правильної діагностики й лікування пацієнтів із КМД. У діагностиці ІХС при підозрі на КМД важливо провести комплексне оцінювання стану коронарного кровообігу, включаючи об'єктивне підтвердження ішемії міокарда (для відсортування групи пацієнтів зі справді некардіальною патологією) та визначення коронарного вазодилататорного резерву.

Зважаючи на вищезазначене, **метою** нашої роботи стало удосконалення діагностики та лікування мікрovasкулярної дисфункції коронарного кровообігу у пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом епікардіальних вінцевих артерій та пацієнтів після коронарної ревазуляризації.

Для досягнення наведеної мети, нами було поставлено наступні **завдання**:

1. Удосконалити алгоритм обстеження пацієнтів з ішемією міокарда за відсутності значущих уражень коронарних артерій, або при персистенції ІХС після повної ревазуляризації міокарда інтвенційним або хірургічним шляхом.
2. Дослідити частоту виявлення та особливості патогенезу ішемії міокарда у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без гемодинамічно значущих уражень епікардіальних коронарних артерій.
3. Вивчити поєднання коронарної мікрovasкулярної дисфункції з дисглікемією ($HbA1c \geq 5,7\%$) в цілому та із цукровим діабетом 2 типу ($HbA1c \geq 6,5\%$) зокрема.
4. Вивчити поєднання коронарної мікрovasкулярної дисфункції з підвищеним рівнем загальної тривожності, її вплив на якість життя пацієнтів.
5. Визначити ефективність застосування нікорандилу в складі комплексної терапії мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів із коронарною

мікрovasкулярною дисфункцією та нормальним рівнем загальної тривожності.

6. Оцінити ефективність комплексного лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції із використанням нікорандилу та прегабаліну у пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеним рівнем загальної тривожності у порівнянні з лікуванням лише нікорандилом або прегабаліном.

7. Проаналізувати вплив інтервенційної та хірургічної реваскуляризації на клінічний перебіг стенокардії напруги та стан мікроциркуляторного вінцевого русла.

8. Визначити частоту резидуальної ішемії міокарда після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації, її механізми та асоційовані стани.

9. Вивчити ефективність нікорандилу з або без використання прегабаліну у хворих на мікрovasкулярну стенокардію після коронарної реваскуляризації залежно від наявності підвищеного рівня загальної тривожності.

Об'єкт дослідження: лікування пацієнтів з хронічною ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій або після повної інтервенційної/хірургічної реваскуляризації міокарда.

Предмет дослідження: вплив резерву коронарного кровотоку на клінічний перебіг хронічної ішемічної хвороби серця, прогностична цінність тесту із коронарним вазодилататором на перебіг стенокардії після реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стенозуючим вінцевим ураженням, алгоритм вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією.

Методи дослідження: Дослідження виконано у дизайні проспективного когортного спостереження з подальшим клінічним наглядом пацієнтів із застосуванням наступних методів:

- аналітичні — для визначення стану проблеми при огляді наукової літератури, для узагальнення результатів дослідження, отримання висновків;

- медико-соціальні — для оцінювання когорти пацієнтів при надходженні до стаціонару з урахуванням анамнезу;

- клінічні (загальні, клініко-лабораторні, клініко-функціональні методи, методи медичної візуалізації) — для вивчення стану пацієнта перед лікуванням та після нього, оцінювання ефективності лікування;

- статистичні методи — варіаційної, кореляційної, дисперсійної та регресійної статистики з визначенням рівня достовірності ($p < 0,05$) для узагальнення та отримання обґрунтованих висновків.

Наукова новизна отриманих результатів. У дослідженні вперше в Україні:

– показано частоту виявлення коронарної мікрovasкулярної дисфункції та вазоспазму епікардіальних коронарних артерій в структурі причин стенокардії за відсутності гемодинамічно значущого стенозуючого ураження коронарних артерій;

– досліджено механізми симптомів стенокардії у пацієнтів з ІХС без значущих уражень епікардіальних відділів коронарних артерій та показано, що важливим механізмом, окрім коронарної мікрovasкулярної дисфункції та епікардіального вазоспазму, є дисбаланс між потребою в кисні та його кровопостачанням у пацієнтів із гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, а також наявність діастолічної дисфункції;

– показано взаємозв'язок коронарної мікрovasкулярної дисфункції з підвищеним рівнем тривожності та порушенням вуглеводного обміну;

– визначено, що лікування мікрovasкулярної стенокардії в осіб із супутнім підвищеним рівнем загальної тривожності комбінацією нікорандилу та прегабаліну є ефективнішим, ніж призначення лише нікорандилу.

– висвітлено питання виникнення мікрovasкулярної стенокардії після втручання на коронарних артеріях (черезшкірне коронарне втручання та коронарне шунтування);

– показано, що коронарна мікрovasкулярна дисфункція може бути причиною персистенції ішемії міокарда у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин після успішної повної реваскуляризації коронарних артерій, а її лікування з використанням нікорандилу або у комбінації нікорандилу з прегабаліном при підвищеному рівні загальної тривожності є ефективним.

Практичне значення отриманих результатів. Мікрovasкулярна стенокардія є найчастішою причиною стабільної ІХС у пацієнтів без гемодинамічно значущого ураження коронарних артерій та у хворих зі стенозуючим вінцевим ураженням після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда. Одним із практичних прикладних застосувань результатів отриманих в даній роботі є алгоритм діагностичного пошуку механізмів ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС. Нами було показано та впроваджено в клінічну практику покроковий алгоритм, в якому лікар не зупиняється лише на результатах коронарної візуалізації (як при виключенні так і при підтвердженні стенозуючого епікардіального вінцевого ураження), але і поводить пошук коронарної мікрovasкулярної дисфункції, оскільки її лікування відрізняється від лікування макросудинних уражень.

Практичним підсумком проведеного дослідження є впровадження в клінічну практику використання тесту із внутрішньовенним введенням дипіридамолу для одночасного визначення індексу резерву коронарного кровотоку та виявлення індукованої ішемії міокарда.

Розроблено практичний алгоритм діагностики мікрovasкулярної стенокардії та її медикаментозного лікування залежно від наявності підвищеного рівня загальної тривожності. Оскільки нами було показано статистична кореляція між підвищеним рівнем загальної тривожності та

коронарною мікроvasкулярною дисфункцією, то практичною рекомендацією стало проведення діагностики підвищеної тривожності за допомогою опитувальників, а при її виявленні – додавання курсу прегабаліну до комплексного лікування нікорандилом, для досягнення такої ж високої ефективності, як лікування лише нікорандилом у хворих без підвищеного рівня загальної тривожності.

Створено алгоритм діагностики та лікування мікроvasкулярної стенокардії у пацієнтів після інтервенційного або хірургічного втручання при стенозуючому коронарному атеросклерозі.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано систематичний аналіз і узагальнення джерел літератури; сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн, критерії включення/виключення й протокол збору даних; здійснено відбір пацієнтів та формування груп дослідження; зібрано первинні клінічні, лабораторні та інструментальні дані, створено й верифіковано електронну базу; проведено розрахунок показників (у т.ч. індексів резерву коронарного кровотоку) та повний статистичний аналіз; побудовано таблиці, рисунки та додаткові матеріали; підготовлено перший варіант рукопису, внесено правки за результатами внутрішнього обговорення і рецензування; забезпечено відповідність дослідження етичним вимогам й отримано необхідні дозволи; результати доповідались автором на наукових форумах. У співавторських публікаціях внесок здобувача полягає у формуванні вибірок, опрацюванні даних, статистичному аналізі та підготовці тексту.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи послідовно й неодноразово доповідались на щорічних форумах ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (м. Київ): XVI Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 21-22 жовтня 2021 р.; XVII Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 20-21 жовтня 2022 р.; XVIII Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 26-27 жовтня 2023 р.; XIX

Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 31 жовтня – 1 листопада 2024 р.; XX Міжнародному форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 23-24 жовтня 2025 р.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці. 20 статей — у фахових наукових виданнях України; з них 20 — у виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus.

Обсяг та структура дисертації. Рукопис викладено на 272 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду сучасної літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, 2 додатків. Список використаних джерел літератури, викладений на 26 сторінках, нараховує 250 робіт, з них 33 кирилицею та 217 латиницею. Робота містить 56 таблиць та 41 рисунок.

РОЗДІЛ 1

ПОШИРЕНІСТЬ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК КОРОНАРНОЇ МІКРОВАСКУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА МЕДИКО- ПСИХОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологічна характеристика ішемічної хвороби серця в Україні та світовій популяції

Захворювання серцево-судинної системи (ЗССС) протягом багатьох десятиліть посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності дорослого населення всього світу. Згідно з епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в середньому 31% всіх випадків смертності у світі стається внаслідок ЗССС, що в абсолютних цифрах становить 17,6 млн осіб щорічно [1, 3, 4, 6, 9, 13, 243]. Дослідження динаміки захворюваності та поширеності хвороб серця та судин показує тенденцію до підвищення вказаних показників за останні 10 років. Так, за даними American Heart Association (2019 р.), у період 2006-2016 рр. поширеність ЗССС зросла майже на 15%, при цьому основний вклад в негативну динаміку вносять країни, що розвиваються (в тому числі Україна) [2, 5, 7, 8, 43].

Створення прогностичної моделі на основі існуючих історичних та сучасних даних дозволило отримати прогноз епідеміологічної ситуації щодо ЗССС в найближчі 10 років. Серцево-судинні захворювання і надалі будуть провідною причиною летальності в загальній популяції, а кількість смертей від них перевищить 23,5 млн на рік [10, 14, 54, 67]. При цьому структура ЗССС наразі є і в майбутньому залишатиметься неоднорідною. Так, серед осіб віком ≥ 20 років поширеність ЗССС становить 40,2%, з яких 31,2% припадає на артеріальну гіпертензію; при цьому багато випадків розпочинаються ще в підлітковому віці [11, 12, 15, 187, 211]. Наведені дані

вказують на потенційну небезпеку з огляду на зв'язок артеріальної гіпертензії з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, ішемічного інсульту тощо. Таким чином, синергізм різних ЗССС у погіршенні прогнозу пацієнта та вкрай висока (із тенденцією до зростання) поширеність гіпертонічної хвороби дозволяє припустити її негативний вплив на поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) у найближчому майбутньому.

Невтішними залишаються й вітчизняні дані: серед причин летальності українського населення понад 2/3 припадає на ЗССС. Щорічно дана група хвороб забирає життя понад 420000 осіб [14, 72, 89, 134]. В Україні захворювання серця та судин за поширеністю випереджають онкологічні хвороби, інфекційні захворювання, травматизм, неврологічні/психічні патології та суїцид.

Окрім летальності, вражаючи працездатне населення, ЗССС призводять до економічних втрат держави внаслідок непрацездатності. При цьому в багатьох випадках хронічний перебіг серцево-судинної патології інвалідизує хворого. Наприклад, гострий інфаркт міокарда (ГІМ) може призводити до ішемічної кардіоміопатії, та, як наслідок, до хронічної серцевої недостатності, а ішемічний інсульт — до залишкових стійких неврологічних проявів. За статистичними прогнозами, у найближчі десятиліття показник скоригованих на інвалідність років життя (DALY) буде зростати з 85 млн DALY у 1990 році до 150 млн DALY у світі у 2020 році. Це ставить ЗССС на друге місце серед причин непрацездатності населення в майбутньому [16, 35, 46, 58, 111, 231].

Проте існують приклади того, що достатнє фінансування та об'єм заходів профілактики дозволяє досягти успіхів у боротьбі із найпоширенішими хворобами. В Сполучених Штатах Америки наприкінці 70-х років ХХ ст. майже 45% усіх смертей в країні було спричинено серцево-судинною патологією [92]. Стратегія боротьби охоплювала профілактичні заходи (навчання населення, популяризація здорового способу життя та планових медичних оглядів) та удосконалення протоколів

лікування хвороб серця та судин. До 2000 року летальність внаслідок ЗССС в США знизилася з 44% до 29% відповідно [92].

Серед усього спектра серцево-судинної патології ІХС займає особливе місце. Дане захворювання впливає як на тривалість (наприклад ГІМ може призвести до раптової смерті від фатальної аритмії або до летального випадку внаслідок кардіогенного шоку), так і на якість життя (високий функціональний клас стенокардії, хронічна серцева недостатність, ішемічна клапанна патологія призводять до втрати працездатності) [18, 21, 39, 40, 41, 88]. Поширеність ІХС серед дорослих людей становить в середньому 6,8% (7,1% у чоловіків та 6,3% у жінок). У дане дослідження було включено пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом та пацієнтів із підтвердженим атеросклерозом коронарних судин, проте без гемодинамічно значущих уражень [17, 178].

Щодо частоти гострого інфаркту міокарда в дорослій популяції, то вона становить 2,9-3,3% щорічно (3,9-4,2% серед чоловіків, та 2,2-2,5% серед жінок). Виявлена поширеність клінічних проявів стенокардії серед дорослого населення досягає 3,6% [20, 52, 54]. При цьому в країнах Північної Америки реєструють в середньому майже 400000 смертей від ІХС, третина з яких виникає внаслідок гострого інфаркту міокарда [43, 77, 90, 98, 99]. Цікавим є вплив загальнонаціональної програми профілактики ЗССС в США на епідеміологічні показники ІХС. Так, за останнє десятиліття в країні реєструється зменшення поширеності, летальності, частоти інвалідизації та інших епідеміологічних показників ІХС майже на 1/5 [46, 81, 103]. При цьому в країнах, що розвиваються, паралельно зі зменшенням летальності від ІХС збільшується її поширеність, що говорить про покращення якості надання медичної допомоги при ускладненнях ІХС (створення реперфузійних центрів, доступність проведення коронарографії) та про недостатність профілактичних заходів щодо подальшого поширення атеросклерозу [106, 193].

Опубліковані дані епідеміологічних досліджень показують, що майже чверть дорослої популяції в Україні страждає на ті чи інші прояви ІХС. З них майже 40% випадків припадає на людей працездатного віку. Щорічна захворюваність на ІХС є сталою і тримається в межах 2-3% [188, 190, 214]. За останні 3 роки (2016-2019 рр.) смертність від ускладнень ГІМ в Україні коливається в межах 46000 випадків на рік [1, 2, 5]. Порівняно із 2000 роком, в Україні смертність від нестабільного перебігу ІХС зменшується (що пояснюється більшою доступністю проведення коронарографії та ургентного черезшкірного коронарного втручання в реперфузійних центрах), тоді як захворюваність на ІХС зростає [33, 36, 110].

Наведені вище дані вказують на актуальність проблеми ІХС серед населення України та необхідність подальших досліджень шляхів оптимізації діагностики та медико-соціального супроводу хворих на коронарний атеросклероз.

1.2 Сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу, діагностично-лікувальних підходів до хронічної ішемічної хвороби серця внаслідок коронарної мікроваскулярної дисфункції

На сучасному етапі відомо, що порушення коронарного кровотоку може відбуватися як на макрорівні (епікардіальні коронарні артерії внаслідок атеросклеротичного стенозуючого ураження або коронарного ангіоспазму), так і на мікрорівні (обструкція або порушення вазомоторної регуляції мікроваскулярного русла коронарного басейну). Остання етіологічна модель є патофізіологічною основою для нозології INOCA (ischemia and non-obstructive coronary arteries). На жаль, в класифікації МКХ-10 немає категорії для визначення INOCA, тому надалі ми будемо використовувати оригінальний термін [156].

Активне вивчення мікроваскулярної стенокардії почалося з 2000-х років. Дослідження iPOWER [156] включало обстеження 3568 жінок віком 50-83 рр., які пред'являли типові скарги для стенокардії напруги. У 963

пацієнок після проведення ІКГ не було виявлено стенозуючого атеросклерозу епікардіальних коронарних артерій. В щоденній кардіологічній практиці це є група пацієнтів, які часто виписуються з рекомендаціями дообстеження у суміжних спеціалістів на предмет супутньої патології, що може імітувати характерні для ІХС скарги: гастроентерологічні захворювання, вертеброгенна патологія тощо. Проте в даному дослідженні пацієнткам без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій проводили визначення коронарного резерву кровотоку за доплерографічною методикою. У 241 (25%) з них було виявлено значне порушення коронарного резерву кровотоку, що вказувало на наявність коронарної мікрovasкулярної дисфункції. Тобто, чверть пацієнтів жіночої статі зі стенокардією напруги та без коронарної обструкції мають мікрovasкулярну стенокардію та потребують її лікування замість пошуку супутньої патології, яка імітує ішемічні скарги.

Подібні результати були отримані в окремих, більш ранніх дослідженнях [157, 200]. Так, при доплерографічному визначенні коронарного резерву кровотоку у 394 пацієнтів із клінічно вираженою стенокардією напруги та відсутністю стенозуючих уражень вінцевих артерій, за даними ІКГ, у 22% була виявлена КМД, що вказувало на мікрovasкулярну причину стенокардії. Цікаво, що в даній роботі у пацієнтів із КМД ризик смерті внаслідок серцево-судинних подій або нелетального інфаркту міокарда був у 16 разів вище за загальну популяцію. Це вказує на негативне прогностичне значення наявності КМД.

Проте наведені дані не збігаються з результатами інших публікацій. Так, при обстеженні 65 жінок з ішемією міокарда та нестенозуючим вінцевим атеросклерозом, у 40% було виявлено порушення коронарного резерву кровотоку за даними ехокардіографії під час внутрішньовенного введення дипіридамолу [36, 158, 162]. Аналогічні дослідження з використанням позитронно-емісійної томографії виявили мікрovasкулярну стенокардію у 39-54% пацієнтів з ішемічними скаргами та необструктивним

ураженням коронарних артерій [159, 160, 161]. Дослідження Sara et al. (2015 р.) [162] показало, що серед 1439 учасників із клінічно явною стенокардією напруги у 30% було виявлено порушення коронарного резерву кровотоку під час в/в введення аденозину, що вказувало на КМД. Наведені вище дані свідчать про актуальність подальшого дослідження проблеми ІНОСА у пацієнтів з ІХС без стенозуючого атеросклерозу КА.

Згідно з консенсусом експертів ЕАРСІ (2020 р.) [163], існує 2 типи ІНОСА залежно від їх патофізіологічних механізмів: вазоспастична стенокардія та мікроvasкулярна стенокардія. Вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала) є клінічним проявом ішемії міокарда, що супроводжується ішемічними змінами на ЕКГ та виникає внаслідок спазму однієї з магістральних гілок коронарних артерій. Причиною цієї патології є порушення функції ендотелію магістральних вінцевих стовбурів, що супроводжується протилежною реакцією на ацетилхолін, яка призводить до спазму замість вазодилатації [167]. Діагностичні критерії Coronary Vasomotor Disorders International Study Group (COVADIS) для вазоспастичної стенокардії представлено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Діагностичні критерії COVADIS для вазоспастичної стенокардії

- | |
|---|
| <p>1. Стенокардія, що знімається нітратами + мінімум один з наступних критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> А. Стенокардія спокою, особливо вночі чи зранку; В. Значна варіабельність в переносимості фізичного навантаження протягом дня – значно знижена зранку; С. Гіпервентиляція може спровокувати епізод; Д. Прийом блокаторів кальцієвих каналів полегшує епізод. <p>2. Транзиторні ішемічні зміни ЕКГ + один з нижче перерахованих критеріїв мінімум у двох сусідніх відведеннях:</p> <ul style="list-style-type: none"> А. Елевація сегмента ST ≥ 0.1 mV; В. Депресія сегмента ST ≥ 0.1 mV; С. Нові негативні хвилі U. <p>3. Спазм коронарної артерії — повна або субтотальна (>90% просвіту) оклюзія коронарної артерії з ішемічними болями та змінами на ЕКГ спонтанно або у відповідь на провокуючий фактор (як правило ацетилхолін, ергоновін або гіпервентиляція).</p> |
|---|

Діагноз вазоспастичної стенокардії встановлюється за умови відповідності всім трьом критеріям.

Мікрovasкулярна стенокардія є клінічним проявом порушення мікроциркуляції в міокарді внаслідок обструкції вінцевих артеріол (ремоделювання стінки артеріол) або вазомоторної їх дизрегуляції, що призводить до недостатньої вазодилатації; можливо також поєднання вказаних механізмів [65, 66].

Таблиця 1.2

Діагностичні критерії для мікрovasкулярної стенокардії [136]

1. Стенокардія або її еквівалент	Стенокардія напруги або спокою Задишка при фізичному навантаженні
2. Нестенозуючий атеросклероз КА	Стеноз вінцевих артерій <50% за діаметром або FFR >0,8 за даними ІКГ або МСКТ-коронарографії
3. Об'єктивне підтвердження ішемії міокарда	Транзиторне порушення перфузії або скоротливості міокарда за даними методів візуалізації (ЕХО-КГ, МРТ, сцинтиграфія тощо)
4. Ознаки порушення мікроциркуляції в міокарді*	Порушення коронарного резерву кровотоку (значення <2,0) за даними інвазивних чи неінвазивних методів

Примітка: FFR – fractional flow reserve; МСКТ — мультиспіральна комп'ютерна томографія; ІКГ – інвазивна коронарографія; ЕХО-КГ — ехокардіографія; МРТ — магнітно-резонансна томографія; КА — коронарні артерії.

*Більшість пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою ФВ ЛШ відповідають цим критеріям: задишка при фізичному навантаженні, відсутність обструктивного ураження вінцевих артерій та порушений коронарний резерв кровотоку; тому додатково потрібно виключити підвищення тиску в ЛП та впевнитися, що NT-proBNP <125 pg/mL

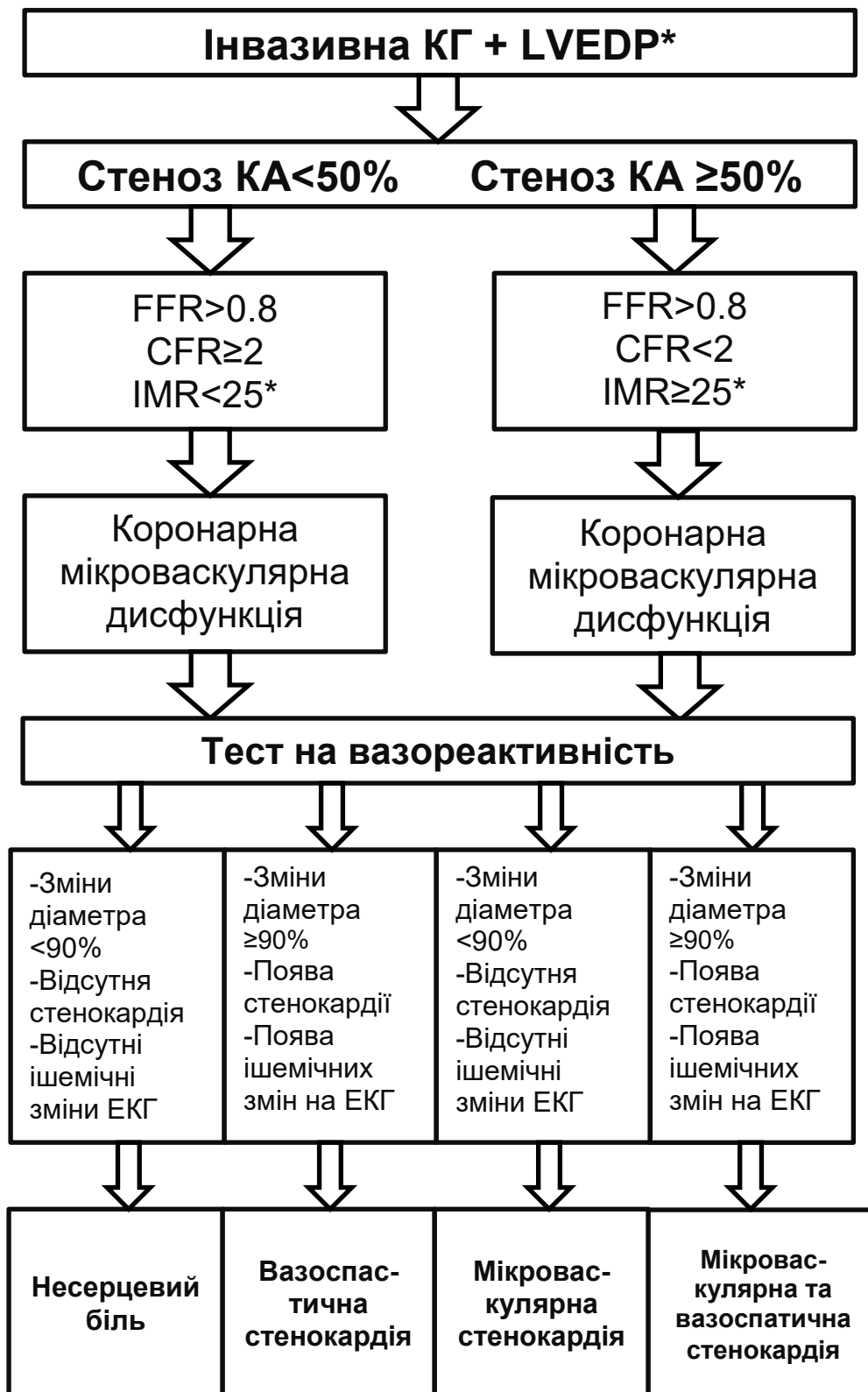


Рис. 1.1 Діагностичний алгоритм при обстеженні пацієнта з ішемією міокарда та гемодинамічно незначущими ураженнями коронарних артерій

Примітка: КГ — коронарографія; КА — коронарні артерії; FFR — fractional flow reserve; ЕКГ — електрокардіографія; LVEDP — left ventricle end-diastolic pressure; CFR — coronary flow reserve; IMR — index of microvascular resistance.

Як видно з рис. 1.1, при діагностуванні у пацієнта ішемічної хвороби серця за відсутності гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій необхідно визначити коронарний резерв кровотоку (CFR) інвазивним чи неінвазивним методом. Визначення індексу мікроваскулярної резистентності (IMR), який вимірюється тільки інвазивно, проводиться лише у випадку стенозу в межах від 50 до 80% від внутрішнього просвіту судини. Також під час ІКГ проводиться виключення вазоспастичного типу ІНОСА, як правило із застосуванням внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну або гіпервентиляції.

Коронарний резерв кровотоку, виміряний неінвазивно, є важливим інструментом для оцінки функціональної значущості ураження передньої міжшлуночкової артерії (ПМЖА) та/або коронарної мікросудинної дисфункції. Трансторакальна доплер-ехокардіографія (ТТЕ) дозволяє реєструвати коронарний кровотік у дистальних сегментах ПМШГ ЛКА та розраховувати коронарний резерв під час фармакологічної гіперемії. Під час ТТЕ практично вимірюють резерв швидкості коронарного потоку (CFRi) — відношення гіперемічної до базальної діастолічної швидкості в коронарній артерії, розраховується як відношення пікової діастолічної швидкості під час гіперемії до швидкості у спокої:

$CFRi = \text{пікова діастолічна швидкість під час гіперемії} / \text{пікова діастолічна швидкість у спокої}$.

Дипіридабол застосовується для індукції коронарної вазодилатації шляхом підвищення концентрації аденозину. Стандартна доза: до 0,84 мг/кг внутрішньовенно протягом 6–10 хвилин. Можливий ступінчастий протокол введення. Потік зазвичай реєструється у дистальному сегменті ПМШГ ЛКА з використанням кольорового доплера для локалізації та імпульсно-хвильового доплера для спектрального аналізу. Коронарний кровотік переважно діастолічний, тому оцінюється саме діастолічна компонента. Порогове значення близько 2,0 вважається клінічно значущим. $CFRi < 2,0$

може свідчити про наявність гемодинамічно значущого стенозу ПМШГ ЛКА або мікросудинної дисфункції [136].

Для ситуації, коли відома відсутність значних звужень в коронарних артеріях (стеноз менше ніж 50% за діаметром), тест є інформативним незалежно від локалізації вимірювань щодо довжини артерії. Проте, коли є вінцевий стеноз, вимірювання проксимальніше ділянки звуження може давати результат, який залежить від самого епікардіального стенозу (відображає неможливість стенозованого місця пропустити збільшену кількість крові). З іншого боку, якщо вимірювати дистанційніше коронарного стенозу, абсолютні показники будуть знижені, проте їх співвідношення залишатиметься показовим та відобразатиме стан та реактивність саме коронарного мікроциркуляторного русла.

Саме тому нами була обрана дистальна ділянка ПМШГ ЛКА для вимірювання індексу резерву коронарного кровотоку у пацієнтів з відомим стенозуючим ураженням вінцевих судин. Вважаємо, що такий підхід дозволить достовірно виявити поєднання стенозу коронарних артерій із коронарною мікроваскулярною дисфункцією. Золотим стандартом серед коронарних вазодилататорів, що використовують для функціональних тестів, є аденозин, що зазначено в багатьох рекомендаціях. Проте дипіридабол був обраний нами з двох причин. По-перше, класичного препарату аденозин в Україні немає. Є аденозинтрифосфат (АТФ), який схожий за хімічною структурою, проте не фігурує в рекомендаціях щодо проведення даного тесту. По-друге, дипіридабол є затвердженим препаратом при проведенні стрес-ехокардіографії. Таким чином, використовуючи його, ми одночасно можемо констатувати коронарно-мікроваскулярну дисфункцію, а також корелювати її з ішемією міокарда, проводячи одночасно стрес-ехокардіографію. Дана кореляція дозволяє в одну процедуру підтвердити не лише коронарну мікроваскулярну дисфункцію, але й мікроваскулярну стенокардію.

Таким чином, діагностичні алгоритми для КМД на сучасному етапі є цілком визначеними, проте етіопатогенетичні механізми мікрovasкулярної стенокардії та її справжня поширеність є недостатньо дослідженими, що дає підстави проводити подальше вивчення зазначених проблем.

1.3 Підходи до лікування хронічної ішемічної хвороби серця внаслідок коронарної мікрovasкулярної дисфункції

Дослідження серед пацієнтів з ANOCA показали значне зниження якості життя та працездатності у таких пацієнтів, збільшення ризику великих серцево-судинних подій, збільшення частоти повторних госпіталізацій та повторних коронарографій [110, 197].

Лікування INOCA, особливо КМД, є важливим питанням сучасної кардіології. Відповідно до консенсусу експертів EAPCI (2020 р.) [136] режимні заходи при INOCA подібні до заходів при ішемічній хворобі серця внаслідок коронарного атеросклерозу. Гіпохолестеринова дієта та режим достатнього фізичного навантаження складають важливу частку профілактичних схем. Відмова від паління, нормалізація маси тіла та контроль порушення вуглеводного обміну сприяють покращенню якості життя та покращують прогноз пацієнтів з INOCA.

Ефективність медикаментозної терапії при INOCA вивчена недостатньо та різні дослідження мають суперечливі дані. Так, лікування вазоспастичної стенокардії та мікрovasкулярної стенокардії є принципово різним. При ВСС призначення бета-блокаторів протипоказане через можливість провокації спазму. Нітрати пролонгованої дії є ефективною терапією другої лінії після блокаторів кальцієвих каналів. Натомість при мікрovasкулярній стенокардії бета-блокатори є провідним медикаментом, тоді як нітрати пролонгованої дії небажані через можливе погіршення симптомів унаслідок «синдрому обкрадання» [163].

Отже, при мікрovasкулярній стенокардії призначення бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів є першою лінією терапії. Проте навіть у

високих терапевтичних дозах ефективність даної комбінації є недостатньо ефективною [172].

Більш сучасні дослідження вивчають ефективність двох препаратів (нікорандил та ранолазин) в комплексній терапії (в комбінації з бета-блокаторами та блокаторами кальцієвих каналів) для лікування пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією [163]. Разом з тим, в доступній літературі нами знайдено лише поодинокі дослідження ефективності цих препаратів.

Так, навіть у найновітнішому метааналізі рандомізованих досліджень Jia et al. (2020 р.) після обробки даних, згідно з критеріями включення та виключення, автори змогли включити в аналіз лише 24 пацієнти із мікрovasкулярною стенокардією, яким призначали нікорандил у складі комплексної терапії. На цій кількості пацієнтів було показано тенденцію до зниження частоти стенокардитичних скарг, проте мала кількість учасників дослідження не дозволила зробити достовірні висновки [124].

Більшу кількість даних було знайдено щодо застосування ранолазину в складі комплексної терапії КМД. У 2015 р. Cattaneo et al. [67] опублікували роботу, в якій детально розібрали можливу користь від призначення ранолазину для покращення якості життя пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією. Як блокатор пізніх натрієвих каналів кардіоміоцитів та гладкої мускулатури, ранолазин має вазодилатуючу дію на мікроциркуляторне русло вінцевих артерій, зменшує потребу міокарда в кисні та покращує анаеробний метаболізм серцевого м'яза, зменшуючи наведеними шляхами ступінь ішемії міокарда.

Проте наразі опубліковані лише поодинокі роботи щодо клінічного впливу ранолазину у комплексній терапії ІНОСА на перебіг мікрovasкулярної стенокардії, а їх дані є суперечливими. Vairey Merz et al. (2017 р.) [51] провели рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, яке включало 125 пацієнтів із доведеною мікрovasкулярною стенокардією, яким окрім бета-блокаторів та блокаторів кальцієвих каналів було призначено ранолазин у дозі 500 мг 2 рази на день протягом 2 тижнів.

Ефективність комплексної терапії оцінювали за опитувальником Seattle Angina Questionnaire (SAQ) та за даними показників перфузії міокарда під час МРТ серця з внутрішньовенним контрастуванням. Дослідники не виявили достовірної різниці у результатах опитування за SAQ та показника перфузії міокарда через 2 тижні у пацієнтів, що отримували ранолазин в складі комплексної терапії, порівняно з учасниками, які отримували плацебо.

Більш сучасне мультицентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Mehta et al. (2022 р.) [157] включало 171 жінку із мікрovasкулярною стенокардією, які впродовж 4 тижнів отримували в складі комплексної терапії ранолазин або плацебо. Автори виявили достовірне зменшення частоти ішемічних симптомів, зменшення вживання нітратів та значне покращення показників опитувальника SAQ в осіб, які приймали ранолазин, порівняно з групою плацебо. Показані відмінності у результатах двох досліджень, імовірно, пов'язані з різною тривалістю терапії. Проте в кожному разі наведені протиріччя є підставою для проведення подальшого дослідження ефективності різних схем медикаментозної корекції мікрovasкулярної стенокардії.

1.4 Сучасні дані про поширеність тривожного розладу серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця різної етіології (стенозуючий атеросклероз вінцевих судин, коронарна мікрovasкулярна дисфункція)

Тривожні розлади (ТР) є вкрай частою групою психічних розладів у популяції, поширеність якої при дослідженні, що включало 44 країни, становила 7,3%. Це означає, що кожен 14-й в будь-який момент часу страждає на ТР [127]. У світовій статистиці жінки вдвічі частіше, ніж чоловіки мають дану патологію.

Актуальність ТР в загальній популяції визначається не лише частотою цього розладу, але й соціально-економічними показниками його впливу. Було проведено метааналіз, обмежений дослідженнями, опублікованими

після 1999 року, що наводився на платформах PubMed/MEDLINE на момент листопада 2018 року [136]. Автори включали звітні витрати на дослідження вартості лікування ТР низхідним шляхом та дослідження вартості лікування ТР висхідним шляхом. Також провели порівняння отриманих результатів із показниками середньої вартості лікування однієї людини без ТР протягом звітного року.

Тривожні розлади є групою захворювань, яка включає низку психонозологій, та виділені в окрему категорію як у класифікації DSM-5 (США), так і в Міжнародній класифікації хвороб 10 та 11 перегляду [156]. Найбільш поширені захворювання спектра тривожних розладів представлені в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

Найбільш поширені типи тривожних розладів

№№	Тип розладу
1	Сепараційний тривожний розлад
2	Селективний мутизм
3	Специфічні фобії
4	Соціофобія
5	Агорафобія
6	Панічний розлад
7	Генералізований тривожний розлад
8	Тривожний розлад, пов'язаний з іншими захворюваннями
9	Тривожний розлад, пов'язаний із вживанням або скасуванням наркотичних або медикаментозних препаратів
10	Іпохондрія (або тривога про здоров'я)

Серед представлених нозологій вважаємо актуальним виділити панічний розлад, генералізований тривожний розлад та іпохондрію в контексті впливу на перебіг ІХС та періоду після втручання з приводу її

лікування. Також інтерес представляють панічні атаки на тлі інших тривожних станів.

Власне панічний розлад є захворюванням із систематично рецидивуючими нападами (панічні атаки (ПА)) генералізованої тривоги та паніки, що супроводжуються вираженими вегетативними проявами: психічне збудження, тахікардія, гіпертензія, тремор, відчуття внутрішньої напруги, спітніння, біль в грудній клітці. Сучасні дослідження чітко показують роль ПА в помилковій діагностиці гострого коронарного синдрому [138]. Так, повідомляється, що майже 80% пацієнтів із тривожними розладами були хоча б один раз ургентно госпіталізовані в лікарню внаслідок помилкової діагностики їхнього стану як гострого коронарного синдрому, при цьому після діагностичного опрацювання діагноз змінювався на «панічну атаку». При цьому майже в усіх випадках скарги на стенокардитичні болі не були типовими, не відзначалося типових змін на ЕКГ (окрім випадку сполучення ПА із кардіоміопатією Такоцубо, або коронарним вазоспазмом), маркери гострого ураження міокарда (МВ-фракція креатинкінази, тропонін Т) були негативними.

Варто зазначити, що наявність панічного розладу та ПА при інших ТР, може спричиняти гострі серцево-судинні стани, які можуть мати загрозливий характер. Так, відомо, що кардіоміопатія Такоцубо («синдром розбитого серця»), який є станом гострого ураження міокарда середніх та апікальних відділів ЛШ внаслідок гіперчутливості адренорецепторів на його поверхні, часто відбувається під час значного стресу, тривоги або панічної атаки. Також ПА може призводити до гострого коронарного синдрому внаслідок спазму коронарної судини, мікроваскулярної стенокардії. Зрештою, ПА може провокувати гіпертензивний криз, який за ускладненого перебігу інколи вимагає ургентної госпіталізації [141].

Крім того, хронічний перебіг ТР може провокувати хронічні захворювання серцево-судинної системи, такі як артеріальна гіпертензія, порушення харчової поведінки (яка призводить до ожиріння, дисліпідемії),

початок куріння, вживання психоактивних речовин. Всі перераховані явища є як самостійними нозологіями, так і провідними факторами ризику атерогенезу, які мають проатерогенну дію та можуть призводити до гострого інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Згідно з отриманими результатами досліджень, тривожність пов'язана зі збільшенням ризику серцевих захворювань та їх ускладнень, а також із дещо підвищеною смертністю порівняно із відповідними показниками в загальній популяції [148]. Також описана нижча якість життя серед пацієнтів після гострого коронарного синдрому, проте в інших дослідженнях дані є суперечливими, що вимагає подальших досліджень.

Хоча дослідження щодо лікування тривожних розладів при ІХС є рідкісними, вибірково показано, що антидепресанти є ефективними та відносно безпечними для пацієнтів. З іншого боку, психологічні втручання не були адекватно оцінені, хоча деякі дослідження й показували їх переваги. Отже, наведений систематичний огляд дозволив дійти висновку, що підвищена тривожність, зокрема наявність ТР, призводить до збільшення ризиків серцево-судинних захворювань, їх ускладнень та смертності від них в майбутньому. Можливими механізмами є якраз провокування факторів ризику атерогенезу. Проте дані щодо гіршого прогнозу у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, які страждають на ТР або підвищену загальну тривожність є неоднорідними та суперечливими, що вказує на необхідність проведення подальших досліджень цього питання.

Патологічне коло даного взаємозв'язку замикає той факт, що не тільки ТР можуть імітувати клінічні прояви серцево-судинних захворювань, що вимагає витрат на надання зайвого об'єму діагностично-лікувальної допомоги, але й самі хвороби системи кровообігу (особливо гострі стани) провокують розвиток підвищеної тривожності [146].

Щодо хронічних серцево-судинних захворювань, то підвищена тривожність та ТР спостерігаються й серед осіб даної групи, проте в меншій кількості випадків порівняно із гострими випадками. Можливо, це

пов'язано з тим, що при хронічному перебігу захворювання пацієнти краще поінформовані про прогноз. Це також підтверджується тим фактом, що при хронічних станах частота депресії переважає над частотою підвищеної тривоги. Було проведено перехресне (зрізове) дослідження за участі 1053 пацієнтів, які вперше були госпіталізовані з приводу хронічної серцевої патології (хронічна ІХС, клапанна патологія серця, порушення серцевого ритму, хронічна серцева недостатність). Усі суб'єкти обстежувалися на наявність та рівень депресії та тривоги за допомогою Шкали серцевої депресії (CDS), Шкали тривоги, депресії та стресу (DASS-42). Було проведено багатоваріантний логістичний регресійний аналіз, визначено значущі фактори серед чотирьох категорій (соціально-демографічні, клінічні, психосоціальні та спосіб життя) незалежно пов'язані з депресією та тривогою. На підставі CDS та DASS-42 з усіх учасників 54% відповідали критеріям важкої депресії ($CDS > 100$), тоді як 19,2% — критеріям вираженої тривоги ($DASS\text{-}тривога > 15$). Симптоми депресії та тривоги були більш поширеними серед жінок та пацієнтів із нижчим рівнем освіти. Факторами, які незалежно пов'язані з депресивними та тривожними симптомами, були: наявність посттравматичного стресового розладу, низький рівень самооцінки, виражені соматичні симптоми, низький фізичний та розумовий розвиток особистості, активне куріння, низька фізична активність та більша тривалість захворювання. Пацієнти з депресивними та тривожними симптомами також повідомляли про слабку соціальну підтримку та меншу стійкість до стресу.

Таким чином, згідно з доступними даними літератури, ми можемо виділити наступне патологічне коло: захворювання серцево-судинної системи, зокрема гострі (гострий коронарний синдром), провокують розвиток підвищеної тривожності у таких пацієнтів, яка, своєю чергою, може стати причиною повторних помилкових госпіталізацій з приводу «рецидиву ІХС».

Проте важливо зазначити, що підвищена тривожність та діагностований згідно з критеріями МКБ-10 (11) або DSM-V один із підтипів тривожного розладу є різними ситуаціями. Як доказ наведемо приклад дослідження катамнезу 248 пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострого коронарного синдрому, які спостерігалися психіатром протягом 6 місяців після виписування зі стаціонару [209]. Візити пацієнтів проводилися через 3 та 6 місяців після виписування. Для постановки діагнозу ТР та конкретизування його підтипу використовували критерії DSM-V. До найпоширеніших психічних розладів після ГКС належав ТР (18,5%), включаючи панічний розлад (12,10%), агорафобію (2,40%), соціальну фобію (2%), специфічну фобію (1,2%) та посттравматичний стресовий розлад (0,8%) наприкінці 6 місяців.

Наведені дані чітко показують, що в той час, як за одними даними, клінічно виразний ТР спостерігається у 18,5% пацієнтів після ГКС, то за іншими даними, згідно з оцінкою за шкалою HADS, підвищена тривожність є у 48,4%, що різниться більш ніж у 2,5 раза [35, 144]. Відомим є той факт, що протокольне лікування застосовується саме для нозологічної одиниці конкретного тривожного розладу (антидепресанти та/або когнітивно-поведінкова терапія), тоді як підвищеній тривожності, що не досягає рівня діагностичних критеріїв ТР може приділятися недостатньо уваги. Таким чином, однією з наших гіпотез є те, що підвищена тривожність може мати вплив на якість життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та ускладнює адекватну оцінку їх стану у катамнезі внаслідок спотворення симптомів, та вплив на економічні витрати на подальше ведення таких пацієнтів через необхідність додаткових консультацій, госпіталізацій та діагностичних процедур для упевненості кардіолога та завірення пацієнта про задовільний стан його здоров'я. При підтвердженні висунутої гіпотези, підвищена тривожність, можливо, потребуватиме медикаментозного або психотерапевтичного лікування так, як і тривожні розлади для покращення

якості життя пацієнтів, що перенесли ГКС із черезшкірним коронарним втручанням та оптимізації їх медико-соціального супроводу.

Не менш важливим питанням є проблема соціально-економічних збитків, які завдають ТР. Перш за все, розвиток соматичних скарг у пацієнтів із ТР та підвищеною тривожністю призводить до їх вкрай частого звернення до різних лікарів і, врешті решт, до розчарування в медичній службі через неможливість виявлення органічної патології. Дане розчарування було виявлено у 35% пацієнтів із ТР, та, як правило, призводило до депресивних проявів та погіршення комплаєнсу хворих до систематичного медичного спостереження та медикаментозної терапії [156].

Ряд досліджень був присвячений аналізу логістики пацієнтів із тривожними розладами та соматичними скаргами, зокрема проявами панічних атак [156, 204]. Більш ніж 3/4 пацієнтів багаторазово зверталися до лікарів загальної практики або потрапляли у відділення інтенсивної терапії перед тим, як були проконсультовані психологом або психіатром. Дослідження кінця ХХ ст. показали, що пацієнт із тривожним розладом в середньому відвідує близько 10 різних спеціалістів до того, як буде виставлений діагноз «тривожний розлад» [156]. Дані National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Study показали, що пацієнти з ТР набагато частіше звертаються за медичною допомогою при підозрі на соматичні захворювання порівняно з особами, які мають інші психічні розлади, та набагато більше за пацієнтів без психічних розладів. Більше того, сучасні дослідження показали, що особи з ТР вп'ятеро частіше потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії через підозру на життєвозагрозливі соматичні стани порівняно з пацієнтами з іншими психопатологічними станами та у 25 разів частіше порівняно з пацієнтами без них.

Цікавими є дані, що пацієнти з ТР користуються послугами первинної медичної допомоги приблизно втричі частіше, ніж інші пацієнти; крім того, відношення шансів для пацієнтів з ТР на високу потребу амбулаторних

медичних послуг (визначених як 6 або більше відвідувань протягом 6 останніх місяців) був вищим, ніж для пацієнтів із будь-яким іншим психіатричним діагнозом. Крім того, велике когортне дослідження показало, що госпіталізації до стаціонару з медичних причин значно частіше трапляються у пацієнтів із ТР, навіть порівняно із загальною популяцією [172]. Окремі дослідники також відзначали високі економічні витрати на медикаментозну терапію, діагностичні тести та госпіталізацію до стаціонарного відділення серед пацієнтів із ТР. Середня кількість відвідувань закладів первинної медичної допомоги прогресивно збільшувалася щороку впродовж 10 років, що передували постановці правильного психіатричного діагнозу [187]. Це відповідає даним інших досліджень, які показують прогресуюче збільшення частоти звернень за медичною допомогою протягом кількох років до першої госпіталізації в психіатричний стаціонар або початку тривалої когнітивно-поведінкової терапії.

Важливим є питання порушення працездатності як одного з факторів інвалідизуючого впливу тривожних розладів. Якщо взяти до уваги високу частоту розвитку ТР після перенесеного гострого коронарного синдрому, то часткова втрата працездатності навіть після успішного інтервенційного лікування порушення коронарного кровотоку зі збереженням життєздатності міокарда інфарктної зони, може виникати внаслідок психологічних порушень у таких пацієнтів. Показовою є робота, дані якої були отримані від учасників дослідження, які не мали діагностованих психічних порушень (здорові особи групи контролю, $n = 647$) або пацієнтів із встановленим діагнозом ТР (соціальна фобія, $n = 191$; панічний розлад з агорафобією, $n = 90$; панічний розлад без агорафобії, $n = 84$; генералізований тривожний розлад, $n = 110$; множинні ТР, $n = 480$). Вираженість тривожного збудження та симптоми зникаючої поведінки вимірювалися за допомогою Beck Anxiety Inventory and the Fear Questionnaire. Для вимірювання інвалідизації використовували The World

Health Organization Disability Assessment Schedule II. Довгострокова інвалідизація найбільш переважала серед учасників із соціальним тривожним розладом та множинними ТР, а найнижча — у пацієнтів з панічним розладом з агорафобією та панічним розладом без неї. Генералізований тривожний розлад займав проміжне положення щодо ступеня інвалідизації. Тривожне збудження та уникаюча поведінка були пов'язані з більшою тривалістю втрати працездатності при тривожних розладах [207].

Таким чином, поєднання тривожних розладів з ІХС є актуальним питанням сучасної кардіології. Це пояснюється тим, що перенесені гострі стани, такі як гострий інфаркт міокарда, призводять до розвитку ТР у великої кількості пацієнтів. Наявність ТР підвищує медико-соціальні витрати на катамнестичне ведення таких пацієнтів через збільшення їхніх звернень за повторною медичною допомогою із психосоматичними проявами, які можуть імітувати рецидив ІХС. В найбільш яскравих випадках панічні атаки у пацієнтів із панічним розладом, або панічною атакою, як дестабілізацією перебігу будь-якого іншого тривожного розладу, вимагають госпіталізації з можливим проведенням ІКГ для виключення можливості гострого коронарного синдрому. Хибні госпіталізації зумовлені подібністю клінічних проявів та симптомів, характерних для панічної атаки та гострого порушення коронарного кровотоку.

У сучасних умовах, враховуючи наведене вище, можна припустити, що своєчасне виявлення тривожних розладів серед пацієнтів з ІХС, в тому числі після ЧКВ, та їх належне лікування може запобігти зайвим економічним витратам. Це дозволяє зменшити необґрунтовані огляди, діагностичні процедури та госпіталізації.

При цьому варто враховувати, що наявність у пацієнтів ТР може самостійно провокувати розвиток як гострих серцево-судинних станів (гіпертензивний криз, кардіоміопатія Такоцубо, вазоспастична стенокардія), так і сприяти атерогенезу через позитивний вплив на фактори ризику

атеросклерозу (порушення харчової поведінки — інсулінорезистентність, надмірна вага, дисліпідемія; хронічно підвищена тривога — куріння, вживання психоактивних речовин, артеріальна гіпертензія). Тому настороженість, раннє виявлення та лікування ТР може покращити прогноз пацієнтів після інтервенційного втручання з приводу ІХС.

Окремо варто зупинитися на понятті ТР та підвищеної тривоги. ТР є нозологією зі спектра психічних захворювань, що має певні критерії. Проте скринінгове застосування шкал виявлення тривожності (наприклад HADS) може виявити ті випадки, в яких рівень підвищення тривожності не доходить до окреслення в конкретну нозологічну одиницю, а значить такі пацієнти оминаються при звичайному психіатричному консультуванні. Проте їх виявлення та застосування необхідних заходів може позитивно вплинути на медико-соціальний супровід таких хворих.

Отже, нашою гіпотезою стало наступне: наявність попередньо існуючого ТР у пацієнтів з ІХС, яким проведено ЧКВ, або підвищення рівня тривожності може негативно впливати на подальше ведення таких пацієнтів через збільшення необґрунтованих амбулаторних та стаціонарних обстежень та діагностичних процедур. Крім того, можливо, наявність ТР є одним з етіологічних чинників мікрovasкулярної стенокардії, а його лікування дозволить покращити перебіг останньої.

Необхідно окремо виділяти та опрацьовувати як можливість наявності ТР, так і підвищення рівня тривожності у пацієнтів з ІХС, яким планується проводити ЧКВ. Лікувальні заходи, які направлені на зменшення рівня тривожності, можуть покращити медико-соціальний супровід таких пацієнтів. Нозологічними одиницями, які, на нашу думку, можуть вплинути на медико-соціальний супровід пацієнтів після ЧКВ є: панічний розлад, панічні атаки при інших тривожних розладах, генералізований тривожний розлад та іпохондрія (тривога про здоров'я).

1.5 Сучасні підходи до лікування тривожних розладів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

З огляду на поширеність тривожних розладів серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та патогенетично детермінуюче порочне коло між ними, ведення кардіологічних пацієнтів із підвищеною тривожністю є актуальним питанням комплексного підходу до даної когорти. На сучасному етапі доказову базу має фармакологічний підхід та/або психотерапевтичне лікування тривожних розладів. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну є основою терапії даної патології. Проте їх максимальний пік дії припадає на 10-14-й дні від початку прийому, що потребує перекриття даного періоду заспокійливими препаратами — прегабаліном або феназепамом. Рандомізовані дослідження та метааналізи показали високу ефективність та тривалий стабільний ефект даної схеми лікування при тривожних розладах (зокрема при генералізованому тривожному розладі та панічному розладі). При цьому психотерапія посідає не останню позицію в схемах лікування ТР. Так, когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) є ефективним методом психологічної інтервенції, яка в рандомізованих дослідженнях та метааналізах показала зменшення частоти панічних атак, покращення якості життя та зменшення рівня тривожності в осіб з ТР як у комбінації із медикаментозним лікуванням при середній важкості та важких формах розладу, так і як монотерапія при легкому перебігу психопатології. Крім того, КПТ є методом вибору у разі потреби зменшити дозу, або скасувати антидепресанти. Це особливо актуально в контексті ризику розвитку синдрому відміни та можливого загострення симптомів тривожності чи навіть провокації рецидиву панічних атак.

Проте невивченими залишаються виявлення та необхідність корекції випадків підвищеного рівня загальної тривожності у пацієнтів, які не підпадають під критерії тривожного розладу за класифікацією DSM-V. Адже навіть за відсутності клінічно вираженого тривожного розладу,

підвищена загальна тривожність може мати вплив на суб'єктивне сприйняття соматичних сигналів та інтерпретацію їх як симптомів рецидиву ІХС. Крім того, ТР та підвищена тривожність можуть бути факторами ризику мікроvasкулярної стенокардії, що створює порочне коло: підвищена тривожність → мікроvasкулярна стенокардія → симптоми ішемії, які підтримують підвищену тривожність.

Прегабалін є перспективним препаратом терапії підвищеної тривожності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця як після усунення стенозуючого коронарного атеросклерозу, так і у пацієнтів з КМД. Окремі автори показали у своєму дослідженні вазодилатуючі властивості прегабаліну, що може мати позитивний вплив на перебіг мікроvasкулярної стенокардії [95]. Крім того, прегабалін входить в численні рекомендації щодо лікування ТР як один із найбільш ефективних препаратів першої лінії [147, 184]. Таким чином, ми висуваємо гіпотезу, що призначення прегабаліну у пацієнтів з ІХС та ТР або підвищеною тривожністю може зменшити частоту повторних госпіталізацій з приводу підозри на рецидив ІХС, а у пацієнтів з КМД покращити перебіг останньої.

Висновки до Розділу 1

1. Серед пацієнтів із клінічною картиною ішемічної хвороби серця та інтактними вінцевими судинами або нестенозуючим їх ураженням основним механізмом ішемії міокарда є коронарна мікроvasкулярна дисфункція (2/3 випадків), проте стани, які провокують або обтяжують її, вивчено недостатньо.

2. За даними доступної літератури, тривожний розлад та порушення вуглеводного обміну є найбільш значущими коморбідними станами для вивчення впливу їх лікування на перебіг мікроvasкулярної стенокардії, проте чітких даних щодо цього питання наразі обмаль.

3. За поодинокими даними літературних джерел, існує ймовірність поєднання коронарної мікроvasкулярної дисфункції та стенозуючого

атеросклерозу вінцевих артерій, що вимагає розширення алгоритму ведення хворих на ІХС за межі діагностичної коронарографії та інтервенційної/хірургічної реваскуляризації міокарда для комплексного підходу до терапії ішемії міокарда.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

До роботи було включено 730 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в Клініці для дорослих ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 01 січня 2016 по 31 грудня 2021 рр. Спостереження за пацієнтами проводилося до грудня 2024 року. 680 пацієнтів мали ІХС, тоді як 50 (6,8%) учасників були обрані для формування групи порівняння з метою зіставлення показників якості життя з аналогічними показниками пацієнтів клінічних груп. Критеріями включення була відсутність станів, які на момент обстеження могли б вплинути на якість життя. Пацієнти проходили планове обстеження в центрі, із хронічних захворювань мали артеріальну гіпертензію, яка на момент дослідження була медикаментозно компенсованою (АТ <130/80 мм рт. ст.).

Серед 730 учасників 680 (93,2%) мали ішемічну хворобу серця і були включені в дослідження на основі наступних критеріїв:

- наявність типових ішемічних скарг — періодичний біль/дискомфорт в ділянці за грудиною або задишка при ситуаціях, які провокують підвищену потребу міокарда в кисні (при фізичному навантаженні, емоційному стресі, тахікардії будь-якого генезу), чи у спокої та мають позитивну відповідь на прийом нітратів або молсидоміну;

- наявність атипової симптоматики ішемії міокарда (задишка при фізичному навантаженні) при об'єктивізації ознак ішемії міокарда інструментальними або радіологічними методами;

- позитивний або сумнівний результат тесту з фізичним навантаженням;

- відсутність трансмурального ураження передньо-перегородково-верхівкової ділянки лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром.

Дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.

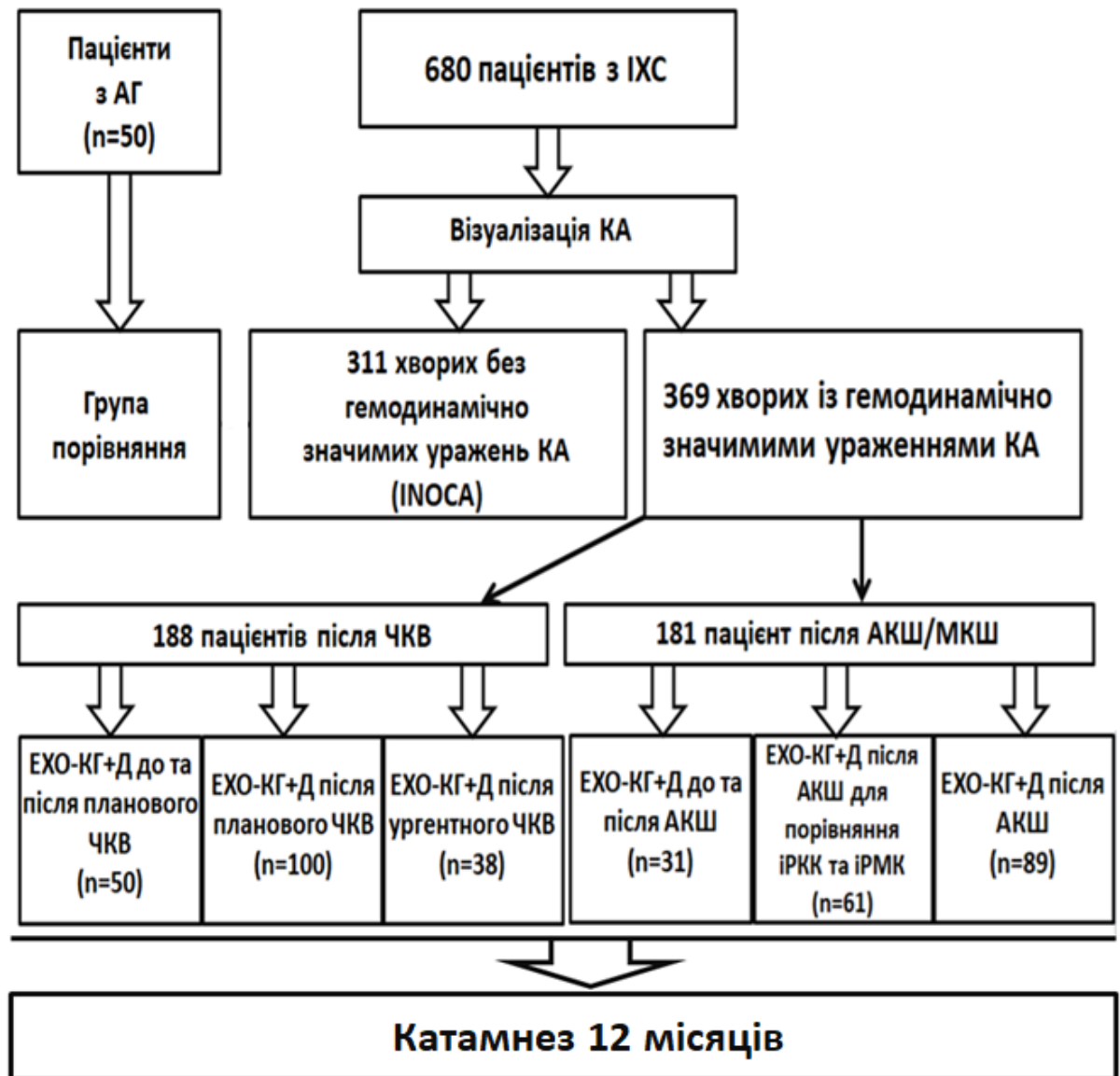


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Примітка: АГ — артеріальна гіпертензія; ІХС — ішемічна хвороба серця; КА — коронарні артерії; INOCA — ischemia and non-obstructive coronary artery disease; АКШ/МКШ — аортокоронарне шунтування/маммарно-коронарне шунтування; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; ЕХО-КГ-Д — ехокардіографія із внутрішньовенним введенням дипіридамолу.

Пацієнтам клінічної групи (n=680) було виконано **інвазивну коронарографію з додатковим тестом з гіпервентиляцією** для провокації коронарного вазоспазму із повторною ангіографією правої та лівої коронарних артерій.

У 311 (45,7%) учасників клінічної групи були виключені гемодинамічно значущі ураження вінцевих судин, після чого їх було віднесено до групи пацієнтів з INOCA (ischemia and non-obstructive coronary artery disease). Подальший аналіз (результати тесту з гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії, ехокардіографія з внутрішньовенним введенням дипіридамолу та strain imaging) дозволив уточнити механізми ішемії міокарда (коронарна мікроваскулярна дисфункція, вазоспастична стенокардія, порушення балансу потреба/забезпечення міокарда киснем) [121].

Інші 369 (54,3%) учасників мали гемодинамічно значущий коронарний атеросклероз згідно з даними інвазивної ангіографії вінцевих судин. Прийняття рішення про метод реваскуляризації було прийнято Серцевою командою (Heart Team) за участі інтервенційного кардіолога, кардіохірурга, анестезіолога та кардіолога на основі кількісно-якісних характеристик уражень вінцевих судин, показників Syntax Score [96], ризиків операції та інтервенції, та бажання пацієнта. Таким чином, 188 (50,9%) пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин були кваліфіковані на черезшкірне коронарне втручання, тоді як 181 (49,1%) — на коронарне шунтування. Серед пацієнтів, яким було проведено інтервенційну коронарну реваскуляризацію, у 50 (26,6%) випадках ехокардіографія із внутрішньовенним введенням дипіридамолу проводилася до та після планового вінцевого втручання для визначення впливу стентування коронарних артерій на стан коронарного мікроциркуляторного русла. У 100 (53,2%) пацієнтів тест із введенням дипіридамолу був проведений лише після ЧКВ для визначення загальних статистичних показників поширеності коронарної мікроваскулярної дисфункції після планового інтервенційного втручання як можливої причини резидуальних ішемічних скарг. Іншим 38 (20,2%) учасникам ехокардіографія із внутрішньовенним введенням дипіридамолу була проведена після ургентного стентування вінцевих судин на тлі гострого коронарного синдрому з метою визначення частоти

коронарної мікроваскулярної дисфункції після ургентної інтервенційної реваскуляризації.

Серед 181 пацієнта, скерованого на АКШ, 61 особі (33,1%) було виконано ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Визначено співвідношення швидкостей кровотоку до та після медикаментозної провокації по передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії (секторальним датчиком під час ехокардіографії) та маммарній артерії (лінійним датчиком в режимі дуплексного сканування), імплантованій кінець-у-бік в ПМШГ ЛКА, з метою визначення граничних із коронарною мікроваскулярною дисфункцією показників щодо останньої, що співвідноситься із граничними показниками першої (еквівалентні ознаки коронарної мікроваскулярної дисфункції).

У 31 (17,1%) випадку ультразвукове дослідження коронарного мікроваскулярного русла на тлі внутрішньовенного введення дипіридамолу проводили до та після шунтування передньої міжшлуночкової гілки ЛКА для вивчення впливу шунтування на стан коронарного мікроциркуляторного русла даної судини.

Пізніше таке ж дослідження після шунтування було проведено 89 (49,8%) пацієнтам для визначення загальної кількості випадків коронарної мікроваскулярної дисфункції після хірургічної реваскуляризації коронарних артерій як можливої причини резидуальних ішемічних скарг.

Соціально-демографічні характеристики клінічної групи та групи порівняння були наступними:

- серед 680 хворих на ішемічну хворобу серця співвідношення чоловіків/жінок було 353 (51,9%) / 327 (48,1%).

- серед пацієнтів групи порівняння співвідношення чоловіків/жінок було 19 (38,0%) / 31 (62,0%).

Слід зазначити, що співвідношення чоловіків та жінок серед хворих на ІХС зазвичай розподіляється з переважанням перших над другими, проте у відібраній нами когорті пацієнтів це співвідношення було майже 1:1. Це

можна пояснити тим, що трохи менше половини учасників мали ішемічну хворобу серця без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій (INOCA), а, як відомо, частіше дана форма ішемії міокарда трапляється серед жінок. Саме тому переважання чоловіків у групі ІХС зі стенозуючим ураженням коронарних артерій компенсує переважання жінок у групі ІХС без стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин, що призводить до приблизного вирівнювання статевого розподілу.

Крім того, значна відмінність статевого розподілу у групі порівняння та клінічній групі не відображає неадекватність вибірки, оскільки група порівняння добиралася з метою статистичного аналізу групи пацієнтів з ІХС без стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин (ischemia and non-obstructed coronary artery, INOCA), серед яких також переважають жінки.

Середні показники віку учасників в клінічній групі складав $59,2 \pm 0,5$ року. Слід зазначити, що середній вік у когорті пацієнтів, які мали стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, був вищим у групі пацієнтів без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, що пов'язано із загальновідомим фактом існування коронарної мікроваскулярної дисфункції серед молодих людей. Розподіл пацієнтів клінічної групи за віковими групами представлений в табл. 2.1.

Як видно з даних табл. 2.1, абсолютна більшість пацієнтів з ішемічною хворобою серця була зосереджена у віковій групі 50-60 років, тоді як більш ніж чверть учасників належали до групи 60-70 років. Найменше представництво мала група молодого віку 30-40 років, до яких належали поодинокі пацієнти, які мали нестенозуючий атеросклероз коронарних артерій та вазоспастичну або мікроваскулярну стенокардію.

Таким чином, найбільше учасників належало до вікової категорії, що відповідає загальновідомим термінам виявлення та втручання на коронарних артеріях за наявності ішемічної хвороби серця.

Таблиця 2.1

Віковий розподіл пацієнтів з ІХС

Вікова група	Пацієнти з ішемічною хворобою серця (n=680)	
	N	%
30-40 років	10	1,5
40-50 років	99	14,6
50-60 років	297	43,7
60-70 років	199	29,2
>70 років	75	11,0
Всього	680	100

Середній вік осіб у групі порівняння становив $58,2 \pm 3,8$ року та статистично не відрізнявся від відповідного показника клінічної групи учасників з ІХС.

Скарги пацієнтів на момент включення у дослідження представлено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Скарги та симптоми пацієнтів з ІХС на момент включення у дослідження

Скарги та клінічні особливості	Пацієнти з ішемічною хворобою серця (n=680)	
	n	%
Біль або дискомфорт в ділянці «за грудиною» при фізичному навантаженні (типова стенокардія)	432	63,5
Біль в ділянці «за грудиною» в спокої (типова стенокардія)	59	8,7
Задишка при фізичному навантаженні (атипова стенокардія)	189	27,8
Позитивний ефект від застосування коронарних вазодилататорів	457	67,2
Відчуття перебоїв у роботі серця	189	27,8
Відчуття нападів прискороеного серцебиття	112	16,5

Дані, наведені в табл. 2.2, свідчать про наявність типових ішемічних скарг у переважної більшості (69,1%) пацієнтів; тоді як інші учасники з ішемією міокарда пред'являли нетипові скарги, що свідчило про еквівалент стенокардії. На момент включення у дослідження скарги на перебої в роботі серця або напади прискореного серцебиття спостерігалися у 44,3% випадків.

Характерно, що з 59 учасників, які мали скарги на біль/дискомфорт в ділянці серця в спокої, 38 (64,4%) мали гострий коронарний синдром на момент звернення, тоді як в інших 21 (35,6%) — у подальшому було діагностовано вазоспастичну стенокардію, при якій напади ішемії міокарда відбувалися в спокої в нічний-вечірній-вранішній період та імітували ГКС, за виключенням спонтанного припинення або швидкої реакції на нітрогліцерин.

З анамнезу пацієнтів клінічної групи було відомо, що серед 642 пацієнтів, які не мали гострого коронарного синдрому, у 287 (44,7%) симптоми проявилися більш ніж за 12 місяців до моменту звернення, у 102 (15,9%) — у період 1-12 місяців до моменту проведення коронарографії, тоді як у 253 (39,4%) пацієнтів дебют симптоматики відзначався менш ніж за 1 місяць до звернення за медичною допомогою. З 38 осіб, госпіталізованих до клініки з приводу ГКС, у 31 (81,6%) пацієнта розвитку нестабільного стану передував період тривалістю $4,3 \pm 0,3$ (1-8) місяці, який за анамнестичними даними можна кваліфікувати як перебіг стенокардії напруги. У інших 7 пацієнтів, що перенесли ГКС, нестабільний перебіг стенокардії був першим явним проявом захворювання.

При деталізації анамнезу у пацієнтів з ІХС без ГКС, які були направлені на коронарографію пізніше ніж через 1 місяць від початку скарг, основною причиною затримки у зверненні було небажання пацієнта.

Перебіг ішемії міокарда в учасників із пізніше встановленою вазоспастичною стенокардією мав нерегулярний та непередбачуваний характер. Так, напади могли виникати окремими періодами щоночі, тоді як

в інший період життя – 1 раз на кілька місяців. Вживання алкоголю та стрес були загальновизнаними провокуючими факторами з боку пацієнтів.

Постінфарктний кардіосклероз анамнестично визначався на момент госпіталізації у 47 (6,9%) з 680 учасників клінічної групи. Дана група пацієнтів становила 12,7% від кількості учасників, що мали стенозуючий атеросклероз коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії. Розподіл топіки ураження постінфарктним фіброзом ЛШ, виходячи з даних анамнезу, наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів з ІХС згідно з топікою перенесеного інфаркту міокарда

Анамнестичні характеристики інфаркту міокарда	Локалізація постінфарктного кардіосклерозу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (n=680)			
	Передньо-перегородково-верхівкова (n=28)		Задньо-базальна (n=19)	
	N	%	N	%
Без зубця Q	28	4,1	5	0,7
Із зубцем Q	0	0	14	2,1

Як видно з даних, наведених в табл. 2.3, кількість пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом була невеликою. Зауважимо на відсутність випадків Q-інфаркту міокарда у відібраній когорті. Така особливість була сформована навмисно, що пов'язано із вкрай частим формуванням трансмурального фіброзу в ділянці перенесеного Q-інфаркту міокарда, а трансмуральний фіброз тягне за собою склероз або навіть часткову облітерацію мікроциркуляторного русла ураженої ділянки серцевого м'яза. В такому випадку мікроциркуляторне русло стає ригідним до збільшення своєї прохідності та, відповідно, об'ємної швидкості кровотоку під дією коронарних вазодилататорів. Даний нюанс призводить до викривлення показників збільшення лінійної швидкості кровотоку під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу.

Отримані дані більше не відображають істинні характеристики резерву коронарної мікроциркуляторної вазодилатації, залишаючись зменшеними та нездатними до подальшого збільшення під дією дипіридамолу.

Оскільки нами обрано передню міжшлуночкову гілку для візуалізації під час проби (внаслідок її доброї візуалізації та високої частоти залучення відповідного регіону у патологічний процес при коронарній мікроваскулярній дисфункції, як буде показано далі), то відсутність трансмурального ураження міокарда передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ було визнано обов'язковою умовою для включення пацієнтів у дослідження, зважаючи на те, що абсолютно всі учасники, згідно з дизайном дослідження, мали пройти ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу.

Артеріальну гіпертензію виявлено у 642 (94,4%) з 680 пацієнтів. Медикаментозний контроль стану досягнуто у 511 (79,6%) випадках. Оскільки в групі порівняння цей діагноз був основним, доречно представити порівняльну таблицю з даними пацієнтів клінічної групи (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Порівняння кількісних та якісних характеристик гіпертонічної хвороби у пацієнтів клінічної групи та групи контролю

Характеристика	Пацієнти з ІХС (клінічна група) (n=680)	Пацієнти з ГХ (група порівняння) (n=50)
Частота артеріальної гіпертензії	642 (94,4%)	50 (100%)
Частота медикаментозно контрольованої артеріальної гіпертензії на момент включення у дослідження	511 (75,1%)	39 (78,0%)
Середні рівні систолічного артеріального тиску, мм рт. ст.	128,9±13,5	130,1±16,2

Примітка: при статистичному порівнянні середніх значень методом t-test та розподілу різних характеристик методом chi-square test в жодній категорії достовірної різниці між групами виявлено не було ($p < 0,05$). ІХС — ішемічна хвороба серця; ГХ — гіпертонічна хвороба.

Крім того, вважаємо за доцільне саме на цьому етапі порівняти частоту ХХН та дисглікемії в обох групах. ХХН G3a ст та рівень глікованого гемоглобіну 5,7% та вище спостерігалися у 102 (15,0%) та 324 (47,6%) осіб клінічної групи проти 7 (14,0%) та 22 (44,0%) учасників групи порівняння відповідно. Статистично значущої різниці між групами в наведених характеристиках не було ($p < 0,05$).

Після аналізу скарг та фізикального обстеження, нами були оцінені також електрокардіографічні зміни у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в спокої, а у 637 пацієнтів — додатково при проведенні тесту з фізичним навантаженням (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Електрокардіографічна характеристика хворих на ІХС в спокої та за результатами тесту з фізичним навантаженням

ЕКГ-характеристика	Пацієнти з ІХС (n=680)	
	n	%
Типові ішемічні зміни ЕКГ спокою (горизонтальна депресія сегмента ST/ елевація сегмента ST >1 мм від ізолінії)	38	5,6
Неспецифічні зміни ЕКГ спокою (інверсія зубця Т, косовисхідна/косонизхідна депресія сегмента ST)	84	12,4
Патологічний зубець Q у II, III, aVF	14	2,1
Фібриляція передсердь	15	2,2
Шлуночкова екстрасистолія	49	7,2
Надшлуночкова екстрасистолія	35	5,1
Позитивний результат тесту із фізичним навантаженням (появлення виникнення ішемічних скарг на тлі специфічних змін ST)	276*	40,6
Сумнівний результат тесту з фізичним навантаженням (одне з двох: виникнення ішемічних скарг на тлі специфічних змін ST; індукція шлуночкової аритмії на висоті навантаження)	361*	53,1

Примітка: *тест з фізичним навантаженням був проведений 637 (93,7%) з 680 пацієнтів.

Як видно з даних табл. 2.5, типові ішемічні зміни електрокардіограми спокою (горизонтальна депресія сегмента ST/елевація сегмента ST >1мм від ізолінії) спостерігалися лише у випадках нестабільного перебігу ІХС, тобто гострого коронарного синдрому.

Патологічний зубець Q відзначено у 2,1% пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з зубцем Q задньонижньої ділянки лівого шлуночка в анамнезі. Найчастішими порушеннями ритму на момент дослідження були шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолії, тоді як фібриляція передсердь була зафіксована лише у пацієнтів з нападом на момент обстеження.

Позитивний результат тесту з фізичним навантаженням (поєднання виникнення ішемічних скарг на тлі специфічних змін ST) був виявлений у 40,6% пацієнтів з ІХС, тоді як сумнівний результат тесту з фізичним навантаженням (одне з двох: виникнення ішемічних скарг на тлі специфічних змін ST; індукція шлуночкової аритмії на висоті навантаження) — у 53,1% учасників. Варто зазначити, що тест із фізичним навантаженням був проведений для всіх пацієнтів, які мали діагноз ішемічної хвороби серця з нестенозуючим ураженням коронарних артерій. Водночас, дослідження не проводилося серед 43 осіб з ІХС, у яких пізніше було виявлено гемодинамічно значуще ураження вінцевих судин. Причиною цього стала виражена клінічна симптоматика ішемічної хвороби серця включаючи гострий коронарний синдром або високий функціональний клас стенокардії. Висока претестова вірогідність захворювання також в більшості випадків нівелювала раціональність проведення стрес-тесту з метою визначення показань до інвазивної коронарографії [38].

Усім пацієнтам була проведена ехокардіографія; виявлені особливості наведено в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Ехокардіографічна характеристика пацієнтів з ІХС

Ехокардіографічна характеристика	Пацієнти з ІХС (n=680)
ФВ ЛШ, %	56,8±1,6
Товщина МШП, мм	12,1±0,4
Товщина ЗСЛШ, мм	10,7±0,2
Обструкція ВТЛШ	17 (2,5%)
Невелика недостатність МК	323 (47,5%)
Невелика недостатність АК	35 (5,1%)
Невеликий аортальний стеноз	14 (2,1%)
Дилатація висхідної аорти та/чи її кореня (≥ 40 мм)	19 (2,8%)
Діастолічна дисфункція ЛШ I/II ст.	240 (35,3%)
Підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ*	58 (8,5%)
Легенева гіпертензія	52 (7,6%)

Примітка: *-за наявності ≥ 3 з 5 ознак: септальний показник $e' < 7$ см/с, латеральний показник $e' < 10$ см/с, середній показник $E/e' > 14$, індекс об'єму ЛП > 34 мл/м², пікова швидкість регургітації на ТК $> 2,8$ м/с. МШП — міжшлуночкова перегородка, ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка, ПШ — правий шлуночок, ЛШ — лівий шлуночок, ВТЛШ — вихідний тракт лівого шлуночка, ФВ — фракція викиду, МК — мітральний клапан, АК — аортальний клапан.

Динамічна обструкція вихідного тракту лівого шлуночка відзначалася у 17 осіб. Це були пацієнти із вираженою гіпертрофією міжшлуночкової перегородки. При чому середній показник максимального градієнта тиску в спокої за даними ехокардіографії становив $19,1 \pm 4,2$ мм рт. ст. (мінімальне значення — 16, максимальне — 31). Даним пацієнтам для визначення динамічної обструкції вихідного тракту лівого шлуночка проводилася проба з фізичним навантаженням для індукції максимального градієнта на ВТЛШ. Проба складалася з присідання пацієнта під контролем моніторингу ЕКГ

та артеріального тиску до появи явних ознак задишки. Після цього проводили повторне вимірювання градієнта тиску на ВТЛШ методом ехокардіографії. Середній показник градієнта тиску на вихідному тракті лівого шлуночка після навантаження становив $24,9 \pm 4,8$ мм рт. ст. (мінімальне значення — 17, максимальне — 54). У 9 з них були встановлені показання до інтвенції та МШП, проте після титрації високих доз метопрололу такі показання залишилися лише у 3 випадках. Таким чином, у визначеній групі пацієнтів з обструкцією ВТЛШ, градієнт тиску, індукований фізичним навантаженням, в більшості випадків не досягав рівня, що є показанням до проведення втручання (септальна алкогольна абляція або хірургічна процедура Морроу). Водночас у пацієнтів, які початково відповідали критеріям до такого втручання, у більшості випадків вдалося досягти клінічного покращення на тлі медикаментозної терапії.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка була виявлена у 35,3% пацієнтів. Ехокардіографічні ознаки підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (наявність ≥ 3 з 5 ознак: септальний показник $e' < 7$ см/с, латеральний показник $e' < 10$ см/с, середній показник $E/e' > 14$, індекс об'єму ЛП > 34 мл/м², а пікова швидкість регургітації на ТК $> 2,8$ м/с (ознака легеневої гіпертензії)) відзначалися майже у 1/4 з них. Більшість пацієнтів із підвищенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ належали до групи учасників з ішемічною хворобою серця, нестенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій та відсутністю мікрovasкулярної/вазоспастичної стенокардії. Тобто це були пацієнти, які мали ішемію міокарда через дисбаланс між потребою та забезпеченням киснем, спричинений значною гіпертрофією міокарда [54].

Цікаво, що для виявлення прихованої легеневої гіпертензії, яка, як нам відомо, може виникати лише при фізичному навантаженні та пов'язана з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, нами при ехокардіографії застосовувався провокуючий тест – присідання пацієнта до появи явної задишки та визначення систолічного тиску в правому шлуночку

доплерографічним методом (додавання до пікового градієнта регургітації на трикуспідальному клапані залежно від розмірів нижньої порожнистої вени та ступеня її спадання на вдиху відповідно 3, 9 чи 15 мм рт. ст.). У 7 (13,5%) з 52 випадків легенева гіпертензія із розрахунковим систолічним тиском у правому шлуночку понад 60 мм рт. ст. була індукована лише при фізичному навантаженні, тоді як значення правошлуночкового тиску в систолу серця в спокої не перевищувало 40 мм рт. ст.

Даний механізм можна пояснити відсутністю значущого зменшення комплаєнсу лівого шлуночка в спокої, тоді як при адреналовому міметичному ефекті під час фізичних вправ спостерігалось збільшення жорсткості міокарда лівого шлуночка та, відповідно, виникнення стрес-індукованої вираженої діастолічної дисфункції. Остання значно збільшувала посткапілярний тиск в легеневій циркуляції через суттєве зростання кінцево-діастолічного тиску наповнення лівого шлуночка серця, та призводила до стрес-індукованої легеневої гіпертензії після фізичного навантаження.

У 12 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом у випадках, коли були сумніви щодо життєздатності ураженої стінки лівого шлуночка, було проведено контрастну магнітно-резонансну томографію міокарда із внутрішньовенним введенням гадолінію. Оцінювали ранні та пізні постконтрастні зміни в стінці ЛШ. У випадках пізніх постконтрастних змін, виявлені зони були кваліфіковані як фіброз міокарда. Локалізація міокардіофіброзу зіставлялася із топикою коронарного ураження згідно з даними інвазивної коронарографії та впливала на рішення щодо необхідності, об'єму та способу реваскуляризації в цілому та кровоносної коронарної судини, басейну даної ділянки. Ступінь ураження кваліфікувався як відношення товщини фіброзу до товщини стінки та поділявся на 4 групи: <25%, 25-50%, 50-75% та >75% (трансмурально). Нами приймалася за основу наступна тактика: при фіброзуванні понад 75% товщі стінки, ураження вважалось трансмуральним, а реваскуляризація

даної ділянки була недоцільною. При ураженні 50-75% від товщини стінки цільового регіону, вірогідність покращення його скоротливості вважалася низькою. Водночас при поширенні фіброзу міокарда менше ніж 50%, реваскуляризація мала сенс, оскільки ділянка вважалася життєздатною.

Спостерігалось 2 патерни постінфарктного міокардіофіброзу: субендокардіальний із нефіброзованими середніми та епікардіальними відділами міокарда ЛШ та тотальний фіброз із поширенням на всі три умовні шари серцевого м'яза. Перший патерн, як правило, збігався із перенесеним не-Q-інфарктом міокарда ЛШ та відповідав ураженню менше ніж 50% товщі відповідного регіону. Другий патерн частіше відповідав перенесеному в анамнезі Q-інфаркту міокарда ЛШ із фіброзом товщі понад 50%.

Серед 12 учасників із постінфарктним кардіофіброзом, яким було проведено МРТ серця із внутрішньовенним контрастуванням, у 8 (66,7%) спостерігалось субендокардіальне ураження міокарда передньої стінки ЛШ, тоді як у 4 (33,3%) — трансмуральний кардіофіброз задньо-нижньої стінки.

Хворим на ІХС була проведена інвазивна коронарографія. У 311 (45,7%) з 680 учасників не було виявлено гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, в інших 369 (54,3%) пацієнтів виявлено стенозуючий атеросклероз вінцевих судин (мінімум одне ураження зі стенозом просвіту за діаметром $\geq 70\%$). Оцінено частоту та локалізацію стенозуючих уражень коронарних артерій у пацієнтів, які були спрямовані рішенням Серцевої команди на ЧКВ або АКШ. Дані представлено в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Частота та локалізація стенозуючих уражень коронарних артерій

Ступінь стенозу просвіту коронарних артерій	50-70%	70-90%	90-99%	100% (оклюзія)
LM	35 (9,5%)	28 (7,6%)	11 (3,0%)	-
LADp	38 (10,3%)	126 (34,1%)	40 (10,8%)	21 (5,7%)
LADm	25 (6,8%)	78 (21,1%)	33 (8,9%)	8 (2,2%)
LADd	-	-	-	-
DIA1	22 (6,0%)	18 (4,9%)	29 (7,9%)	5 (1,2%)
LCxp	12 (3,3%)	61 (16,5%)	26 (7,0%)	11 (3,0%)
LCxm	14 (3,8%)	60 (16,3%)	36 (9,8%)	19 (5,1%)
LCxd	26 (7,0%)	25 (6,8%)	16 (4,3%)	12 (3,3%)
OM1	34 (9,2%)	33 (8,9%)	22 (6,0%)	20 (5,4%)
OM2	45 (12,2%)	24 (6,5%)	34 (9,2%)	22 (6,0%)
RCAp	35 (9,5%)	12 (3,3%)	21(5,8%)	11 (3,0%)
RCAm	23 (6,2%)	23 (6,2%)	32 (8,7%)	17 (4,6%)
RCAAd	56 (15,2%)	11 (3,0%)	22 (6,0%)	10 (2,7%)
RPDA	23 (6,2%)	35 (9,5%)	31 (8,4%)	22 (6,0%)
RPLA	12 (3,3%)	17 (4,6%)	20 (5,4%)	23 (6,2%)
LPDA	2 (0,5%)	3 (0,7%)	5 (1,2%)	6 (1,4%)

Як видно з даних, наведених в табл. 2.7, всі пацієнти зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій мали різного ступеня ураження передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Повна оклюзія відзначалася лише у 29 (7,9%) із 369 пацієнтів та включала як осіб із гострою тромботичною оклюзією даної судини, яким провели ургентне черезшкірне коронарне втручання, так і пацієнтів із хронічною повною

оклюзією ПМШГ ЛКА, яким дану судину було шунтовано. З іншого боку, пацієнти з ураженням дистального відділу ПМШГ ЛКА були відсутні. Обидві особливості були створені штучно внаслідок дизайну дослідження:

- З одного боку, ураження проксимального та/або середнього відділів ПМШГ ЛКА було обов'язковим для даної групи пацієнтів для створення необхідності втручання на цій судині та подальшого дослідження його впливу на дистальне мікроциркуляторне русло;
- З іншого боку, ураження дистального відділу ПМШГ ЛКА унеможливило адекватну оцінку індексу резерву коронарного кровотоку, яка вимагала дистальної візуалізації судини.
- На основі оцінки кількісної характеристики уражень коронарних артерій у хворих на стенозуючий вінцевий атеросклероз нами проаналізовано частоту одно-, дво- та трисудинного залучення коронарних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Розподіл виявився наступним:
 - Односудинне ураження було виявлене у 125 (33,9%) випадках;
 - Двосудинне ураження відзначалося у 90 (24,4%) пацієнтів;
 - Трисудинне ураження діагностовано у 154 (41,7%) випадках.

Таким чином, більшість пацієнтів мала трисудинне ураження. Це можна пояснити тим, що пацієнти з односудинним залученням вінцевих артерій не скеровувалися на аортокоронарне шунтування, а частина пацієнтів із трисудинним стенозуючим атеросклерозом були направлені Серцевою командою на черезшкірне коронарне втручання. Як правило, останні випадки були пов'язані зі сприятливими характеристиками трисудинного ураження (локалізовані стенози до 90% звуження за діаметром, які анатомічно були придатними для імплантації коронарних стентів).

З 680 хворих на ішемічну хворобу серця 369 (54,3%) внаслідок виявлення стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій були

кваліфіковані Серцевою командою як ті, що потребують реваскуляризації. З них 188 (50,9%) були направлені на черезшкірне коронарне втручання, тоді як 181 (49,1%) — на аортокоронарне шунтування.

Кількість імплантованих коронарних стентів та локалізацію втручання наведено на рис. 2.2.

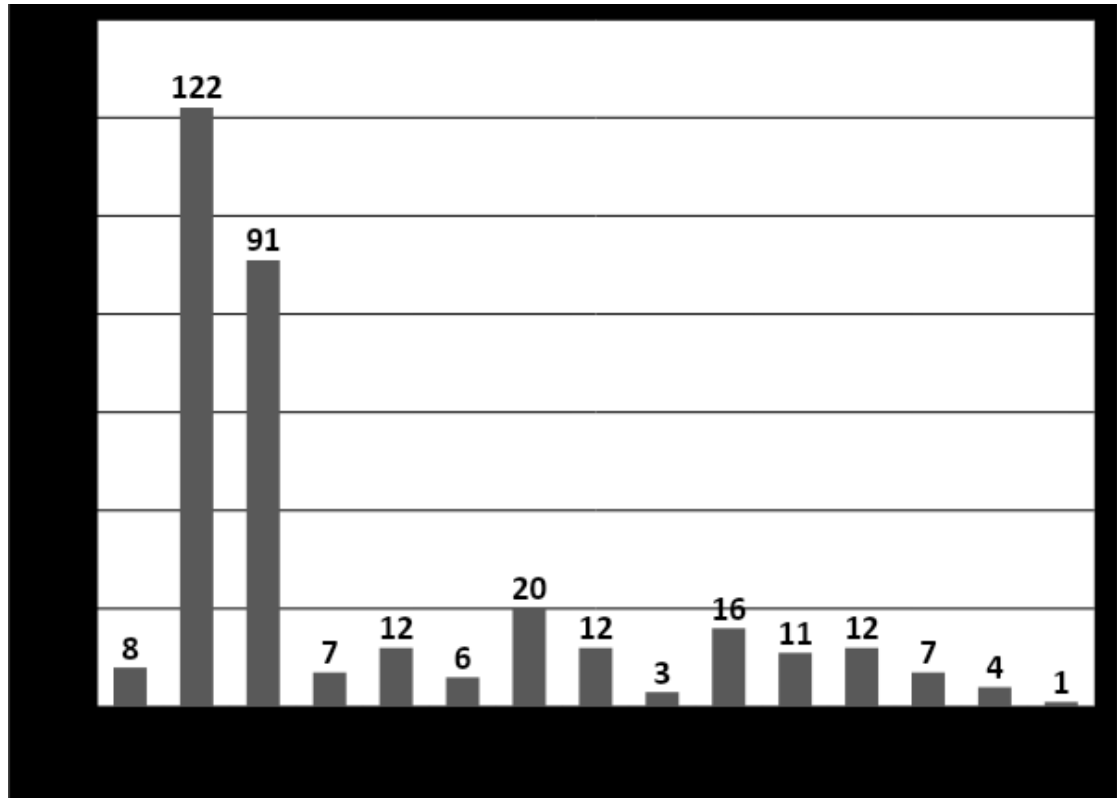


Рис. 2.2 Кількість імплантованих коронарних стентів та локалізація втручання при ЧКВ

Як видно з даних рис. 2.2, усім пацієнтам, які були направлені на черезшкірне коронарне втручання, було проведено стентування проксимального або середнього відділів передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Водночас стентування інших коронарних артерій проводилося рідше. Це пов'язано з відбором групи пацієнтів, оскільки ми вивчали вплив стентування на коронарне мікроциркуляторне русло саме ПМШГ ЛКА.

У 188 пацієнтів, які пройшли черезшкірне коронарне втручання з метою реваскуляризації вінцевого судин, всього було імплантовано 332

коронарні стенти. Це в середньому становить 1,76 стента на 1 пацієнта (мінімально — 1, максимальньо — 4).

У всіх випадках коронарного стентування були використані стенти з медикаментозним покриттям.

Коронарне шунтування проводилося з використанням штучного кровообігу. Кількість шунтів та локалізацію втручання наведено на рис. 2.3.

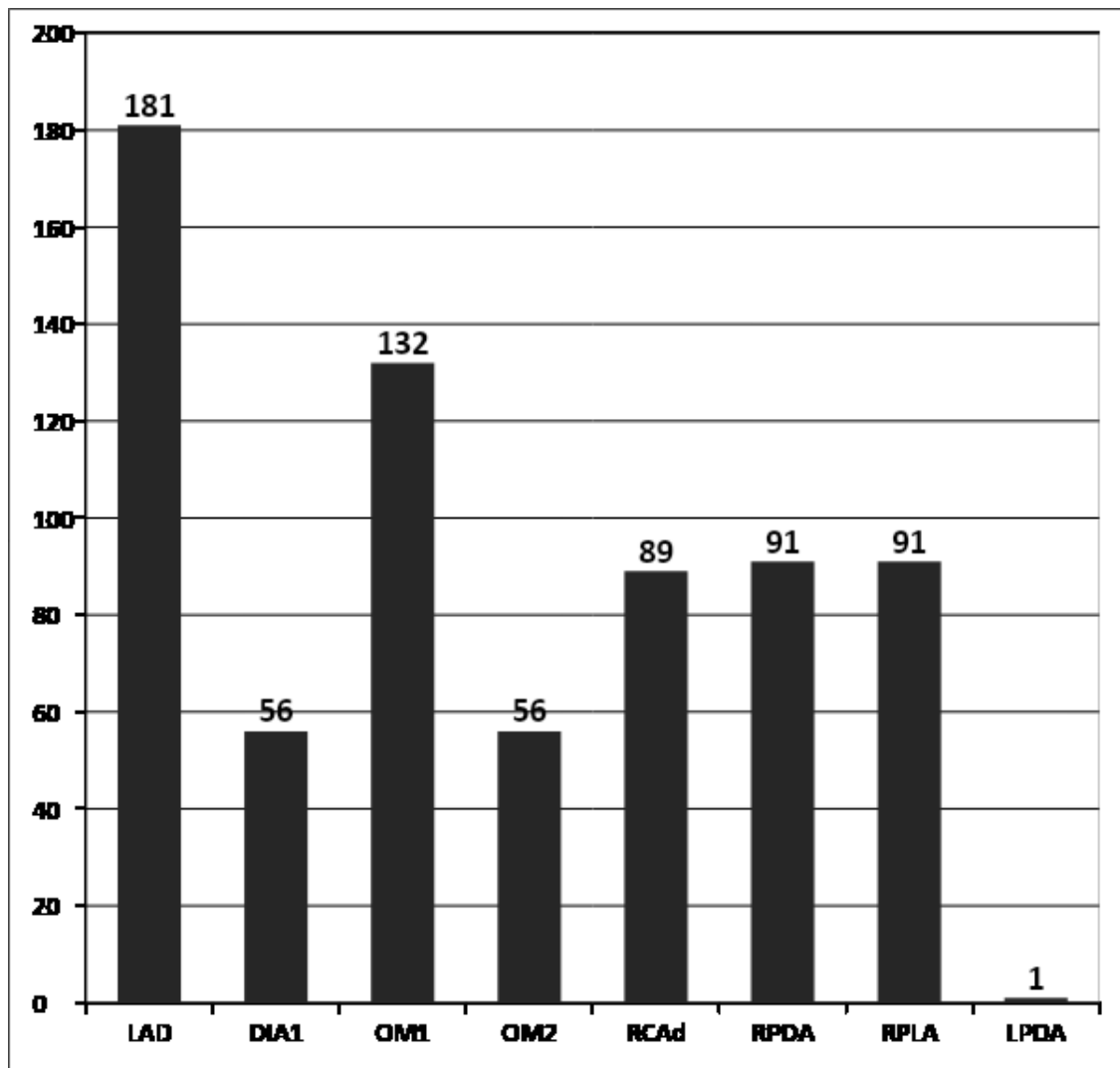


Рис. 2.3 Кількість хірургічно нашитих на різні локалізації графтів у пацієнтів, яким було проведено аортокоронарне шунтування

Як видно з даних рис. 2.3, абсолютно всім пацієнтам було хірургічно нашито шунти на передню міжшлуночкову гілку ЛКА. Усім, крім одного пацієнта, також було нашито анастомози на праву коронарну артерію. При цьому в 98 випадках, в яких ураження ПКА було проксимально та/або

медіально без ураження біфуркації та/або задньої міжшлуночкової артерії, анастомоз був нашитий в дистальну частину ПКА до біфуркації. У 91 пацієнта дистальні гілки ПКА були «незливними», що потребувало окремого шунтування RPDA та RPLA. В одному випадку була зашунтована задня міжшлуночкова артерія, що відходила від LCx (лівий домінуючий тип коронарного кровотоку).

Таким чином, шляхом аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування була проведена повна реваскуляризація міокарда у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарних артерій. В середньому під час операції було нашито 3,6 графта на уражені коронарні артерії на 1 пацієнта. Серед 696 графтів 307 (44,1%) були артеріальними, тоді як 389 (55,9%) — венозними. В усіх випадках передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії була зашунтована з використанням маммарної артерії зліва. Для інших артеріальних графтів були використані: ліва радіальна артерія та права маммарна артерія. Загалом повну артеріальну реваскуляризацію отримало 63 особи (34,8%) зі 181, яким було проведено АКШ.

Ускладнення черезшкірного коронарного втручання спостерігалися у 6 (3,1%) випадках. Одним із них була транзиторна ішемічна атака у пацієнта з гострим коронарним синдромом внаслідок гострої оклюзії передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії після реканалізації останньої. Пацієнт відчував оніміння правої щоки та верхньої кінцівки. МРТ головного мозку не виявило вогнищевої симптоматики, а клінічні прояви минули самостійно через 4 години від початку. Причиною цього ускладнення, на нашу думку, є емболія лівої середньої мозкової артерії тромботичними масами з ПМШГ ЛКА після балонної предилатації та ретракції балонного катетера, що, ймовірно, призвело до ретроградної дислокації тромбу з вінцевої артерії в аорту.

У 3 випадках відзначалася дистальна дисекція коронарної артерії після встановлення коронарного стента. Ускладнення було усунуто шляхом встановлення додаткового стента дистальніше від попереднього за

методикою overlap. Після закриття вхідного отвору дисекції кровотік та істинний просвіт судини був відновлений.

В одному випадку виникла фібриляція шлуночків внаслідок заклинювання провідниковим катетером конусної гілки правої коронарної артерії та введення в неї контрастної речовини під високим тиском. Порухення ритму було усунено шляхом електричної кардіоверсії через 40 секунд після початку та не мало подальших наслідків для пацієнта.

Також в 1 випадку виникла перфорація радіальної артерії справа при спробі завести інтродьюсер на тлі її спазму. Дана судина мала аномальну анатомію (відходження від плечової артерії на рівні голівки плечової кістки) та вкрай малий діаметр. Перфорацію було усунено накладанням тиснучої пов'язки на 12 годин. У зоні перфорації розвинулася помірного розміру гематома, яка самостійно розсмокталася через 11 днів після процедури.

До ускладнень хірургічної реваскуляризації належало гостре ураження нирок (підвищення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж втричі), яке було зареєстроване у 8 пацієнтів; одному з них проведено 2 сеанси гемодіалізу. Функція нирок спонтанно відновилася в усіх пацієнтів.

Післяопераційну кровотечу зареєстровано у 4 пацієнтів (2,2%) зі 181. У двох випадках виявлення підвищеної геморагічної ексудації по дренажах 300 та 430 мл/год призвело до необхідності повторної ревізії в операційній, на якій не було виявлено явного джерела кровотечі. У всіх випадках цей стан було усунено консервативними методами. Усі 4 пацієнти, в яких виникло ускладнення, отримували подвійну антитромбоцитарну терапію (аспірин із клопідогрелем) разом з антикоагулянтною терапією (ривароксабан в 3 випадках, та дабігатран — в 1), скасовану за 5 днів до запланованого хірургічного втручання.

В післяопераційному періоді найчастішими несприятливими подіями були порушення ритму серця: епізоди фібриляції передсердь — у 5 випадках, тріпотіння передсердь — в 1. У 5 випадках з 6 ритм було

відновлено медикаментозно (внутрішньовенна інфузія аміодарону), тоді як тріпотіння передсердь вимагало електричної кардіоверсії.

Таблиця 2.8

Частота клінічно значущих змін показників біохімічного аналізу крові у пацієнтів з ІХС

Зміни в біохімічному аналізі крові	Пацієнти з ішемічною хворобою серця (n=680)	
	N	%
Підвищення рівня глюкози крові натще понад 6 ммоль/л	378	55,6
Збільшення рівня сечовини сироватки понад 8,3 ммоль/л	45	6,6
Підвищення рівня креатиніну сироватки понад норму	102	15,0
Зменшення рівня ШКФ до 59-45 мл/хв/1,73 м ² (G3a)	102	15,0
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	81	11,9
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	52	7,6
Гіпербілірубінемія	25	3,6
Гіпокаліємія (K ⁺ <3,8 ммоль/л)	12	1,8
Підвищення рівня СРБ	15	2,2
Підвищення рівня загального холестерину понад 5,1 ммоль/л	365	53,7
Підвищення рівня тригліцеридів понад 1,7 ммоль/л	152	22,4
Підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності понад 3,2 ммоль/л	418	61,5
Зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності нижче за 1,0 ммоль/л	211	31,0

Дані, наведені в табл. 2.8, вказують на гіперглікемію натще більш ніж у 1/2 пацієнтів. Усі учасники із даним відхиленням були проконсультовані

ендокринологом. 137 (36,2%) з них мали цукровий діабет 2 типу, інші 296 — порушену глікемію натще.

Порушення функції нирок внаслідок хронічного їхнього захворювання було виявлено у 102 (15,0%) пацієнтів, з них 92 (90,2%) мали порушення глікемії натще або цукровий діабет 2 типу. З інших 10 випадків: 2 хворіли на хронічний пієлонефрит, у 8 осіб порушення ми пов'язуємо з неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

Підвищення рівня печінкових ферментів було виявлено у кожного десятого пацієнта. Після проведення ультразвукового дослідження печінки, еластографії та стеатометрії та консультації гастроентеролога у всіх випадках було виставлено діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки.

Гіпокаліємія у 12 пацієнтів була асоційована з використанням у них сечогінних препаратів. Підвищення рівня С-реактивного білка у 15 учасників було пов'язане з такими захворюваннями: у 8 з 15 випадків інфекція сечовивідних шляхів, в 4 з 15 випадків — гостре респіраторне захворювання, а у 2 пацієнтів — синусит. Підвищення рівня СРБ поєднувалося із лейкоцитозом, зсувом формули крові вліво та підвищенням швидкості осідання еритроцитів.

Дисліпідемія (патологічна зміна рівнів хоча б одного з показників ліпідограми) на момент первинного обстеження була виявлена у 61,5% пацієнтів. В інших випадках показники ліпідограми перебували в межах норми, проте пацієнти отримували статинотерапію, тоді як в анамнезі, перед призначенням ліпідознижуючої терапії, у всіх відзначалася дисліпідемія. У 5 осіб із дисліпідемією спостерігалось ізольоване підвищення рівня тригліцеридів більш ніж у два рази від верхньої межі норми за умови нормальних або незначно змінених інших показників.

Розподіл пацієнтів за рівнем глікованого гемоглобіну наведено на рис. 2.4.

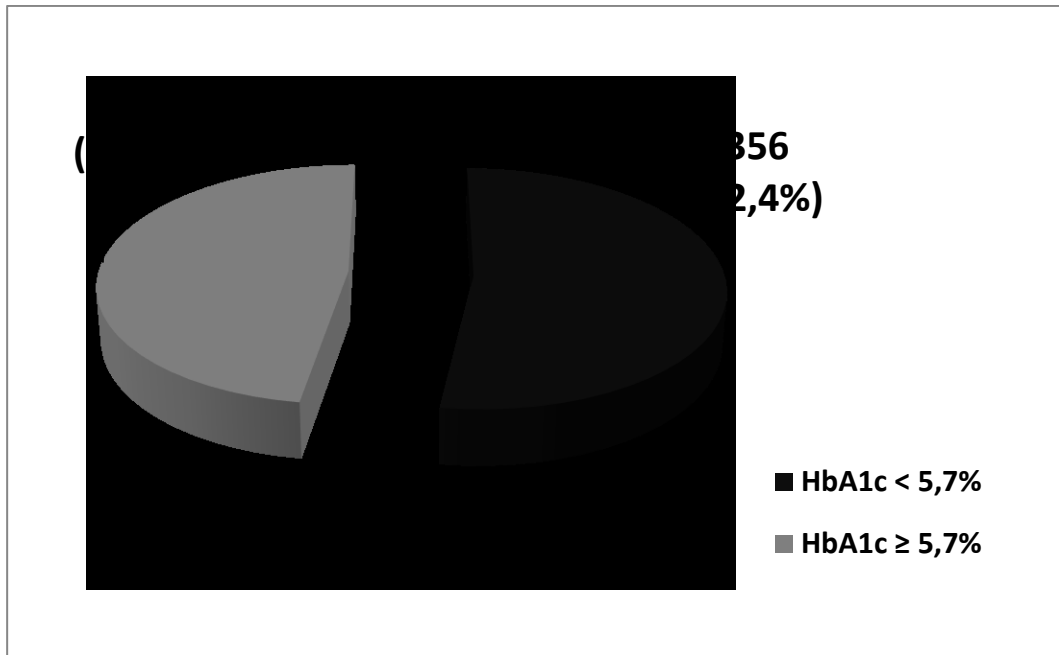


Рис. 2.4 Розподіл хворих на ІХС за рівнем глікованого гемоглобіну в сироватці крові

Примітка: HbA1c — рівень глікованого гемоглобіну в сироватці крові.

Дані рис. 2.4 чітко вказують на дисглікемію (переддіабет або цукровий діабет 2 типу) трохи більше ніж у половини учасників зі всіма формами ІХС.

Цікавим є той факт, що серед наведених 324 випадків підвищення рівня глікованого гемоглобіну в сироватці крові, кількість хворих на цукровий діабет 2 типу становила 137 (42,3%) осіб, тоді як інші 187 (57,7%) пацієнтів мали рівні глікованого гемоглобіну, що відповідають переддіабету. Таким чином, як фактори ризику ішемічної хвороби серця такі види дисглікемії як переддіабет та цукровий діабет 2 типу розподіляються у співвідношенні 2:1.

На рис. 2.5 наведено частоту інших значущих супутніх захворювань у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

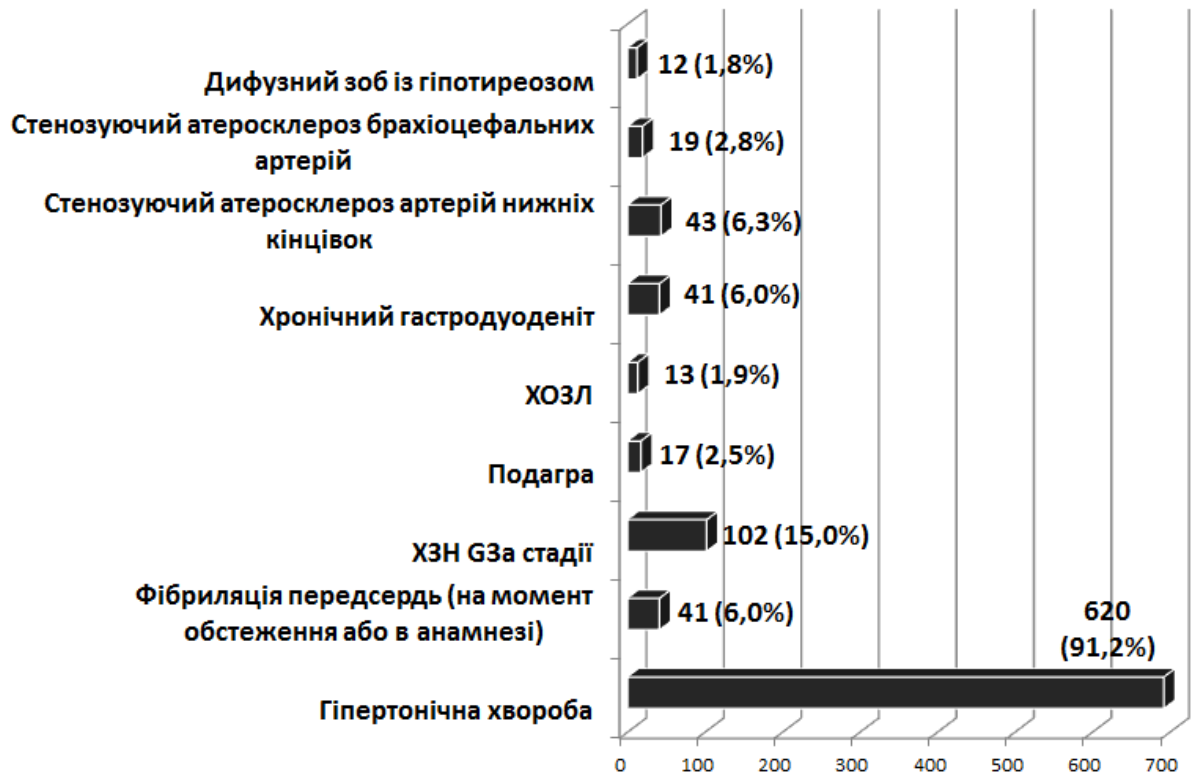


Рис. 2.5 Частота супутніх захворювань у пацієнтів з ІХС

Примітка: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ХЗН — хронічне захворювання нирок.

Так, у 12 пацієнтів спостерігався гіпотиреоз, який на момент включення у дослідження був медикаментозно компенсований шляхом відповідної замісної терапії L-тироксином.

Стенозуючий атеросклероз брахіоцефальних судин (стеноз сонних артерій понад 70% за методом ECST) був виявлений у 2,8% пацієнтів (усі з яких належали до пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій) та підлягав усуненню шляхом імплантації каротидного стента другим етапом після черезшкірного коронарного втручання.

У 6,3% пацієнтів було діагностовано стенозуючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (стеноз будь-якої з артеріальних судин нижніх кінцівок до діаметра понад 70%). З них 19 пацієнтам із локальними неоклюзуючими ураженнями було проведено пізніше черезшкірну транслюмінальну ангіопластику, що в 11 випадках закінчилася імплантацією стента. В інших 6 випадках через наявність хронічних повних оклюзій поверхневої

стегнової/підколінної артерій або внаслідок дифузного ураження було рекомендовано планове стегново-підколінне шунтування.

Хронічне захворювання нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації відзначалося у 15,0% випадків. Виявлення цієї патології викликало необхідність завчасної підготовки пацієнта до інвазивної коронарографії задля уникнення контраст-індукованого гострого пошкодження нирок: інфузія фізіологічного розчину в дозі 1 мл/кг/год протягом 24 годин, призначення статинотерапії в максимальній дозі напередодні процедури та в день обстеження, скасування метформіну (у разі його прийому пацієнтом) у день обстеження.

Хоча діагноз фібриляції передсердь був встановлений у 43 пацієнтів, на момент обстеження порушення ритму було виявлено лише у 15 (34,9%) з них. Ці пацієнти мали тривало персистуючу форму захворювання.

Нами також було проаналізовано терапію, яку пацієнти отримували на момент включення у дослідження. Слід зазначити, що ця терапія вказана станом на момент первинного звернення та не була призначена лікарями ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Подальше обстеження та втручання спричинили переоцінку показань до окремих медикаментів, а в більшості випадків терапія була скоригована залежно від остаточного діагнозу. Результати наведено в табл. 2.9.

Таблиця 2.9

Перелік препаратів, які отримували пацієнти з ІХС перед включенням у дослідження

Назва препарату	Пацієнти з ІХС (n=680)	
	n	%
Ацетилсаліцилова кислота	643	94,6
Клопідогрель	216	31,8
Тикагрелор	38	5,6
Ривароксабан	31	4,6
Дабігатран	8	1,2
Розувастатин	312	45,9
Аторвастатин	214	31,5
Фенофібрат	56	8,2
Езетиміб	44	6,5
Бісопролол	254	37,4
Небіволол	112	16,5
Метопролол	34	5,0
Периндоприл	509	74,9
Раміприл	101	14,9
Амлодипін	143	21,0
Лерканідипін	59	8,7
Індапамід	501	73,7
Торасемід	24	3,5
Еплеренон	57	8,4
Аміодарон	19	2,8
Фебуксостат	13	1,9
Метформін	127	18,7
Дапагліфлозин	49	7,2
Емпагліфлозин	24	3,5
Інсулін	8	1,2
Нітрогліцерин/молсидомін	171	25,1

Підходи до зміни терапії, які ми застосовували після первинної консультації:

- Після планового ЧКВ всі пацієнти отримували подвійну антиагрегантну терапію аспірин+клопідогрель на 12 місяців із переходом на монотерапію одним із вказаних препаратів разом із постійною статинотерапією довічно.
- Після коронарного шунтування всі пацієнти отримували аспірин та статинотерапію довічно.
- Всім пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією було призначено нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день.
- У всіх випадках цукрового діабету 2 типу при включенні у дослідження призначали дапагліфлозин або емпагліфлозин.
- Всі пацієнти із переддіабетом та порушенням функції нирок або серцевою недостатністю отримували емпагліфлозин незалежно від фракції викиду лівого шлуночка.

2.2 Методи дослідження

Клінічні та медико-психологічні методи дослідження

В нашій роботі ми використовували загальноклінічні, медико-психологічні, інструментальні, променеві, лабораторні та статистичні методи дослідження.

На основі клінічної оцінки проводилося визначення ступеня стенокардії напруги (Canadian Cardiovascular Society, CCS):

Клас I — рутинні фізичні навантаження (крокування по рівній поверхні, підйом сходами повільним темпом) не викликає болю в ділянці серця. Стенокардія виникає при підвищеному навантаженні (біг, швидкий підйом по сходах, спорт тощо).

Клас II — незначне обмеження рутинного фізичного навантаження. Стенокардія виникає при швидкій ходьбі по рівній поверхні або підйомі по сходах на високі поверхи, при підйомі під гору, при ходьбі по рівній

місцевості або підйомі сходами, після прийому їжі, в холодну, вітряну погоду, під впливом емоційного стресу або лише впродовж кількох годин після пробудження, стенокардія не виникає при проходженні менше ніж 200 м по рівній місцевості та при підйомі сходами більше, ніж на один поверх у звичайному темпі.

Клас III — значне обмеження рутинних фізичних навантажень. Стенокардія виникає після ходьби на 100–200 м по рівній місцевості, або при підйомі сходами на один поверх у звичайному темпі.

Клас IV — напади стенокардії виникають при невеликому фізичному навантаженні. Пацієнт не здатний повноцінно проводити самообслуговування. Напади виникають в тому числі й у нічний час в положенні лежачи та у спокої.

Для збільшення чутливості виявлення змін у пацієнтів зі стенокардією нами також використовувався **опитувальник Seattle Angina Questionnaire (SAQ)**. Опитувальник SAQ складається з 19 питань щодо стану пацієнта, які поділяються на 5 шкал, які оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС:

- шкала обмеження фізичних навантажень PL (Physical limitation);
- шкала стабільності нападів AS (Angina stability);
- шкала частоти нападів AF (Angina frequency);
- шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction);
- шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception).

Шкалі обмежень фізичних навантажень відповідають перші 9 питань опитувальника. Шкалі стабільності нападів відповідає одне 10 питання опитувальника. Шкалі частоти нападів відповідають 11 і 12 питання опитувальника. Шкалі задоволеності лікуванням відповідають 13-16 питання опитувальника. Нарешті, шкалі ставлення до хвороби відповідають 17-19 питання опитувальника. Опитувальник заповнюється самостійно пацієнтом, який позначає відповідні його стану відповіді навпроти кожного питання в таблиці.

Тест САН (Самопочуття. Активність. Настрій) призначений для самоконтролю і самооцінки самопочуття, активності й настрою. Шкала САН складається з індексів (3 2 1 0 1 2 3) і розташована між тридцятьма парами слів протилежного значення, що відображають рухливість, швидкість і темп перебігу функцій (активність), силу, здоров'я, стомлення (самопочуття), а також характеристики емоційного стану (настрій).

При обробці ці цифри перекодуються в такий спосіб. Негативні стани за шкалою САН приймаються за 1 бал, наступний за ним за 2 бали і так далі. Слід враховувати те, що полюси шкали постійно змінюються. Позитивні стани завжди отримують високі бали, а негативні низькі. За цими балами розраховується середнє арифметичне як загалом, так і окремо за активністю, самопочуттям і настроєм. Зразок перекодування наведено в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Зразок перекодування тесту САН

Перекодування	Повний надій	7	6	5	4	3	2	1	Розчарований
Тест САН	Повний надій	3	2	1	0	1	2	3	Розчарований

При оцінці функціонального стану важливі значення окремих показників та їхнє співвідношення. Наприклад, у відпочилої людини оцінки активності, настрою, самопочуття приблизно однакові. У міру наростання втоми співвідношення між ними змінюється через відносне зниження самопочуття й активності в порівнянні з настроєм.

Ключ:

Питання на самопочуття — 1,2,7,8,13,14,19,20,25,26.

Питання на активність — 3,4,9,10,15,16,21,22,27,28.

Питання на настрій — 5,6,11,12,17,18,23,24,29, 30.

Отримані результати по кожній категорії діляться на 10. Середній бал по кожній — 4. Оцінки досліджуваного вищі за 4 бали свідчать про

позитивний стан досліджуваного за даною шкалою, оцінки нижче — про негативний.

Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) була розроблена в 1983 році двома авторами (Zigmond A.S. і Snaith R.P.) з метою визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії та тривоги в умовах загальномедичної практики.

Шкала складається з 14 тверджень, які обслуговують дві підшкали: підшкала А – «тривога» (anxiety): непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13; підшкала D – «депресія» (depression): парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість).

Оцінка результатів:

0-7 балів → «норма» (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії);

8-10 балів → «субклінічно виражена тривога / депресія»;

11 балів і вище → «клінічно виражена тривога / депресія».

Наприклад: за шкалою тривоги вийшло 11 балів, за шкалою депресії — 3 бали, можна зробити висновок, що є клінічно виражена тривога, а рівень депресії перебуває в межах норми.

Опитувальник Тейлора призначений для вимірювання проявів тривожності, який був опублікований в 1953 р. Дана методика складається з 50 тверджень, на які обстежуваний повинен відповісти «так» чи «ні».

Необхідно було дати відповідь на всі твердження, які містить опитувальник. Якщо вони відповідали уявленню пацієнта про себе, він повинен був написати «Так», у протилежному разі – «Ні». Якщо пацієнту важко дати певну відповідь, він писав «Не знаю».

Обробка результатів. У твердженнях 1-37 підраховується кількість відповідей «Так», у твердженнях 38-50 — кількість відповідей «Ні».

Відповіді «Не знаю» підраховуються в усіх твердженнях і кількість їх ділиться на 2. Рівень тривожності визначається сумою цих трьох показників.

Інтерпретація:

До 15 балів — низький рівень;

16-20 балів — нижче середнього;

21-23 бали — середній;

24-27 балів — вище середнього;

28-50 балів — високий.

Використання загального опитувальника SF-36. Шкали групуються у два показники «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health - PH).

Складові частини шкали:

- Фізичне функціонування (Physical Functioning - PF);
- Рольове функціонування, яке обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning - RP);
- Інтенсивність болю (Bodily pain - BP);
- Загальний стан здоров'я (General Health - GH).

2. Психологічний компонент здоров'я.

Складові частини шкали:

- Психічне здоров'я (Mental Health - MH);
- Рольове функціонування, яке обумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE);
- Соціальне функціонування (Social Functioning - SF);
- Життєва активність (Vitality - VT).

Якість життя для кожної з восьми компонентів розглянутих шкал вимірюється у %, причому 0% трактується як найгірша якість життя, а 100% — як найкраща.

Обробка результатів проводилася за затвердженою схемою. Для SF-36 була встановлена наступна градація відмінностей:

- зміни 5-10 балів — слабкі;
- зміни 10-20 балів — помірні;
- зміни понад 20 балів — значно виразні.

Інструментальні методи дослідження

Електрокардіографія проводилася з використанням 12-канального електрокардіографа фірми Schiller. Електрокардіограма (ЕКГ) оцінювалася за наступними показниками: ритм, частота серцевих скорочень, електрична вісь серця, порушеннями провідності (PQ/PR, QRS, QT), зміни сегмента ST і зубця T. Інтерпретація результатів проводилася відповідно до «Рекомендацій по стандартизації та інтерпретації електрокардіограм» Американської асоціації серця.

Тест з дозованим фізичним навантаженням проводився за методикою тредміл та використовувався як додатковий метод оцінки наявності ішемії міокарда у пацієнтів перед коронарографією [188].

Тредміл-тест проводився на ергометрі TREDMILL ERGOMETER INTERTRACK 8100 фірми Schiller, застосовуючи протокол Брюса (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Протокол Брюса для проведення тредміл-тесту

Сходінка	Швидкість, км/год	Кут нахилу, %	Тривалість сходінки, хв	Навантаження у Вт
1	2,7	10	3	50
2	4,0	12	3	100
3	5,5	14	3	150
4	6,8	16	3	200

Після реєстрації ЕКГ у спокою і початку ходьби у звичному для пацієнта темпі безперервно продовжувалася реєстрація ЕКГ та АТ під час прогресивно зростаючого навантаження. Через кожні 3 хв змінювався кут

нахилу бігової доріжки та збільшувалася швидкість ходьби, тобто відбувалося дозоване збільшення фізичного навантаження (табл. 2.11). Проба починалася з мінімального навантаження — 1,8-2,0 MET (1 MET або метаболічний еквівалент дорівнюється 1,2 калорії/хв чи 3,5-4,0 мл спожитого кисню за хвилину на 1 кг маси тіла). Оцінювали толерантність до фізичного навантаження, наявність ЕКГ-ознак індукованої ішемії міокарда, появу порушень ритму і провідності, та реакцію АТ на фізичне навантаження. Інтерпретація результатів тесту відповідає «Рекомендаціям по стандартизації та інтерпретації електрокардіограм» Американської асоціації серця з оцінки тестів із фізичним навантаженням. Критеріями позитивності тесту на індуковану ішемію міокарда була поява в період зростаючого навантаження чи в період відновлення косонизхідної або горизонтальної депресії сегмента ST більш ніж 1 мм на 60-80 мс від точки j, мінімум у двох сусідніх відведеннях, або наявність косовисхідної депресії сегмента ST більш ніж 2 мм на 60-80 мс від точки j.

Ехокардіографія (Ехо-КГ). Трансторакальне ультразвукове дослідження серця проводилося за допомогою ультразвукового сканера Philips iE 33 або Vivid iq (виробник GE Healthcare, США) та трансторакального секторального датчика X5-1 (5 МГц). Протокол дослідження включав оцінку лінійних розмірів міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), діаметрів кілець мітрального та аортального клапанів, розміру синусів Вальсальви, ST-сполучення та висхідної аорти, розмірів порожнин обох шлуночків у кінці діастоли, розміру лівого передсердя у кінці систоли, вимір фракції викиду ЛШ за методом Сімпсона, оцінку кількісних показників кровотоку через атріовентрикулярні клапани, клапани аорти та легеневої артерії, вимір систолічного тиску в правому шлуночку (ПШ) шляхом оцінки транстрикуспідальної регургітації. Інтерпретація результатів проводилася відповідно до «Рекомендацій з ехокардіографічної оцінки порожнин серця» [192].

Особливу увагу зосереджували на оцінці сегментарної скоротливості лівого шлуночка, що дозволяло визначити наявність ішемії в окремих ділянках міокарда, відповідно до зображення, отриманого при КГ [147, 193]. Нормальним кінезом стінок вважалося потовщення сегмента в систолу порівняно із діастолою на 30-50%. Якщо відповідний показник складав менше ніж 30%, зона ЛШ вважалася гіпокінетичною. За відсутності потовщення констатували акінез сегмента. Систолічне випинання сегмента назовні вважалося дискінезом. Аневризмою називали ділянку міокарда, яка, як правило, залучала кілька сусідніх сегментів ЛШ та мала поєднання дискінезу та стоншення стінки серця (менше ніж 6 мм).

Strain imaging під час ехокардіографічного обстеження виконувалося на ультразвуковому діагностичному апараті Vivid iq (виробник GE Healthcare, США) з електрокардіографічною синхронізацією фазованим трансдьюсером з частотою 2-4 МГц за стандартним протоколом. Двовимірні зображення для глобальної поздовжньої деформації були отримані в трьох стандартних верхівкових позиціях (верхівкова чотирикамерна, верхівкова двокамерна і верхівкова трикамерна) для трьох серцевих циклів з частотою 50–90 кадрів/с для подальшого аналізу в 17-сегментній моделі лівого шлуночка.

Оцінювали глобальний та посегментний strain для діагностики сегментарної та загальної гіпокінезії. Глобальний поздовжній strain вважався середнім арифметичним посегментних показників ЛШ. Показники від 0 до -17 вважалися патологічними як для посегментарних, так і для глобальних даних.

Ехокардіографія з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Тест проводився під моніторингом артеріального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. В положенні лежачі на лівому боці проводилися вихідні заміри показників strain, оцінювали сегментарну скоротливість ЛШ та проводили виміри коронарного резерву кровотоку (описано нижче). Дипіридамол вводився внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвилини, надалі інфузію

зупиняли на 4 хвилини й повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини, після чого проводили повторні заміри вказаних вище величин. У випадку розвитку побічних ефектів від дипіридамолу в/в вводився амінофілін в дозі 120-240 мг [146, 150, 172].

Резерв коронарного кровотоку визначався доплерографічно під час ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу. Проводилася візуалізація передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двокамерної позиції та вимірювалися максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамолу [161].

Коронарний резерв кровотоку визначали як:

$$CFR = V_{max1} / V_{max0},$$

де V_{max1} — максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на тлі введення дипіридамолу, вихідна V_{max0} — максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу.

Інвазивна коронарографія (ІКГ). Коронарографія та процедури реваскуляризації (ЧКВ) виконувались із застосуванням ангиографічної апаратури Siemens AXIOM Artis DFS. Будь-яка катетеризація артерій серця — діагностична чи лікувальна — починалася з доступу до магістральної артерії верхньої (трансрадіальний) чи нижньої (трансфеморальний) кінцівок. При трансрадіальному доступі ангиографія коронарних артерій виконувалася з використанням катетерів Judkins left, Judkins right з величиною коліна 4 см і діаметром 6 F. У випадку доступу через праву радіальну артерію катетеризація вічок коронарних артерій виконувалася за допомогою катетера Optitorque Tiger 6 F. Після катетеризації вічка однієї з артерій вводилася контрастна речовина та виконувалась ангиографія у стандартних і додаткових ангиографічних проєкціях з обов'язковою зйомкою артерій в ортогональних проєкціях. До стандартного протоколу процедури входили наступні ангиографічні проєкції. Для лівої коронарної артерії (ЛКА) — передньо-задня (AP); права передня коса 30° (RAO 30°); права передня коса 60° з краніальним нахилом підсилювача зображення 30°

(RAO 60°, CRAN 30°); краніальна 30° (CRAN 30°); каудальна 30° (CAUD 30°); ліва передня коса 60° з каудальною ануляцією 30-45° (проекція “павук”); ліва бокова проекція (LAO 90°). Для правої коронарної артерії (ПКА) — ліва передня коса 30° (LAO 30°), краніальна 30° (CRAN 30°) і ліва бокова проекція (LAO 90°). Ліва вентрикулографія виконувалася у проекції RAO 30° [118, 128, 160, 161].

Комплексний аналіз коронарограм. Для класифікації локалізації уражень коронарних артерій використовували їх сегментарну класифікацію згідно з Bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). При цьому передня міжшлуночкова та огинаюча гілки розділялися на проксимальну, середню і дистальну частини (LADp, LADm, LADd, LCxp, LCxm, LCxd, відповідно). ПКА також розділялася на проксимальний, середній та дистальний відділи (RCAp, RCAm, RCAd). До гілок ЛКА належали: септальні та діагональні гілки LAD, гілки тупого краю (OM), задньо-бокові гілки (PLA), за наявності — проміжна гілка (RI), задня міжшлуночкова гілка (при лівому типі коронарного кровотоку) (LPDA). До гілок ПКА належали: гілка синусового вузла, конусна гілка, правошлуночкові гілки, гілки гострого краю (AM), задня міжшлуночкова гілка (при правому або змішаному типах коронарного кровотоку) (RPDA). Тип коронарного кровотоку класифікувався як правий при відходженні PDA і, як мінімум, однієї PLA від дистального відділу ПКА, як лівий — при відходженні PDA від дистального відділу LCx, як змішаний — при відходженні PDA від дистального відділу ПКА, а всіх PLA — від дистального відділу LCx [34]. Тяжкість ураження коронарних артерій оцінювалася відповідно до ступеня звуження внутрішнього просвіту відносно прилеглих неуражених відділів судини, вираженій у відсотковому співвідношенні 2.1.2. Виділяли незначущі ураження (<50%), помірні (50-70%), виражені (70-90%), тяжкі (>90%), тотальна оклюзія (100%). Біфуркаційні ураження також класифікувалися за класифікацією Medina.

Тест із гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії для провокування спазму коронарних артерій. Суть методу: при інтенсивному диханні вимивається вуглекислий газ (CO_2), що призводить до респіраторного алкалозу (підвищення рН крові). Зміна кислотності стимулює надходження кальцію в клітини вільцевих судин, що у схильних осіб спричиняє спазм коронарних артерій. Методика проби: під час коронарографії після візуалізації вихідного стану вільцевих судин пацієнт глибоко та часто дихає (20-30 разів на хвилину) протягом 3-6 хвилин. Безперервно проводиться запис ЕКГ у 12 відведеннях та контроль артеріального тиску. Позитивна проба: виникнення типового болю за грудиною та характерних змін на ЕКГ — підйому (елевації) або депресії сегмента ST, а при ангіографії виникають ознаки звуження коронарної артерії в місці, де воно було відсутнє на вигідній візуалізації (спазм). У разі вазоспазму інтервенційний кардіолог може негайно інтракоронарно ввести нітрати для його усунення. Якщо спазму не було зареєстровано клінічно та ангіографічно, після припинення дихання, лікар спостерігає за станом ще 5-10 хвилин, оскільки спазм може виникати у фазі відновлення.

Черезшкірне коронарне втручання. Основа техніки інтервенційної реваскуляризації міокарда як при хронічній, так і при гострій формах ішемічної коронарної хвороби, складається з механічного руйнування атеросклеротичної бляшки, яка розташована в коронарній артерії, із застосуванням катетеризації коронарних артерій з дистальних доступів (феморального або радіального) під рентген-контролем за допомогою ангіографічної рентгенівської апаратури. Механічну ангіопластику на цей час в переважній більшості випадків доповнюють коронарним стентуванням: імплантацією металічного каркаса (із можливістю виділення лікарських речовин в судинну стінку або без такого) до сегмента коронарної артерії, в якому проведено руйнування бляшки. ЧКВ складається з наступних етапів: 1 — пункція периферичної артерії; 2 — послідовна катетеризація коронарних артерій і коронарографія; 3 — комплексний

аналіз коронарограм і 4 — лікувальний етап. В нашій роботі показанням до ЧКВ була наявність стенозу за діаметром більше ніж 50%. При цьому, за наявності трисудинного ураження коронарних артерій, їх дифузних атеросклеротичних змін, перевагу віддавали реваскуляризації шляхом КШ. Для катетеризації вічка ЛКА при ЧКВ застосовували трансфеморальний доступ, провідникові катетери Launcher (Medtronic), Judkinsleft чи EBU (Terumo) із зовнішнім діаметром 6 F. Для катетеризації вічка ПКА застосовували провідниковий катетер Judkins right (Terumo). За необхідності проводили переддилатацію місця стенозу балонним катетером із роздуттям до діаметра у співвідношенні до діаметра нативної судини 1:1. Для стентування місця ураження системою вибору були коронарні стент-системи Medtronic Resolute Integrity, Terumo Ultimaster, Biomatrix Alpha. Постдилатація балонним катетером проводилася на розсуд оператора при ознаках неповної апозиції стента. Імплантація стентів із лікарським покриттям виконувалася за ангіографічними показаннями: при стенозі понад 50% при об'єктивних ознаках ішемії міокарда в ділянці даної судини [118, 128].

Коронарне шунтування

Операція КШ складалася з наступних етапів: 1) доступ до серця, який здійснювався зазвичай шляхом серединної стернотомії, а потім виконувався розріз перикарда; 2) підготовка лівої маммарної артерії (за необхідності реваскуляризації LAD), великі підшкірні вени з обох гомілок (за необхідності реваскуляризації LCx та/або ПКА); 3) підключали штучний кровообіг шляхом канюляції аорти та вушка правого передсердя; 4) перетискалася аорта з холодовою гіперкаліємічною кров'яною кардіopleгією; 5) аутовенами проводили шунтування за необхідності RCA_d, PDA, PLA, OM, RI; маммарною артерією шунтували LAD_m; 6) проводили профілактику повітряної емболії та знімали затиск з аорти; 7) нашивалися проксимальні аорто-венозні анастомози; 8) відключали штучний кровообіг, проводили гемостаз; 9) проводили деканюляцію; 10) до обох плевральних

порожнин підводили дренажі, стернотомічний розріз ушивали сталевими швами.

Медикаментозне лікування

Коронарна мікрovasкулярна дисфункція була підставою для призначення в комплексній терапії бета-блокаторів (бісопролол 2,5-10 мг), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін 2,5-10 мг), доза титрувалася згідно з переносимістю до максимальної. Нікорандил призначався у дозі 10 мг двічі на добу. Підвищена загальна тривожність була підставою для призначення прегабаліну в дозі 150 мг/добу протягом 1 місяця [208].

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету прикладних програм Excel, Statistica.

Починали аналіз із визначення типу розподілу в групах: нормальний або ненормальний. Для цього використовували графічні та аналітичні методи. Серед графічних було обрано побудова графіку QQ-plot (графік квантилей вибірки), якщо всі отримані показники вкладалися в межі 5-95 перцентилів для нормального розподілу, то графічно вибірка вважалася з нормальним розподілом. Аналітичні методи, які включали тести Шапіро-Вілка, Колмогорова-Смірнова та Андерсона-Дарлінга, при результатах двох або більше з них $p > 0,05$, вказували на неможливість відкинути гіпотезу нормальності, а отже, про нормальний розподіл. Якщо графічні та ≥ 2 аналітичних тестів вказували на нормальний розподіл, останній у вибірці вважався нормальним.

При нормальному розподілі вибірки та необхідності порівняння чисельних показників використовували параметричний критерій t-test (критерій Стюдента). При порівнянні двох груп між собою — двовибірковий, при порівнянні показників в одній групі через певний проміжок часу — одновибірковий. При виході показника t за межі 5-95% довірчих інтервалів із достовірністю $p < 0,05$, різниця середніх значень у групах вважалася достовірною.

При ненормальному розподілі вибірки, або за необхідності порівняння якісних показників (чисельного складу характеристик у групах) використовували критерій χ^2 . Бували таблиці якісного складу груп 2x2 та вираховували критерій χ^2 , при його знаходженні у діапазоні вірогідності $p < 0,05$ різниця була достовірною.

Для визначення ступеня впливу змін одного показника на інший, використовували визначення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (при нормальному розподілі вибірок у двох групах) або логістичну регресію при ненормальному розподілі хоча б в одній з груп.

Висновки до Розділу 2

1. Серед усіх пацієнтів з ішемічною хворобою серця у 311 (45,7%) з 680 було виявлено стенозуючий атеросклероз вінцевих судин (звуження внутрішнього просвіту як мінімум в одній коронарній артерії 50% і більше).

2. Серед усіх пацієнтів з ішемічною хворобою серця (з та без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій) в 324 (47,6%) випадках з 680 було виявлено порушення вуглеводного обміну (рівень глікованого гемоглобіну 5,7% і вище).

3. Для визначення індексу резерву коронарного кровотоку було обрано метод ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу через технічну простоту та відтворюваність в Україні.

Матеріали розділу представлені в наступних публікаціях:

1. Марушко АВ, Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Кузьменко СО, Руденко НМ. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020;1(38):13-18. doi:10.30702/ujcv/20.3803/017013-018.

2. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Mankovsky B, Marushko Y. The effect of increased adherence to glycemic control on coronary heart disease

and quality of life in patients with concomitant impaired glucose metabolism. *Georgian Medical News*. 2021;(318):86-93.

3. Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Використання постійного моніторингу глюкози у пацієнта з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2022;30(1):83-88. doi:10.30702/ujcvvs/22.30(01)/MD011-8388.

4. Джунь ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Вплив дапагліфлозину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та варіабельність глікемії у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Український журнал серцево-судинної хірургії*.

5. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Marushko Y, Saenko Y, Mankovsky B. Glycemic Variability and its Echoes: Unveiling the Link to Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2023;108519. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108519.

6. Марушко ЄЮ, Руденко НМ, Джунь ЯЮ. Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1(56):72. doi:10.30978/TB2024-1-72.

7. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Левадська АА. Застосування інклісірану в пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику з дисліпідемією, резистентною до комбінації статинів з езетимібом. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2024;32(2):33-37. doi:10.30702/ujcvvs/24.32(02)/MM040-3337.

РОЗДІЛ 3

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩИХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (ІНОСА)

3.1 Патогенез ішемії міокарда у пацієнтів з нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій

Для вивчення етіопатогенезу ішемії міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущих атеросклеротичних уражень коронарних артерій нами було обстежено 311 пацієнтів, госпіталізованих до ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» у період з 01 січня 2016 року по 31 грудня 2021 року. Пацієнти перебувають під спостереженням і на цей час. Критеріями включення у дослідження були:

- клінічні ознаки ішемічної хвороби серця: типовий ангінозний біль або атипичний еквівалент стенокардії (задишка при фізичному навантаженні);

- позитивний або сумнівний результат тесту із фізичним навантаженням (депресія сегмента ST, інші неспецифічні зміни T-ST, шлуночкові порушення ритму під час навантаження або в періоді відновлення) або ознаки ішемії міокарда при добовому моніторингу ЕКГ (депресія/елевація сегмента ST у поєднанні з ішемічними скаргами на момент наведених змін);

- відсутність гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій при проведенні інвазивної коронарографії (стенози просвіту за діаметром <50%);

- задовільна візуалізація дистальних відділів передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії на ехокардіографії.

Необхідно зазначити, що останній критерій корелював із показниками маси тіла пацієнтів, які були включені у дослідження. Відомо, що якість візуалізації передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії на ехокардіографії обернено пропорційна ступеню ожиріння хворих. Таким

чином, для достовірності дослідження нам довелося виключити певну частину пацієнтів із патологічним ожирінням при формуванні клінічної групи. Середня величина показника маси тіла у чоловіків в даній групі склала $91,4 \pm 5,2$ кг (71-124 кг), тоді як у жінок — $82,3 \pm 4,3$ кг (62-104 кг). Менші середні показники маси тіла у жінок, включених у дослідження, можна пояснити меншим зростом та, відповідно, розподіленням підшкірної жирової клітковини, яка б утруднювала візуалізацію ПМШГ ЛКА, при меншій вазі тіла і при меншому зрості.

Властивості ішемії міокарда у пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій оцінювали за результатами тесту на гіпервентиляцію під час інвазивної коронарографії (виявлення клініко-інструментальних ознак ішемії міокарда — стенокардії на тлі ішемічних змін на електрокардіограмі; на тлі ангіографічно зафіксованого спазму коронарних артерій) та даних ехокардіографії із strain imaging при внутрішньовенному введенні дипіридамолу.

Результати тесту з гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії показали, що у 21 (6,8%) з 311 пацієнтів було індуковано коронарний спазм. З них чоловіків було 8 (38,1%), жінок — 13 (61,9%). У таких пацієнтів було візуалізовано транзиторне звуження просвіту однієї з коронарних артерій більш ніж на 50% (при її початковій інтактності або нестенозуючому вихідному ураженню даного сегмента судини), що усувалося після інтракоронарного введення нітрогліцерину. Найбільш частими клінічними проявами при даному феномені були дискомфорт/біль в ділянці «за грудиною» у 17 (81,0%) пацієнтів, тоді як у 4 осіб спазм коронарних судин не супроводжувався клінічними проявами. Транзиторне звуження просвіту понад 50% за діаметром зафіксовано в басейні правої коронарної артерії у 17 (81,0%) з 21 пацієнта, тоді як спазм передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії спостерігався у 4 учасників дослідження. Випадків спазму згинаючої гілки лівої коронарної артерії не було індуковано в жодному випадку. Під час проведення інвазивної коронарографії

проводилося моніторування електрокардіограми. Депресія сегмента ST та зміна зубців T відповідних регіонів (відведення II, III, aVF — для правої коронарної артерії, V2-V6 — для LAD) відзначалися у 13 (61,9%) пацієнтів, тоді як елевація сегмента ST понад 1 мм від ізолінії — у 8 (38,1%). Ступінь звуження просвіту вінцевої судини мав тенденцію до взаємозалежності від змін на ЕКГ. Так, при транзиторному звуженні просвіту судини до 70-90% (13 пацієнтів) спостерігалися лише депресія сегмента ST/інверсія зубця T у відведеннях, що відповідали причинній судині. Натомість при звуженні до 90-99% у 7 випадках, а також при транзиторній оклюзії просвіту в 1 пацієнта, реєструвалася елевація сегмента ST понад 1 мм від ізолінії у відповідному регіоні. При виявленні спазму артерій проводилося внутрішньокоронарне введення нітрогліцерину. Воно було ефективне у всіх випадках та впродовж перших 3-5 хвилин відбувалося повне відновлення вихідного просвіту артерії. Єдиним виключенням став випадок повної оклюзії судини, який вимагав повторного введення нітрогліцерину в просвіт вінцевої артерії (LAD) паралельно із системним внутрішньовенним введенням блокатора кальцієвого каналу (верапаміл 20 мг). Зняття спазму тривало впродовж 15 хвилин, із розширенням просвіту до рівня стенозу 79-90% через 5 хвилин та повним розширенням протягом 15 хвилин. Контроль маркерів ураження міокарда (МВ фракція креатинкінази та тропонін T) відразу та через 6-8 годин показав, що в усіх випадках спазм коронарних судин, індукований під час тесту з гіпервентиляцією на інвазивній коронарографії, не призвів до некрозу кардіоміоцитів.

Таким чином, отримані дані показують, що лише у 6,7% пацієнтів з ішемічною хворобою серця та нестенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій, ішемія міокарда проявляється у вигляді вазоспастичної стенокардії. Серед пацієнтів з коронарним ангіоспазмом переважають жінки у співвідношенні жінки/чоловіки приблизно 2:1. Клінічне описання перебігу ІХС у даних пацієнтів наведено в наступному підрозділі.

Усім пацієнтам із клініко-інструментальними ознаками стенокардії напруги було проведено ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням індексу коронарного резерву кровотоку (CFRi). Результати проби представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів з ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій відповідно до значень CFRi

CFRi	Пацієнти з ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій (n=311)	
	n	%
≥ 2	68	21,7
< 2	243	77,6

Як видно з даних таблиці 3.1, коронарна мікроvasкулярна дисфункція спостерігалася більш ніж у 3/4 хворих з ішемічною хворобою серця без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Слід зазначити, що у 2 (9,5%) з 21 пацієнта з вазоспастичною стенокардією відзначалося її поєднання з коронарною мікроvasкулярною дисфункцією (CFRi<2). Обидва випадки належать до рідкісного поєднання вазоспастичної та мікроvasкулярної стенокардії.

Середні показники CFRi в групах пацієнтів із різним патогенезом ішемічної хвороби серця без стенозуючого атеросклеротичного ураження вінцевих артерій представлено на рис. 3.1.

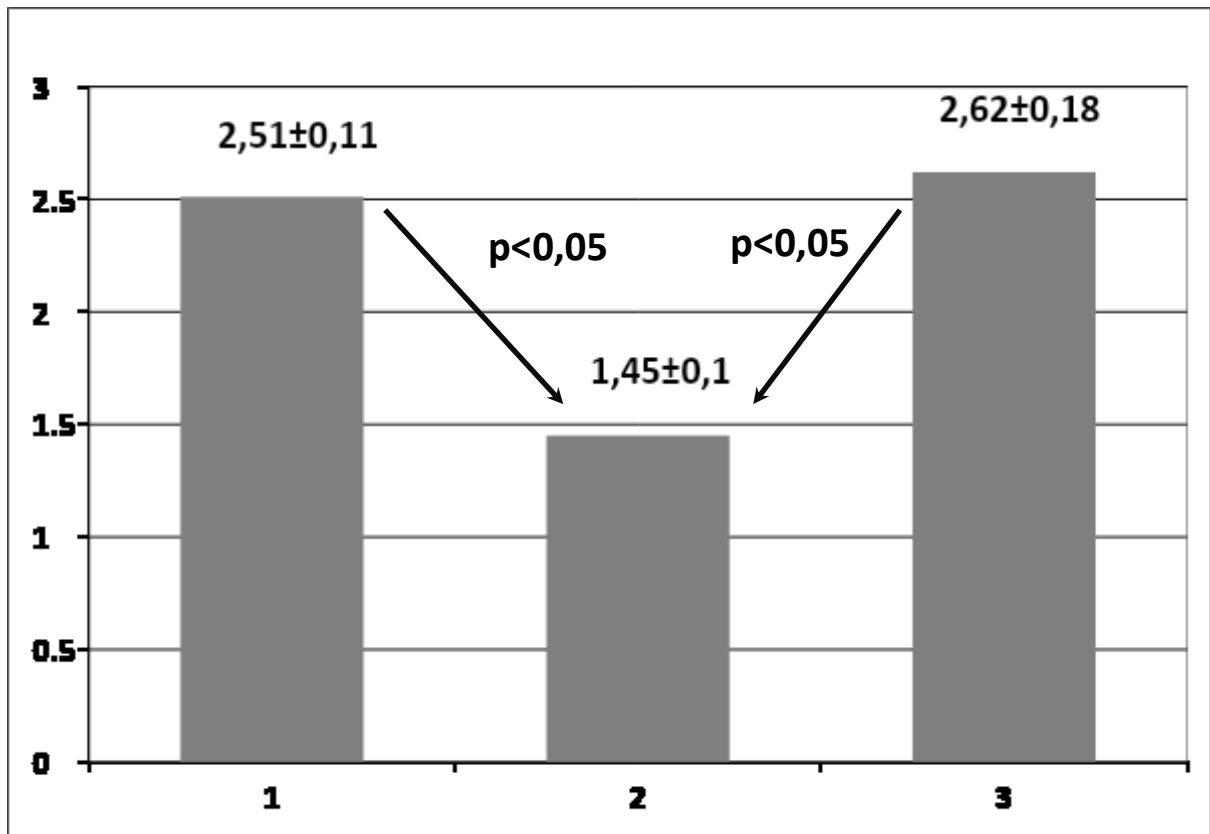


Рис. 3.1 Середні показники CFRi в групах пацієнтів із різним патогенезом ІХС без стенозуючого атеросклеротичного ураження вінцевих артерій

Примітка: 1 — пацієнти з вазоспастичною стенокардією (n=19);
 2 — пацієнти з коронарною мікровазулярною дисфункцією (n=243);
 3 — пацієнти без вазоспастичної та мікровазулярної стенокардії (n=49); Пацієнти зі змішаним патогенезом стенокардії (вазоспастична та мікровазулярна) представлені у складі групи «коронарна мікровазулярна дисфункція».

Як видно з даних рис. 3.1, пацієнти з коронарною мікровазулярною дисфункцією чітко виділялися в окремий патогенетичний патерн, оскільки мали достовірно нижчий середній показник індексу резерву коронарного кровотоку порівняно з учасниками дослідження, що мали вазоспастичну стенокардію, а також у порівнянні з пацієнтами без вазоспастичної та мікровазулярної стенокардії.

Серед 311 пацієнтів з клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у 49 (15,7%) з них, у яких не було індуковано коронарного

спазму під час проби з гіпервентиляцією та не виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамола, для аналізу можливих причин патогенезу ішемії міокарда ми провели порівняння ехокардіографічних показників діастолічної функції ЛШ та товщини його стінок.

Середній показник товщини міжшлуночкової перегородки серед 49 пацієнтів без макро- та мікрovasкулярної коронарної патології склав $14,1 \pm 0,5$ мм (12-18 мм) порівняно із $11,1 \pm 0,4$ мм (8-14 мм) у пацієнтів з доведеною коронарною мікрovasкулярною дисфункцією ($p < 0,05$), та $11,8 \pm 0,4$ мм (10-14 мм) у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією. Важливо зазначити, що середні показники артеріального тиску у спокої були подібними між групами ($138,5/89,4 \pm 3,2/1,9$; $141,1/91,2 \pm 4,1/1,7$ та $139,2/88,7 \pm 2,9/2,0$ мм рт. ст. відповідно; $p > 0,05$). Крім того, у 9 (18,4%) з 49 пацієнтів без вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії внаслідок значного потовщення МШП (16-18 мм) було виявлено обструкцію вихідного тракту ЛШ (градієнт складав 16-31 мм рт. ст., після навантаження — 17-54 мм рт. ст.). Проведення МРТ серця у цих 9 пацієнтів виявило у них ознаки гіпертрофічної кардіоміопатії. Усім пацієнтам був призначений метопролол за схемою титрування 50-100-150-200 мг/добу. У 6 осіб після призначення метопрололу в дозі від 100 до 200 мг/добу градієнт тиску при навантаженні не перевищував 30 мм рт. ст. В катамнезі: 3 пацієнтам із градієнтом тиску на вихідному тракті ЛШ у спокої або при навантаженні понад 50 мм рт. ст., незважаючи на максимально переносимі дози метопрололу, було проведено алкогольну абляцію першої септальної гілки лівої коронарної артерії з метою лікування обструкції вихідного тракту ЛШ.

- Всі пацієнти, у яких не було макро- та мікрovasкулярної коронарної патології, та які мали стенокардію, також мали діастолічну дисфункцію ЛШ за даними ехокардіографії: ≥ 2 ст. за співвідношенням піків Е та А трансмітрального кровотоку та пробою Вальсальви.

- У всіх пацієнтів зі стенокардією та відсутністю макро- та мікрovasкулярної коронарної патології було виявлено ≥ 3 з 5 ехокардіографічних показників підвищеного кінцево-діастолічного тиску в ЛШ: септальний показник $e' < 7$ см/с (в середньому — $5,6 \pm 0,2$ см/с), латеральний показник $e' < 10$ см/с (в середньому — $7,1 \pm 0,5$ см/с), середній показник $E/e' > 14$ (в середньому — $16,1 \pm 0,4$), індекс об'єму ЛП > 34 мл/м² (в середньому — $39,1 \pm 0,2$ мл/м²), пікова швидкість регургітації на ТК $> 2,8$ м/с (в середньому — $3,1 \pm 0,4$ м/с).
- Середні показники кінцево-діастолічного тиску в ЛШ у пацієнтів без макро- та мікрovasкулярної коронарної патології (n=49) були підвищеними та склали $19,3 \pm 0,9$ мм рт. ст., тоді як у решти 311 пацієнтів (n=262) — $12,7 \pm 0,6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Пацієнтам (n=49) з клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, було проведено додатково ехокардіографію після стрес-тесту: після досягнення субмаксимальної ЧСС (85% від максимальної) або при виникненні скарг на задишку/дискомфорт в ділянці серця під час велоергометрії був виміряний тиск в правому шлуночку та порівняний із початковими значеннями. Середні показники тиску в ПШ за даними ехокардіографії до проведення фізичного навантаження у даній групі учасників склали $37,4 \pm 2,1$ мм рт. ст., тоді як після навантаження — $47,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) [65].

Зважаючи на представлені дані, ми вважаємо, що важливим патогенезом розвитку задишки/дискомфарту в ділянці серця при фізичному навантаженні в групі пацієнтів із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за

даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, є поєднання серцевої дисфункції (із підвищенням тиску в малому колі кровообігу через підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ) внаслідок порушення діастолічної функції та відзначалася відносна коронарна недостатність. Остання, на нашу думку, також була асоційована з підвищенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ.

Оскільки коронарний кровотік переважно відбувається в діастолу, то об'ємна швидкість коронарного кровотоку прямо пропорційна різниці тисків у аорті та в лівому шлуночку у фазу діастолі. При підвищенні кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (особливо при фізичному навантаженні) представлена різниця зменшується та швидкість кровотоку падає. У такому випадку навіть при інтактних епікардіальних відділах коронарних артерій та при нормальному вазодилататорному резерві коронарного мікроциркуляторного русла адекватна потребі об'ємна швидкість кровотоку фізично не може забезпечуватися, що і зумовлює ішемію міокарда за типом «невідповідності потреб до можливостей забезпечення».

Таким чином, майже у кожного 6-го пацієнта з проявами стенокардії або її еквівалента не виявляється коронарної мікрovasкулярної або вазоспастичної стенокардії. Ми вважаємо, що прояви ішемічної хвороби серця зумовлені невідповідністю між потребами міокарда в оксигенації при фізичному навантаженні та можливостями кровопостачання навіть при гемодинамічно незначущих ураженнях коронарних артерій. При цьому, значна гіпертрофія ЛШ, виявлена у вказаній групі пацієнтів, є чинником, який підвищує потребу міокарда в оксигенації. Водночас діастолічна дисфункція ЛШ серця підвищує кінцево-діастолічний тиск в ньому. Оскільки кровопостачання серця відбувається переважно в діастолу, то швидкість кровоплину по коронарних артеріях прямо пропорційна різниці

між діастолічним тиском в аорті та кінцево-діастолічним тиском в ЛШ. Оскільки перший показник, як правило, стабільний, то другий виявився достовірно підвищеним у пацієнтів зі стенокардією без макро- та мікрovasкулярної коронарної патології, а різниця між ними, відповідно, була зниженою, що ставало причиною для зменшення інтенсивності кровопостачання серця. Саме наведене збільшення потреби в кровопостачанні та одночасне зменшення його інтенсивності могло зумовлювати, на нашу думку, стенокардію у цих 49 пацієнтів.

Цікавою особливістю пацієнтів з ішемічною хворобою серця та відсутністю мікрovasкулярної/вазоспастичної стенокардії були нормальні показники індексу резерву коронарного кровотоку. Незважаючи на ішемію міокарда, вазодилататорний резерв вінцевого мікроциркуляторного русла залишався достатнім, проте перевищення потреби серцевого м'яза в кисні над можливістю пропускної здатності нормально дилатованого (адекватно для фізичного навантаження або під час провокації із дипіридамолом) призводило до стенокардії. При цьому, на нашу думку, додатковим фактором, що викликав стенокардію, було нерівномірне стиснення мікроциркуляторного русла самим гіпертрофованим у цих пацієнтів міокардом з переважанням компресії в ендокардіальних ділянках та, відповідно, нерівнозначним перерозподіленням кровотоку. Так, менш резистентною стає епікардіальна частина мікроциркуляторного русла коронарного кровотоку у порівнянні з ендокардіальним шаром, резистентність якого зростає, оскільки цей шар напряму межує з кров'ю в порожнині лівого шлуночка, а отже максимально тисне на нього при скороченні, але отримуючи протидію, зазнає найбільшого стискання своїх тканин, зокрема й судинної сітки. В напрямку епікардіальної частини міокарда стискання внаслідок протидії проградієнтно падає, а отже і падає резистентність у МЦР. Все вищезазначене призводить до перерозподілу кровотоку з ендокардіальних прошарків міокарда до епікардіальних, що викликає обкрадання перших та спричиняє ішемію субендокардіально

розташованих шарів кардіоміоцитів. Описаний патогенетичний механізм ми вважаємо єдиним логічним поясненням отриманих за даними неінвазивних методів дослідження ознак ішемії міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії [37].

Водночас більш ніж 3/4 пацієнтів зі стенокардією та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій мають коронарну мікрovasкулярну дисфункцію. Можливими патогенетичними механізмами коронарної мікрovasкулярної дисфункції є два шляхи: власне порушення вазодилататорних резервів вінцевого мікроциркуляторного русла та обструкція коронарних артеріол внаслідок гіпертрофії середнього шару їх стінки. З клінічного погляду, конкретний механізм у нашому випадку не мав вирішального значення, оскільки призводив у підсумку до того ж патогенетичного шляху ішемії — неможливості адекватного розширення просвіту судин під час збільшення потреби міокарда в постачанні кисню (фізичне навантаження, психоемоційне переживання, підвищення артеріального тиску, тахіаритмії). Крім того, у доступній літературі попередні дослідження показують, що незалежно від типу патогенезу мікрovasкулярної стенокардії лікування її залишається однаковим: призначення бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів тривалої дії та більш новітніх препаратів — нікорандилу [120, 136, 194].

3.2 Клініко-інструментальна характеристика ішемії міокарда у пацієнтів з нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій

При аналізі клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою вазоспастичною стенокардією нами виявлено відмінності у патерні скарг таких пацієнтів. Характерними для них особливостями були:

- Переважання болю або іншого типу дискомфорту (тиснення, печіння) в ділянці за грудиною над задишкою. У 15 (71,4%) з 21

пацієнта спостерігалися виключно зазначені скарги, тоді як в 6 випадках скарги були змішаними: поєднання періодичних нападів болю в ділянці серця із задишкою при будь-якому фізичному навантаженні. Останні 6 пацієнтів мали поєднання вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії.

- Закономірність виникнення скарг також мала окремий патерн при вазоспастичній стенокардії: напади дискомфорту за грудиною у 16 (76,2%) з 21 випадку виникали ввечері, вночі, під ранок або при сильному психоемоційному переживанні, тривали в середньому від 15 до 50 хвилин (в середньому $24,5 \pm 0,21$ хвилини), тоді як у 5 пацієнтів ці скарги виникали під час фізичного навантаження, проте не кожного разу (пацієнт не виявляв чіткої закономірності та стабільного зв'язку із фізичним напруженням). У перших 16 пацієнтів було проведено холтеровське моніторування ЕКГ [5] терміном 5 днів або до першого характерного нападу (залежно від того, яка подія виникла швидше). У 14 з 16 пацієнтів вдалося зареєструвати епізоди депресії сегмента ST у Ch1, Ch2, Ch3, що збігалися в часі з пред'явленими скаргами; в одному випадку була зареєстрована транзиторна елевація сегмента ST.

На нашу думку, такий патерн характеру та часу виникнення скарг є характерним саме для вазоспастичної стенокардії. Тенденція до виникнення у перинічний час, під час психоемоційного перенавантаження та відсутність стабільного зв'язку з фізичним навантаженням асоціювалася з індукцією коронарного вазоспазму на тлі гіпервентиляції під час проведення інвазивної коронарографії. В 6 випадках, коли перелічені скарги поєднувалися з іншим патерном, а саме задишкою при фізичному навантаженні, за даними інвазивної коронарографії з гіпервентиляцією та ехокардіографією із внутрішньовенним введенням дипіридамолу, вазоспастична стенокардія поєднувалася із мікрovasкулярною стенокардією

(патогенетичним механізмом якої була коронарна мікрovasкулярна дисфункція) [93, 184, 205].

Щодо клінічної характеристики пацієнтів, які не мали стенозуючого атеросклерозу, індукованого спазму коронарних артерій та коронарної мікрovasкулярної дисфункції, то особливості їх скарг можна прослідкувати в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів без стенозуючого атеросклерозу, індукованого спазму коронарних артерій та КМД

Скарги	Пацієнти без стенозуючого атеросклерозу, індукованого спазму коронарних артерій та коронарної мікрovasкулярної дисфункції (n=49)	
	n	%
Задишка при фізичному навантаженні	49	100
Знижена толерантність до фізичних навантажень	49	100
Біль або дискомфорт в ділянці серця при фізичному навантаженні	10	20,4
Типові ішемічні зміни ЕКГ спокою	0	0
Неспецифічні зміни ЕКГ спокою	49	100
Позитивний результат тесту із фізичним навантаженням	6	12,2
Сумнівний результат тесту із фізичним навантаженням	43	87,8

Як видно з даних табл. 3.2, у пацієнтів без гемодинамічно значущої структурної або функціональної патології коронарних артерій, всі пацієнти скаржилися на задишку при фізичному навантаженні та низьку толерантність до фізичного навантаження, тоді як лише кожний 5-й пацієнт пред'являв типові ішемічні скарги у вигляді дискомфорту при фізичному навантаженні. В жодному випадку не було виявлено типових ішемічних змін на ЕКГ спокою (елевація або горизонтальна депресія сегмента ST).

Водночас в усіх випадках спостерігалися неспецифічні зміни ЕКГ спокою (інверсія/згладженість зубців Т, косонизхідна депресія сегмента ST, повна блокада правої або лівої ніжки пучка Гіса). Останню особливість можна пояснити наявністю значущої гіпертрофії стінок ЛШ в даній групі пацієнтів.

Таким чином, клініко-інструментальна характеристика повністю вкладається у нашу гіпотезу змішаного патогенезу скарг у пацієнтів без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, вазоспастичної та мікроваскулярної стенокардії, що полягає у виникненні задишки через поєднання серцевої недостатності (внаслідок діастолічної дисфункції ЛШ) та ішемії міокарда (внаслідок дисбалансу потреби та забезпечення серцевого м'яза киснем та метаболітами).

Клініко-інструментальну характеристику пацієнтів із мікроваскулярною стенокардією (стенокардією внаслідок коронарної мікроваскулярної дисфункції) представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із підтвердженою КМД

Скарги	Пацієнти з підтвердженою коронарною мікроваскулярною дисфункцією (n=243)	
	n	%
Задишка при фізичному навантаженні	232	95,5
Знижена толерантність до фізичних навантажень	196	80,6
Біль або дискомфорт у ділянці серця при фізичному навантаженні	199	81,9
Типові ішемічні зміни ЕКГ спокою	0	0
Неспецифічні зміни ЕКГ спокою	21	8,6
Позитивний результат тесту із фізичним навантаженням	111	45,7
Сумнівний результат тесту із фізичним навантаженням	132	54,3

Як видно з даних табл. 3.3, подібно до пацієнтів із поєднанням серцевої недостатності внаслідок діастолічної дисфункції ЛШ та ішемії міокарда внаслідок невідповідності потреби/забезпечення оксигенацією, абсолютна більшість пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією мали задишку при фізичному навантаженні та знижену толерантність до нього. Відмінність полягала у частоті відчуття типової стенокардії: біль або дискомфорт напруги в ділянці серця відчували 199 (81,9%) з 243 осіб останньої групи проти 10 (20,4%) з 49 пацієнтів першої групи ($p < 0,001$). При мікрovasкулярній стенокардії біль/дискомфорт в ділянці серця поєднувалися при навантаженні у 188 (77,3%) з 243 осіб із задишкою, що відрізняло її від клінічної картини пацієнтів із діастолічною дисфункцією та невідповідністю потреби/забезпечення оксигенації міокарда.

Ультразвукову характеристику серця у пацієнтів з ІБС без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій різних груп наведено у табл. 3.4.

Як видно з даних таблиці 3.4, достовірної різниці у середніх показниках скоротливості ЛШ між групами не виявлено. Водночас у групі 2 спостерігалася більш виражене потовщення стінок ЛШ порівняно з пацієнтами інших груп, особливо міжшлуночкової перегородки. Крім того, в даній групі у всіх учасників спостерігалася діастолічна дисфункція ЛШ різного ступеня порівняно з її виявленням лише у 1/4 пацієнтів інших груп. Найбільш яскрава різниця стосувалася УЗ-ознак підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ, що була виявлена в усіх представників групи 2 та майже не траплялася в інших групах.

Таблиця 3.4

Ультразвукова характеристика серця у пацієнтів з ІХС без
стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій

УЗ- характеристика	Пацієнти з ішемічною хворобою серця без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій (n=311)		
	Група 1 (n=19)	Група 2 (n=49)	Група 3 (n=243)
ФВ ЛШ, %	59,1±3,7	59,1±3,7	59,1±3,7
Товщина МШП, мм	11,4±0,3	14,1±0,5	11,1±0,4
Товщина ЗСЛШ, мм	9,9±0,4	12,8±0,4	10,2±0,3
Обструкція ВТЛШ	0	9 (18,4%)	0
Невелика недостатність МК	9 (47,3%)	38 (77,5%)	109 (44,9%)
Помірна недостатність МК	1 (5,3%)	9 (18,4%)	18 (7,4%)
Невелика/помірна недостатність АК	1 (5,3%)	9 (18,4%)	12 (4,9%)
Діастолічна дисфункція ЛШ I/II ст	5 (26,3%)	49 (100%)	72 (29,6%)
Підвищення кінцево- діастолічного тиску в ЛШ*	0	49 (100%)	3 (1,2%)

Примітка: Група 1 — пацієнти з ізольованою вазоспастичною стенокардією (представлені пацієнти без змішаного патерну вазоспастична+мікрovasкулярна стенокардія, оскільки поза нападами вазоспазму 2 пацієнти зі змішаним патогенезом ішемії міокарда мають клінічні прояви мікрovasкулярної стенокардії, а отже на момент обстеження їх можна віднести до групи 3). Група 2 — пацієнти без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, мікрovasкулярної та вазоспастичної стенокардії. Група 3 — пацієнти з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією. ЛШ — лівий шлуночок, МК — мітральний клапан, АК — аортальний клапан, МШП — міжшлуночкова перегородка, ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка. *за наявності ≥ 3 з 5 ознак: септальний показник $e' < 7$ см/с, латеральний показник $e' < 10$ см/с, середній показник $E/e' > 14$, індекс об'єму ЛП > 34 мл/м², пікова швидкість регургітації на ТК $> 2,8$ м/с.

Дані табл. 3.4 показують, що за відсутності значущої різниці у середніх показниках скоротливості ЛШ, у групі 2 відзначалося більш виражене потовщення стінок ЛШ, зокрема міжшлуночкової перегородки, порівняно з іншими групами. У всіх пацієнтів цієї групи фіксувалася діастолічна дисфункція ЛШ різного ступеня, тоді як в інших групах її виявляли лише у чверті учасників. Найбільш яскравою була різниця щодо УЗ-ознак підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ, які спостерігалися у всіх учасників групи 2 і майже не траплялися в інших групах.

Нами було досліджено показники strain imaging лівого шлуночка серця при внутрішньовенному введенні дипіридамолу у пацієнтів з ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Середні показники GLS в кожній з груп пацієнтів до та після провокації вазодилататором наведено на рис. 3.2.

Рисунок 3.2 демонструє, що провокація дипіридамомом не призвела до значущої зміни показників GLS у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією та у пацієнтів з ІХС без вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії. Натомість в осіб із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією спостерігалася невелике, проте статистично значуще зниження GLS, що можна розцінювати як прояв ішемії міокарда через недостатню вазодилатацію вінцевого мікроциркуляторного русла та, як наслідок, обкрадання субендокардіальних ділянок міокарда лівого шлуночка під час провокативного тесту.

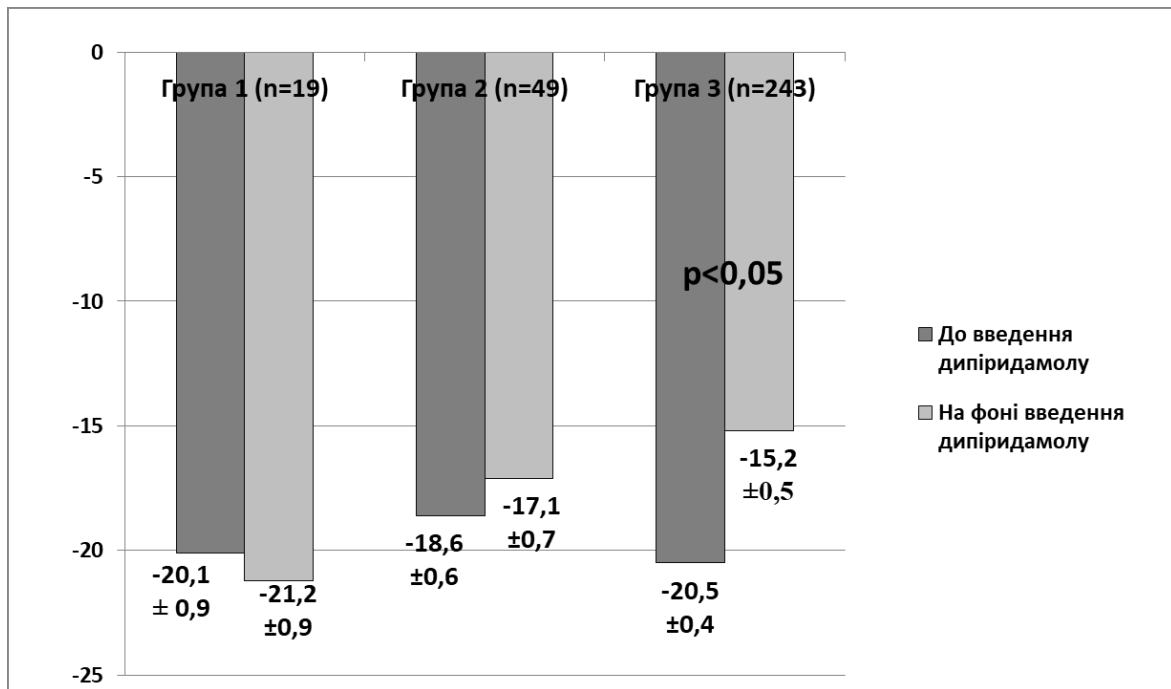


Рис. 3.2 Середні показники GLS у пацієнтів до та після внутрішньовенного введення дипіридамолу у пацієнтів з ІХС без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій

Примітка: Група 1 — пацієнти з ізольованою вазоспастичною стенокардією (представлені пацієнти без змішаного патерну вазоспастична+мікрovasкулярна стенокардія, оскільки поза нападами вазоспазму 2 пацієнти зі змішаним патогенезом ішемії міокарда мають клінічні прояви мікрovasкулярної стенокардії, а отже, на момент обстеження їх можна віднести до групи 3). Група 2 — пацієнти без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, мікрovasкулярної та вазоспастичної стенокардії. Група 3 — пацієнти з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією.

Проте, незважаючи на відносну сталість GLS в групі пацієнтів без вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії, тест із внутрішньовенним введенням дипіридамолу показав унікальний патерн ішемії міокарда у цих пацієнтів, що підтверджує ішемічний компонент скарг поряд із компонентом серцевої недостатності в їх випадку та вказує на можливий патогенез даної ішемії.

При вихідному проведенні strain imaging в групі 2 у 36 (73,5%) з 49 пацієнтів спостерігалось сегментарне зниження показників longitudinal strain верхівки/окремих верхівкових сегментів ЛШ. Це можна пов'язати, на

нашу думку, з тотальною поширеністю (100% пацієнтів) гіпертрофії ЛШ, з переважанням потовщення міжшлуночкової перегородки та верхівки над іншими стінками лівого шлуночка.

На тлі введення дипіридамолу показник *global longitudinal strain* у пацієнтів даної групи не змінювався, тоді як спостерігалось сегментарне зниження *longitudinal strain* в окремих відділах міжшлуночкової перегородки (передньо-перегородковій, нижньо-перегородковій та/або апікальній перегородковій сегмент). Отримані дані можна пояснити наступним чином: у пацієнтів з ІХС та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, відсутністю коронарної мікрovasкулярної дисфункції, з одного боку, як було показано вище, спостерігалось підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (що зменшує коронарну перфузію в діастолу через зниження градієнта між діастолічним тиском в аорті та кінцево-діастолічним тиском в лівому шлуночку), а з іншого — підвищення потреби в оксигенації міокарда ЛШ через його гіпертрофію, особливо міжшлуночкової перегородки та верхівки ЛШ, які в даній групі пацієнтів гіпертрофовані найбільше [72]. В такій ситуації при стрес-ехокардіографії страждає від ішемії не увесь міокард ЛШ (як при коронарній мікрovasкулярній дисфункції), а лише найбільш гіпертрофовані ділянки. Це пояснює сегментарні зниження *longitudinal strain* саме в цих відділах міокарда. Те саме відбувається під час фізичного навантаження, коли при нестенозованих коронарних артеріях та адекватній мікрovasодилатації підвищення потреби в кисні найбільш гіпертрофованих ділянок ЛШ перевищує можливості їх забезпечення кровотоком, що і є патогенезом ішемії міокарда та відповідних скарг даної групи пацієнтів. Відповідний клінічний приклад наведено на рис. 3.3-3.4.

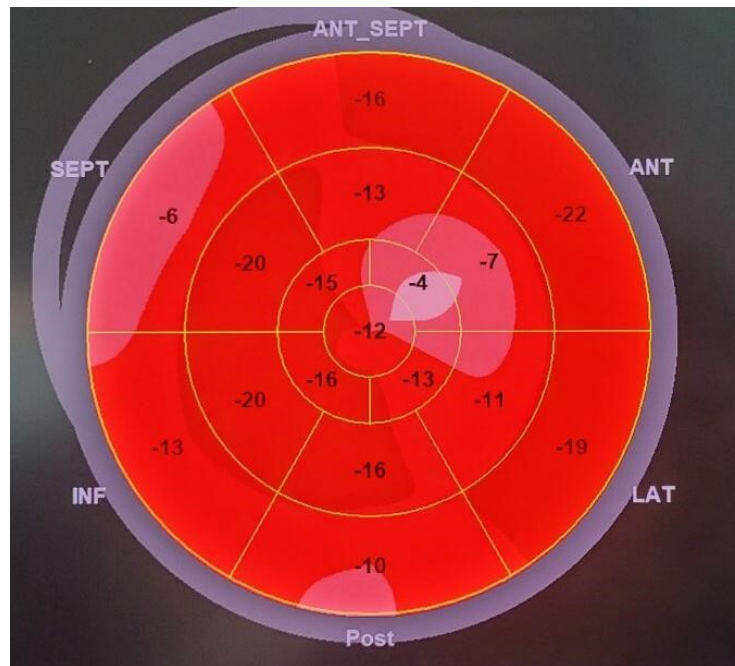


Рис. 3.3 Вихідна діаграма bull-eye щодо longitudinal strain у пацієнта з гіпертрофією ЛШ із сегментарним зниженням переважно в верхівкових відділах ЛШ

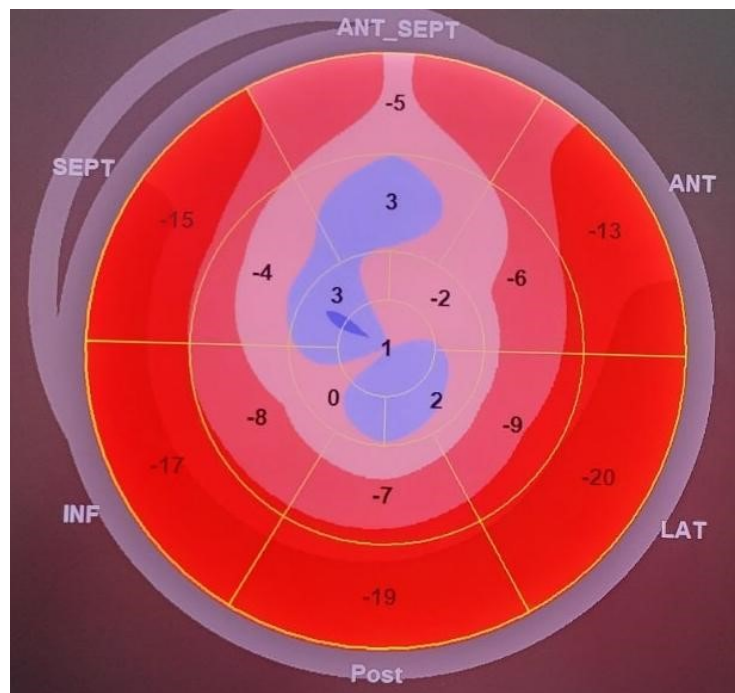


Рис. 3.4 Діаграма bull-eye щодо longitudinal strain на тлі стрес-ехокардіографії у пацієнта з гіпертрофією ЛШ із сегментарним зниженням переважно в верхівкових та передньо-перегородкових відділах ЛШ

Надалі, відповідно до мети та завдань даної роботи, у розділах, присвячених дослідженню якості життя, рівня тривожності/депресії, розробці методів лікування, буде розглядатися лише група пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією.

3.3 Вплив коронарної мікрovasкулярної дисфункції на якість життя пацієнтів та її зв'язок із підвищеним рівнем тривожності

Для дослідження впливу наявності коронарної мікрovasкулярної дисфункції на якість життя та з метою оцінки рівня тривожності у цих пацієнтів на момент обстеження нами було проведено анкетування 243 пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією за опитувальниками SAQ, SF-36, HADS та Тейлора. Варто зазначити, що дане опитування проводилося до 24.02.2022.

Для порівняння із контрольною групою було відібрано 50 учасників, зіставних за віковими та статевими характеристиками, але не мали захворювань серцево-судинної системи, за винятком гіпертонічної хвороби. Зазначені учасники проходили планове щорічне обстеження в ДУ «ЦКК МОЗ України» з метою скринінгу на серцево-судинну патологію з 05 лютого по 31 грудня 2021 р. Середній вік осіб в групі порівняння становив $58,2 \pm 3,8$ року; чоловіків було 19 (38,0%), жінок — 31 (62,0%).

В учасників групи порівняння з боку серцево-судинної системи не спостерігалось значущих або некомпенсованих захворювань. При зборі анамнезу у пацієнтів були відсутні будь-які скарги з боку системи кровообігу, окрім підвищення АТ. Усі пацієнти мали діагноз гіпертонічної хвороби, яка на момент проведення обстеження була медикаментозно контрольованою (досягнуті цільові значення АД до 140/90 мм рт. ст. при амбулаторному вимірюванні на момент огляду). Скарги як у стані спокою, так і при фізичному навантаженні були відсутні, за результатами ехокардіографії не виявлено значущої кардіальної структурної патології (у 16 (32,0%) з 30 людей відзначалася невелика мітральна недостатність

дегенеративного генезу, у 29 (58,0%) — невелика недостатність ТК). Всім обстежуваним провели тредміл-тест, який був негативним щодо ішемії міокарда, та показав нормотонічний тип реакції з боку АТ. Крім того, пацієнти мали середню (22 випадки) або високу (28 випадків) толерантність до фізичних навантажень. В анамнезі відсутні клінічно значущі хронічні захворювання з боку інших органів та систем. Таким чином, відібрані учасники вважалися нами придатними до участі в групі порівняння.

Середні значення показників SAQ у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією у порівнянні з контрольною групою представлено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Середні значення показників SAQ у пацієнтів із КМД порівняно з контрольною групою

Показники SAQ	Середні значення показників	
	Пацієнти з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (n=243)	Група порівняння (n=50)
PL, бали	62,1±5,4	86,2±5,9*
AS, бали	57,8±4,3	78,1±5,2*
AF, бали	79,1±6,2	96,1±4,8*
TS, бали	78,2±6,9	81,1±8,2
DP, бали	56,5±5,9	77,7±6,8*

Примітка: *p<0,05

Наведені дані таблиці 3.5 показують статистично достовірно значущу різницю в середніх значеннях показників обмеження фізичних навантажень (PL), стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS), частоти стенокардії (або її еквівалента) (AF), ставлення до хвороби (DP), із нижчими

результатами у пацієнтів, що мали коронарну мікрovasкулярну дисфункцію порівняно з пацієнтами групи порівняння.

Це вказує як на прямий вплив мікрovasкулярної стенокардії на якість життя пацієнтів, так і на більш негативне ставлення до хвороби, порівняно зі ставленням до захворювання учасників контрольної групи з контрольованою гіпертонічною хворобою.

Середні значення показників опитувальника SF-36 у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією у порівнянні з контрольною групою представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Середні значення показників SF-36 у пацієнтів із КМД порівняно з контрольною групою

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36	
	Пацієнти з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (n=243)	Група порівняння (n=50)
PF, бали	61,0±5,0	84,4±6,4*
RP, бали	69,4±6,2	67,6±7,8
BP, бали	72,9±6,6	76,0±7,1
GH, бали	61,0±5,2	78,7±3,1*
VT, бали	69,1±5,8	73,2±5,6
SF, бали	81,9±6,2	84,1±7,6
RE, бали	81,5±7,2	86,3±6,9
MH, бали	71,9±7,4	74,5±6,9

Примітка: *p<0,05

Як видно з даних табл. 3.6, середні значення показників SF-36 у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією мали статистично достовірну різницю в розділі «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH) з гіршими результатами порівняно з учасниками

контрольної групи. Ми вважаємо, що отримані результати опитувальника вказують на прямий вплив мікрovasкулярної стенокардії (або її еквівалента) на якість життя, зокрема підкреслюють зниження працездатності та погіршення загального самопочуття у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією у порівнянні з учасниками контрольної групи.

Для дослідження поєднання коронарної мікрovasкулярної дисфункції із підвищеним рівнем тривожності нами було проведено анкетування пацієнтів за опитувальниками HADS та Тейлора. Результати анкетування наведено в таблицях 3.7 та 3.8, а також на рис. 3.5.

Таблиця 3.7

Середній показник кількості балів за опитувальником HADS у пацієнтів із КМД порівняно з контрольною групою

Характеристика	Середні значення показників HADS	
	Пацієнти із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (n=243)	Група порівняння (n=50)
Середній показник кількості балів за опитувальником HADS	11,1±0,8	6,3±0,5*

*Примітка: *p<0,05.*

Як видно з даних табл. 3.7, середній бальний показник рівня тривоги у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, відповідно до опитувальника HADS, достовірно вищий у пацієнтів групи порівняння.

Таблиця 3.8

Середній показник кількості балів за опитувальником Тейлора у пацієнтів із КМД порівняно з контрольною групою

Характеристика	Середні значення показників	
	Пацієнти з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (n=243)	Група порівняння (n=50)
Середній показник кількості балів за опитувальником Тейлора	22,6±2,3	15,1±1,2*

Примітка: *p<0,05.

Як видно з даних табл. 3.8, середній бальний показник рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, відповідно до опитувальника Тейлора, достовірно вищий в осіб групи порівняння.

На рис. 3.5 представлено узагальнені дані щодо частоти підвищеної тривожності відповідно до опитувальників HADS та Тейлора у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією у порівнянні з контрольною групою.

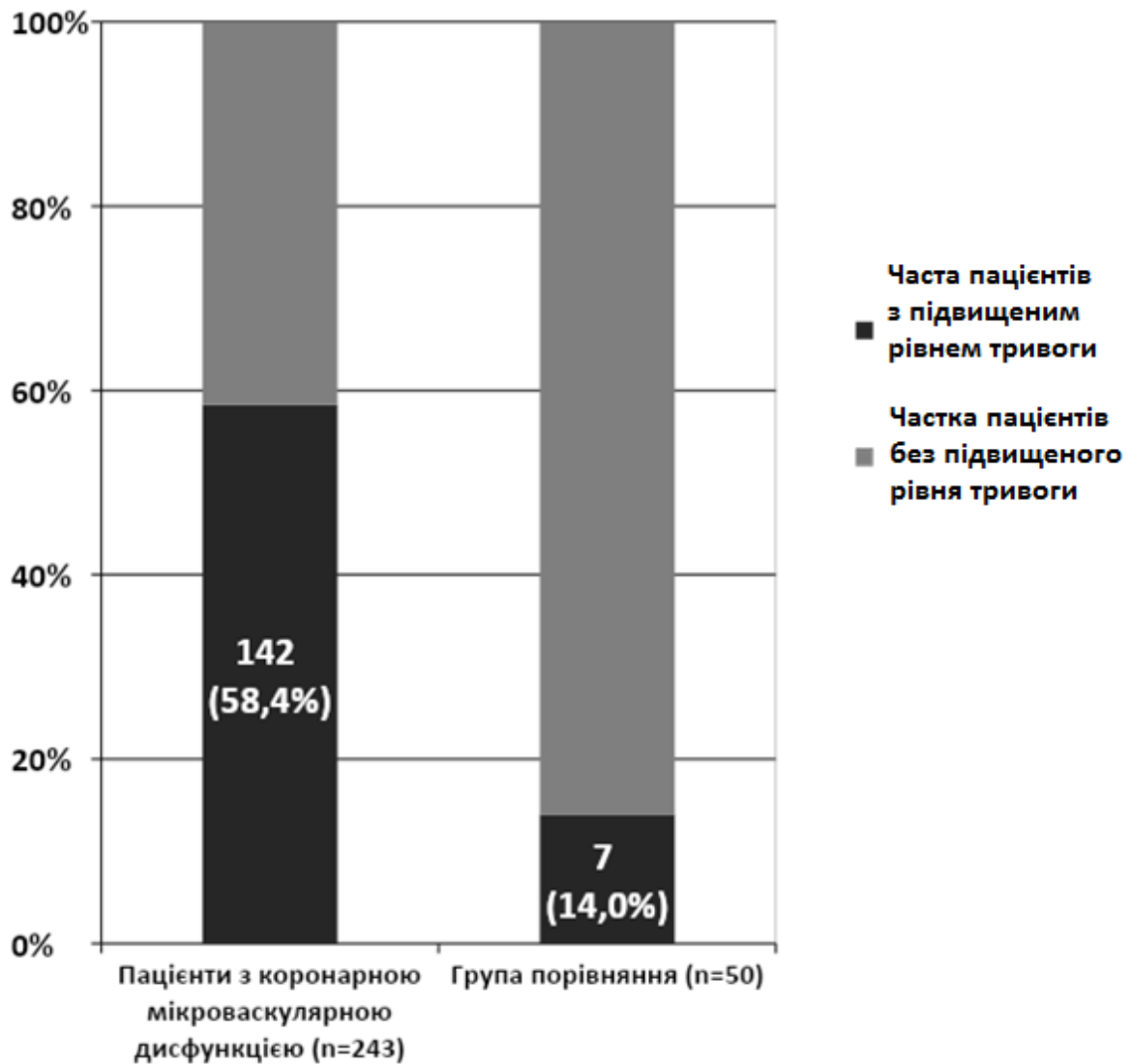


Рис. 3.5 Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності серед пацієнтів із КМД та серед учасників групи порівняння

Примітка: підвищений рівень тривожності = ≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора.

Як видно з даних, наведених на рис. 3.5, кількість учасників дослідження з підвищеним рівнем тривожності серед пацієнтів із коронарною мікронаскулярною дисфункцією достовірно вища, ніж у групі порівняння ($\chi^2=32,8$, $p<0,05$). Вказані результати свідчать про взаємозв'язок із тривожністю.

Для дослідження частоти наявності порушення вуглеводного обміну нами був визначений рівень глікованого гемоглобіну в сироватці крові пацієнтів із коронарною мікронаскулярною дисфункцією та в групі

порівняння. Рівень глікованого гемоглобіну $\geq 5,7\%$ вважався патологічним (5,7-6,4% — переддіабет, $\geq 6,5\%$ — цукровий діабет 2 типу). Результати наведено на рис. 3.6.

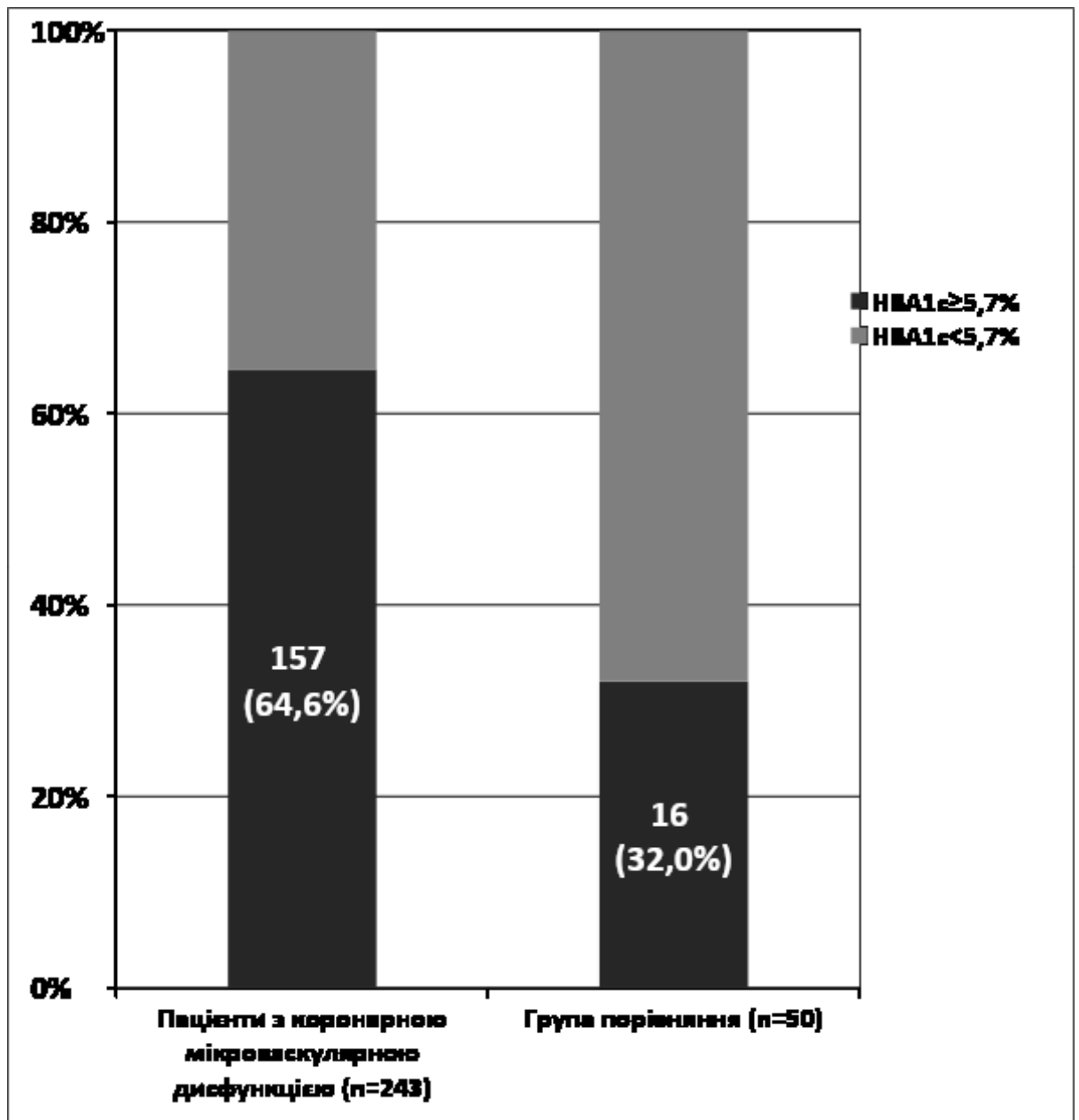


Рис. 3.6 Частота підвищення рівня глікованого гемоглобіну в сироватці крові пацієнтів із КМД та серед учасників групи порівняння

Як видно з даних рис. 3.6, частота виявлення підвищеного рівня глікованого гемоглобіну серед пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією була достовірно вищою за таку серед учасників групи

порівняння — 64,6% проти 32,0% ($\chi^2=18, 2; p<0,05$) відповідно. Цікавим є той факт, що частота наявності саме цукрового діабету 2 типу (рівень глікованого гемоглобіну 6,5% та вище) достовірно не різнилася — 21,0% проти 16,0% ($p>0,05$). Ми вважаємо, що даний факт можна пояснити вкрай негативним впливом наявності цукрового діабету 2 типу на стан насамперед епікардіальних відділів коронарних артерій із формуванням атеросклеротичних бляшок, тобто стенозуючого атеросклерозу, що одразу виключає таких пацієнтів із групи з діагнозом мікровазулярної стенокардії (INOCA) [173,216]. Найімовірніше такі пацієнти через поєднання макро- та мікровазулярного ураження потрапляють в групи пацієнтів із поєднаним механізмом ішемічної хвороби серця, потребуючи ревазуляризації шляхом АКШ/МКШ або черезшкірного коронарного втручання, та відображаються в розділах 4 та 5 даної роботи. Механізм впливу порушення вуглеводного обміну на розвиток коронарної мікровазулярної дисфункції досі залишається предметом обговорення у світовій літературі, а найбільш прийнятним на сьогодні поясненням є розвиток субклінічного запалення судинної стінки на тлі оксидативного стресу, який виникає у пацієнтів із порушенням глікемії. Вказане вище призводить до ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, до порушення вазодилаторного резерву коронарного мікроциркуляторного русла [115, 123, 151].

Таким чином, наведені в цьому підрозділі дані вказують на зв'язок між наявністю у пацієнта мікровазулярної стенокардії внаслідок коронарної мікровазулярної дисфункції та погіршенням якості його життя за даними опитувальників, особливо в аспектах загального самопочуття, сприйняття свого загального здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Крім того, у хворих на мікровазулярну стенокардію достовірно частіше виявляється підвищений рівень загальної тривожності. Питанням залишається зв'язок між цими станами: мікровазулярна стенокардія призводить до збільшення тривожності, збільшення тривожності призводить до порушення вазодилаторного резерву коронарного

мікроциркуляторного русла, чи обидва ці стани мають спільний патогенетичний механізм, який спричинює їх обидва одночасно? На нашу думку, відповідь на це запитання можна отримати оцінивши катамнез лікування тривожності та мікроваскулярної стенокардії в даній групі. Цікавим також є поєднання наявності мікроваскулярної стенокардії з більшою частотою порушення вуглеводного обміну, що було показано вище.

3.4 Вплив комплексного лікування з призначенням нікорандилу на стан мікроциркуляторного коронарного русла у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією без підвищеного рівня тривожності

Для розробки схем ефективного лікування пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією з 311 пацієнтів, що мали ішемічну хворобу серця та відсутність стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій було виділено 243 пацієнти з іРКК <2. Дану групу учасників в подальшому було поділено на 2 групи: з нормальним рівнем тривожності (група 1, n=101) та підвищеним рівнем тривожності (група 2, n=142).

Нами було висунуто гіпотезу, що підвищена тривожність (≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора) провокує або погіршує перебіг коронарної мікроваскулярної дисфункції. Висновок із цієї гіпотези полягає у наступному: якщо тривожність самостійно провокує мікроваскулярну стенокардію, то лікування лише підвищеної тривожності усуне коронарну мікроваскулярну дисфункцію; якщо тривожність бере участь у патогенезі перебігу коронарної мікроваскулярної дисфункції, то лікування тривожності разом із КМД матиме кращі результати порівняно з лікуванням лише тривожності або лише мікроваскулярної стенокардії; якщо немає патогенетичного взаємозв'язку між тривожністю та коронарною мікроваскулярною дисфункцією, то лікування тривожності та КМД матиме такі самі результати, як і лікування лише коронарної мікроваскулярної

дисфункції (*примітка*: під результатом лікування мається на увазі зміна клінічних проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращення іРКК, тобто покращення вазодилаторного резерву коронарного мікроциркуляторного русла за даними повторної ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу).

Для проведення подальшого дослідження пацієнти із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю були розподілені на 2 групи. Усім зазначеним учасникам присвоєно номери від 1 до 142. Розподіл проводився шляхом рандомізації із використанням онлайн ресурсу «random.org». Генератор випадкових чисел видавав номери з 1-го по 142-й у рандомному порядку. Перші 71 номер увійшли до групи 2А, наступні 71 — до групи 2Б.

Лікування у двох групах різнилося додаванням до коронарного вазодилатора нікорандилу препарату прегабалін. Отже, схема лікування виглядала наступним чином: у групі 2А пацієнти протягом 28 ± 3 дні отримували в складі комплексної терапії препарат нікорандилу у дозі 10 мг 2 рази на день, тоді як в групі 2Б – нікорандил 10 мг 2 рази на добу + прегабалін 75 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії було проведено повторне обстеження: опитування за SAQ, SF-36, HADS та опитувальником Тейлора, ехокардіографія із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК та strain imaging.

Пацієнти групи 1 при цьому отримували в складі комплексної терапії лише препарат нікорандилу в дозі 10 мг 2 рази на день без призначення прегабаліну (через відсутність показань до останнього при нормальному рівні тривожності).

Оскільки лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції нікорандилом (групи 1, 2А, 2Б) та тривожності прегабаліном (група 2Б) проводилося в складі комплексної кардіологічної терапії, то для виключення впливу різниці в терапевтичних схемах рутинних препаратів на

результат катамнестичного спостереження було проведено статистичне порівняння складу терапевтичних схем в усіх групах (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Складові комплексного лікування пацієнтів із КМД

Фармакологічний препарат	Пацієнти із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією (n=243)					
	Група 1 (n=101)		Група 2А (n=71)		Група 2Б (n=71)	
	n	%	n	%	n	%
Аспірин	82	81,2	61	85,9	59	83,1
Клопідогрель	10	9,9	6	8,5	6	8,5
Бісопролол	50	49,5	33	46,5	36	50,7
Небіволлол	43	42,6	28	39,4	25	35,2
Метопролол	8	7,9	10	14,1	10	14,1
Периндоприл	52	51,5	31	43,7	34	47,9
Раміприл	15	14,9	7	9,9	9	12,7
Валсартан	7	6,9	4	5,6	5	7,0
Індапамід	20	19,8	13	18,3	16	22,5
Амлодипін	47	46,5	30	42,2	34	47,9
Лерканідипін	10	9,9	3	4,2	2	2,8
Верошпірон/ Енлеренон	9	8,9	4	5,6	3	4,2
Торасемід	4	4,0	1	1,4	2	2,9
Статини (аторвастатин/ розувастатин)	89	88,1	65	91,5	63	88,7
Метформін	47	46,5	33	46,5	31	43,7
Дапагліфлозин/ емпагліфлозин	15	14,8	9	12,7	10	14,1

Як видно з даних табл. 3.9, статистично значущих відмінностей у частоті застосування окремих препаратів в комплексному лікуванні пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією не було. Ця однорідність груп за наведеним показником є вкрай важливим аргументом, що дозволяє припустити, що виявлені в майбутньому ефекти від застосування нікорандилу та прегабаліну можна віднести до дії останніх.

Для стандартизації фонового впливу режимних заходів на перебіг коронарної мікрovasкулярної дисфункції, пацієнти всіх груп отримали жорсткі рекомендації щодо дотримання середземноморської дієти: «Прибрати з раціону свинину та інші жирні сорти м'яса; два дні на тиждень «рибний день» (повна заміна м'яса на рибу); не вживати майонез та сметану; вживати мінімум 200 г/день овочів (порція овочевого рагу або тарілка нарізки зі свіжих овочів); пташині яйця (не більше 2 штук на тиждень); молочні продукти (не більше ніж 2% жирності (1,5% молоко, 1% кефір або айран)); сири: бринза, моцарела, адигейський. Зменшити вживання солі до максимум 1 дрібки на день (йодованої). Порція горіхів на день 40-50 г (1 жменька будь-яких не солоних)». Крім того, були надані рекомендації щодо фізичних навантажень: «аеробні фізичні навантаження щодня по 45-60 хвилин (ходьба 10000 кроків або 4 кілометри) та 2 рази на тиждень додати середньої інтенсивності аеробні навантаження по 45-60 хвилин (біг підтюпцем, спортивна ходьба, плавання, орбітрек/тредміл або їзда на велосипеді/велотренажері)».

Також порівнювали вплив демографічних показників на отримані результати шляхом аналізу середнього віку та статевого складу пацієнтів різних груп. Отримали наступні результати:

- Середній показник віку учасників груп 1, 2А та 2Б склав $56,1 \pm 4,2$; $58,3 \pm 3,2$; $59,0 \pm 3,9$ років відповідно, що статистично достовірно не означало значущої різниці між групами.

- Статевий розподіл у групах 1, 2А та 2Б був наступним: жінки/чоловіки 67 (66,3%) / 34 (33,7%), 46 (64,8%) / 25 (35,2%) та 51 (71,8%) / 20 (28,2%) відповідно, що також не показало статистично значущої різниці при відповідному аналізі.

Таким чином, нами не було виявлено статистично значущої різниці у демографічних показниках поміж представників кожної групи, що, відповідно, виключало вплив різниці у статевому представництві або віковому складі на отримані далі результати лікування коронарної мікроваскулярної дисфункції.

Надалі наведемо отримані результати лікування групи 1 (пацієнти із коронарною мікроваскулярною дисфункцією без ознак підвищеної тривожності). Через 28 ± 3 дні після початку терапії майже усіх пацієнтів (100 зі 101) було оцінено повторно. Один пацієнт внаслідок імміграції за кордон не зміг звернутися за повторною консультацією в призначений нами згідно з протоколом дослідження термін.

Нами було оцінено зміни у клінічній картині 100 пацієнтів, які змогли закінчити період спостереження (табл. 3.10).

Як видно з даних табл. 3.10, спостерігалось значуще покращення клініко-інструментальної характеристики перебігу мікроваскулярної стенокардії у пацієнтів на тлі лікування нікорандилом в складі комплексної терапії. Задишка при фізичному навантаженні зникла у 78 (86,7%) з 89 учасників, а різниця між частотою даної скарги до та після лікування була статистично значущою ($\chi^2 = 121,7$; $p < 0,05$). Толерантність до фізичних навантажень суб'єктивно збільшилася у 57,4% випадків, біль або дискомфорт у ділянці серця при фізичному навантаженні зменшився з 44/100 до 6/100 випадків ($\chi^2 = 33,4$; $p < 0,05$). Не було жодного випадку позитивного результату тесту з фізичним навантаженням, тоді як перед призначенням препарату останній спостерігався у 44,0% випадків, а сумнівний тест — у 7/100, порівняно із 56/100 випадків ($\chi^2 = 55,6$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.10

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із підтвердженою КМД при застосуванні нікорандилу в складі комплексної терапії порівняно з вихідними значеннями

Скарги	Пацієнти з підтвердженою коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (n=100)			
	Вихідні значення		На тлі лікування нікорандилом в складі комплексної терапії	
	n	%	n	%
Задишка при фізичному навантаженні	89	89,0	11	11,0*
Знижена толерантність до фізичних навантажень	47	47,0	20	20,0*
Біль або дискомфорт в ділянці серця при фізичному навантаженні	44	44,0	6	6,0*
Позитивний результат тесту із фізичним навантаженням	44	44,0	0	0*
Сумнівний результат тесту із фізичним навантаженням	56	56,0	7	7,0*

Примітка: *p<0,05.

Для визначення динаміки клінічного перебігу мікрovasкулярної стенокардії та якості життя пацієнтів в групі 1 на тлі лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції із використанням препарату нікорандил в складі комплексної терапії в табл. 3.11-3.12 наведено середні показники результатів опитування за анкетами SAQ та SF-36.

Таблиця 3.11

Динаміка середніх показників SAQ у пацієнтів із КМД при комплексній терапії із застосуванням нікорандилу та в групі порівняння

Показники SAQ	Середні значення показників		
	Група 1 (n=100)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу	Через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу	
PL, бали	65,3±5,1	72,5±4,2	86,2±5,9
AS, бали	61,1±3,7*	79,0±4,5**	78,1±5,2
AF, бали	80,4±5,1*	95,4±3,9**	96,1±4,8
TS, бали	80,5±7,4	83,2±6,7	81,1±8,2
DP, бали	55,1±6,1*	80,1±6,2**	77,7±6,8

*Примітки:** $p < 0,05$ — статистично достовірна різниця між середніми показниками в групі 1 до та після призначення нікорандилу в комплексному лікуванні;

** $p < 0,05$ — відсутність статистично достовірної різниці між середніми показниками в групі 1 після призначення нікорандилу у зіставленні з групою порівняння.

Наведені в табл. 3.11 дані показують статистично достовірно значущу різницю в середніх значеннях показників стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS), частоти стенокардії (або її еквівалента) (AF), ставлення до хвороби (DP), у пацієнтів групи 1 із мікрovasкулярною стенокардією на тлі призначення нікорандилу в складі комплексної терапії. Щобільше, лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції нікорандилом призвело до відсутності достовірної різниці у наведених вище середніх показниках при порівнянні з контрольною групою. На жаль, хоча середній показник обмеження фізичних навантажень (PL), після призначення препарату мав тенденцію до покращення, проте достовірної

різниці з вихідним значенням досягнуто не було і в даному контексті група 1 все ще достовірно відрізнялася від групи порівняння.

Отримані дані чітко показують, що призначення нікорандилу при мікроваскулярній стенокардії достовірно покращує клінічні симптоми ішемії міокарда та має тенденцію до покращення переносимості фізичних навантажень. Можливим поясненням меншої відповіді толерантності до фізичної активності порівняно з іншими показниками є вказана вище висока частота виявлення порушення вуглеводного обміну у хворих на коронарну мікроваскулярну дисфункцію, що, відповідно, має пряме відношення до надлишкової ваги/ожиріння та малорухливого способу життя, а отже — детренованості.

Для додаткової оцінки впливу призначення нікорандилу у складі комплексної терапії коронарної мікроваскулярної дисфункції на якість життя пацієнтів нами було визначено динаміку середніх значень показників опитувальника SF-36 у пацієнтів із мікроваскулярною дисфункцією та зіставлено з групою порівняння. Отримані результати вказаного аналізу представлено в табл. 3.12.

Як видно з таблиці 3.12, вихідні середні значення показників SF-36 у пацієнтів групи 1 з коронарною мікроваскулярною дисфункцією статистично достовірно відрізнялися від показників групи порівняння за шкалами «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH), причому результати були гіршими. Проте через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу в даних показниках відбулися статистично достовірні зміни у бік покращення. Крім того, через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу у пацієнтів групи 1 з коронарною мікроваскулярною дисфункцією та учасниками групи порівняння достовірної різниці в середніх показниках за шкалами «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH) не спостерігалось.

Таблиця 3.12

Динаміка показників опитувальника SF-36 у пацієнтів із КМД при комплексній терапії із застосуванням нікорандилу та в групі порівняння

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36		
	Група 1 (n=100)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу	Через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу	
PF, бали	59,2±5,4*	79,7±4,3**	84,4±6,4
RP, бали	67,3±7,1	70,1±6,2	67,6±7,8
BP, бали	69,5±7,7	71,7±6,9	76,0±7,1
GH, бали	60,5±3,2*	74,2±3,0**	78,7±3,1
VT, бали	68,0±6,7	70,9±5,0	73,2±5,6
SF, бали	80,9±7,0	80,3±6,3	84,1±7,6
RE, бали	80,6±6,8	83,1±5,9	86,3±6,9
MH, бали	70,9±7,1	73,7±6,3	74,5±6,9

*Примітки:**достовірна різниця між середніми показниками в групі 1 до та після призначення нікорандилу в комплексній терапії $p < 0,05$;

** відсутність достовірної різниці між середніми показниками в групі 1 після призначення нікорандилу в комплексній терапії у зіставленні з групою порівняння $p < 0,05$.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив призначення нікорандилу у складі комплексної терапії як на клінічний перебіг ІБС у хворих на мікрovasкулярну стенокардію, так і на якість їхнього життя.

Надалі для прояснення механізму покращення клінічного перебігу мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією на тлі призначення нікорандилу нами було проведено ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та strain

imaging. Результати статистичної обробки даних щодо показників динаміки іРКК у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією на тлі прийому нікорандилу у складі комплексної терапії наведено на рис. 3.7.

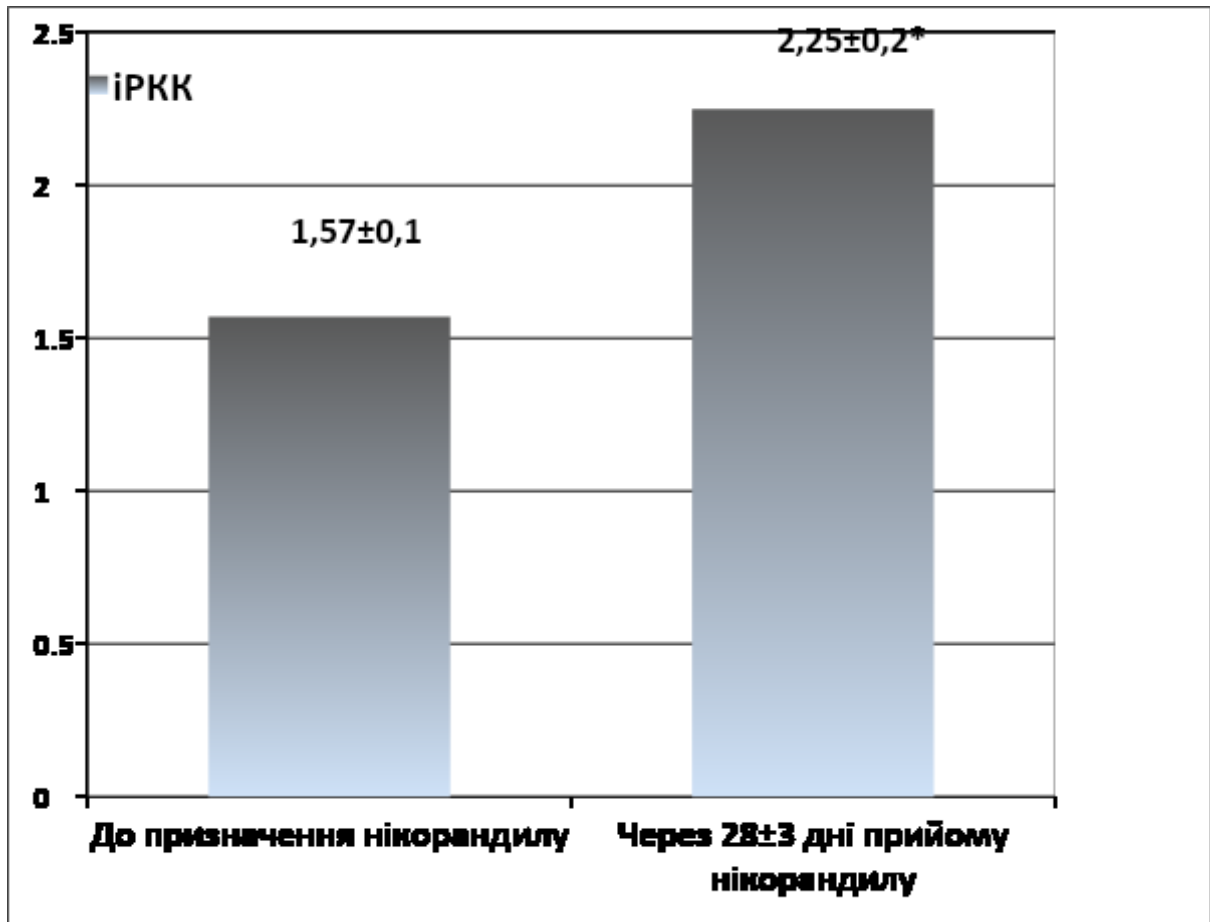


Рис. 3.7 Середні показники іРКК у пацієнтів групи 1 із КМД до та після призначення нікорандилу

Примітка: * $p < 0,05$ (статистична достовірність різниці між наведеними середніми показниками).

Як видно з даних, наведених на рис. 3.7, середні показники іРКК мали достовірне підвищення у пацієнтів групи 1 із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією на тлі призначення нікорандилу в дозі 10 мг 2 рази на добу впродовж 28 днів. Цим впливом препарату на патофізіологічні механізми перебігу мікрovasкулярної стенокардії можна пояснити покращення клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, спричиненої дефіцитом вазодилаторного резерву вінцевого мікроциркуляторного русла, на тлі прийому нікорандилу.

Проте важливим питанням залишається частота нормалізації функції мікроциркуляторного руслу у хворих на мікрovasкулярну стенокардію на тлі терапії нікорандилом у складі комплексного лікування. Аналіз наведено на рис. 3.8.

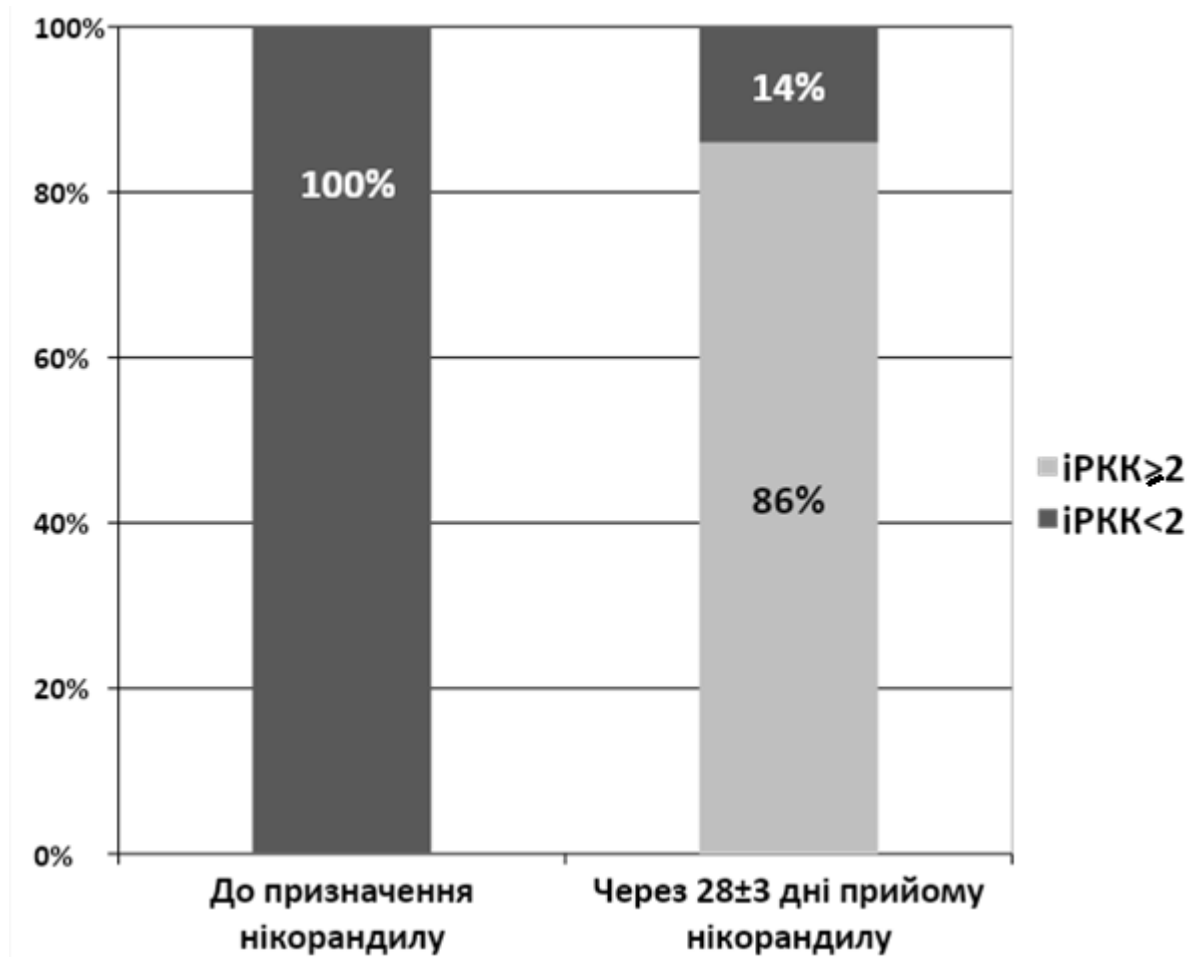


Рис. 3.8 Частота нормалізації вазодилататорного резерву коронарного мікроциркуляторного руслу у пацієнтів групи 1 після призначення нікорандилу в комплексній терапії

Дані, що наведено на рис. 3.8, свідчать про ефективність додавання нікорандилу у дозі 10 мг 2 рази на добу до комплексного лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції у 86% пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією.

Нами також оцінено прояви ішемії міокарда у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією при проведенні стрес-ехокардіографії із

внутрішньовенним введенням дипіридамолу з аналізом strain imaging на тлі прийому нікорандилу (рис. 3.9).

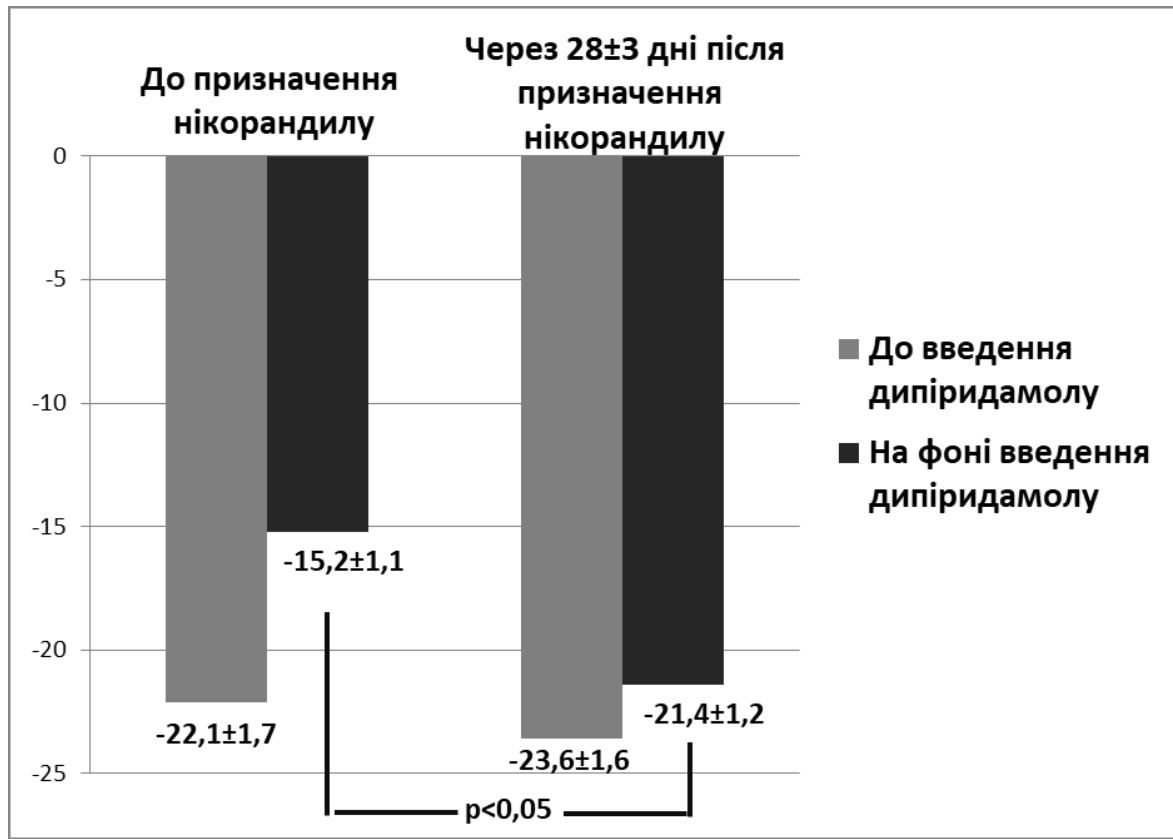


Рис. 3.9 Динаміка середніх показників GLS під час ехокардіографії у пацієнтів із КМД (група 1) перед введенням та на тлі інфузії дипіридамолу залежно від призначення нікорандилу

Примітка: GLS – global longitudinal strain.

Як свідчать дані, представлені на рис. 3.9, призначення нікорандилу супроводжується статистично достовірним підвищенням середнього показника GLS у групі 1 під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією. Це можна патогенетично пов'язати з покращенням вазодилататорного резерву вінцевого мікроциркуляторного русла на тлі комплексного лікування.

Нами також було оцінено індекс резерву коронарного кровотоку у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (група 1) перед

введенням та під час інфузії дипіридамолу на тлі прийому нікорандилу через 12 місяців після початку терапії (рис. 3.10).

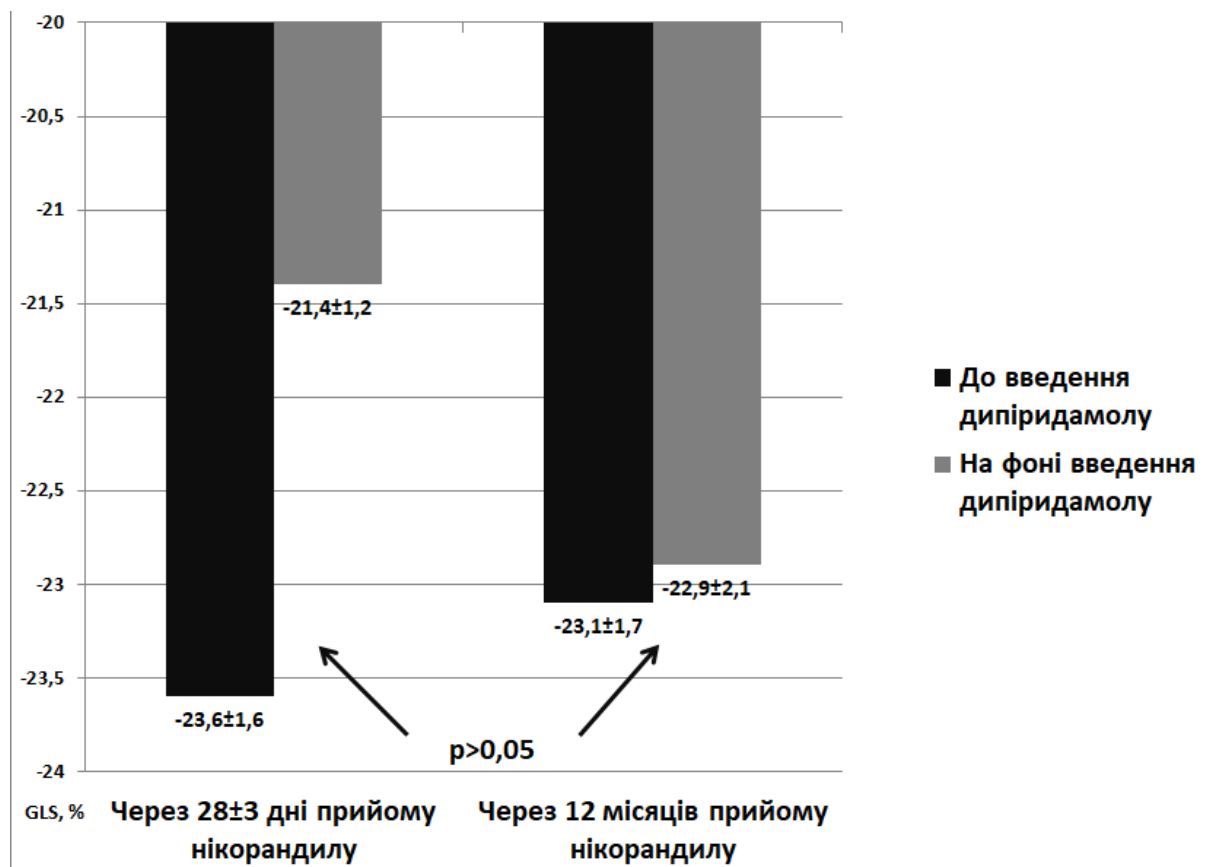


Рис. 3.10 Динаміка середніх показників GLS під час ехокардіографії у пацієнтів із КМД (група 1) перед введенням та на тлі інфузії дипіридамолу через 1 та 12 місяців після призначення нікорандилу в комплексній терапії

Примітка: GLS – global longitudinal strain.

Рисунок 3.10 демонструє, що достовірної різниці у середніх показниках глобального повздожнього стрейну під час провокації із внутрішньовенним введенням дипіридамолу виявлено не було, що свідчить про стійкий (протягом 12 місяців) ефект від призначеної терапії.

Частоту коронарної мікроvasкулярної дисфункції на тлі комплексної терапії з використанням нікорандилу у пацієнтів із мікроvasкулярною стенокардією через 1 та 12 місяців терапії наведено у табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Частота КМД на тлі комплексної терапії із використанням нікорандилу у пацієнтів із мікроvasкулярною стенокардією через 1 та 12 місяців терапії

CFRi	Пацієнти із мікроvasкулярною стенокардією без підвищеного рівня тривожності			
	Через 1 місяць терапії (n=100)		Через 12 місяців терапії (n=94)*	
	n	%	n	%
≥2	86	86,0	85	90,4
<2	14	14,0	9	9,6

Примітка: *за 12 місяців зв'язок із 6 пацієнтами було втрачено; достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку виявлено не було за критерієм chi-square ($p>0,05$).

Як видно з даних табл. 3.13, достовірної різниці у частоті виявлення нормальних показників індексу резерву коронарного кровотоку через 1 та 12 місяців комплексного лікування із призначенням нікорандилу виявлено не було, що говорить про стійкий (впродовж 12 місяців) ефект від призначеної попередньо терапії.

3.5 Вплив різних схем лікування на стан мікроциркуляторного коронарного русла у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією з підвищеним рівнем тривожності

Пацієнти з ІХС внаслідок коронарної мікроvasкулярної дисфункції та підвищеним рівнем тривожності були випадковим чином поділені на 2 групи – по 71 учаснику в кожній (див. підрозділ 3.4). Лікування в цих групах різнилося додаванням до коронарного вазодилатора нікорандилу препарату прегабалін в складі комплексної терапії. Отже, схема лікування виглядала наступним чином: в групі 2А пацієнти протягом 28 ± 3 дні отримували у складі комплексної терапії нікорандил в дозі 10 мг 2 рази на

день, тоді як в групі 2Б — нікорандил 10 мг 2 рази на добу + прегабалін 75 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії проводилося повторне обстеження з опитуванням за SAQ, SF-36, HADS та опитувальником Тейлора, проведення ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, визначенням іРКК та strain imaging. Через 28 ± 3 катамнезу повторне обстеження змогли пройти всі ($n=71$) пацієнти групи 2А та 70 пацієнтів групи 2Б. Один учасник групи 2Б був госпіталізований до лікарні за місцем проживання внаслідок гіпертензивного кризу та був оглянутий через 48 днів після призначення терапії, проте внаслідок порушення протоколу стандартизації був виключений із дослідження. По одному учаснику з обох груп не змогли продовжити прийом нікорандилу через побічні ефекти (нудота, головний біль). Таким чином, на момент повторного обстеження через 28 ± 3 дні були оцінені результати лікування 70 та 69 пацієнтів груп 2А та 2Б відповідно.

Середні показники результатів анкетування за опитувальником SAQ в групі 2А (табл. 3.14) демонструють, що відбулося значуще покращення стану пацієнтів в категорії «angina severity» (показник після призначення терапії статистично значуще виріс, та вже не мав статистичної різниці із показником групи порівняння). Проте категорія АФ (частота нападів стенокардії) хоча після лікування і статистично не відрізнялася від групи порівняння, проте не мала статистично значущого покращення при зіставленні із середнім показником до призначення нікорандилу. Такі ж дані було отримано і при статистичному порівнянні динаміки середнього показника категорії DP (сприйняття хвороби).

Таблиця 3.14

Динаміка середніх показників SAQ у пацієнтів із КМД та підвищеною тривожністю при застосуванні комплексної терапії із використанням нікорандилу

Показники SAQ	Середні значення показників		
	Група 2А (n=70)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу	Через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу	
PL, бали	64,3±5,1	72,5±4,2	86,2±5,9
AS, бали	60,2±3,8*	77,7±4,0**	78,1±5,2
AF, бали	78,9±4,8	85,3±8,1**	96,1±4,8
TS, бали	81,6±6,8	82,4±7,7	81,1±8,2
DP, бали	56,0±4,1	69,1±7,1**	77,7±6,8

Примітки: * $p < 0,05$ — статистично достовірною різниця між середніми показниками в групі 2А до та після призначення нікорандилу в комплексному лікуванні;

** $p < 0,05$ — відсутність статистично достовірної різниці між середніми показниками в групі 2А після призначення нікорандилу у зіставленні з групою порівняння.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що при поліпшенні вираженості симптомів мікронаскулярної стенокардії не відбулося достовірного зменшення її частоти, що з найбільшою ймовірністю і не дозволило групі учасників кардинально змінити негативне ставлення до хвороби. В інших категоріях змін не відбулося, а також не було виявлено відмінностей із групою порівняння.

Середні показники результатів анкетування за опитувальником SAQ в групі 2Б наведено в табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Динаміка середніх показників SAQ у пацієнтів із КМД та підвищеною тривожністю на тлі комплексної терапії із використанням нікорандилу та прегабаліну

Показники SAQ	Середні значення показників		
	Група 2Б (n=69)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням лікування	Через 28 ± 3 дні після призначення лікування	
PL, бали	67,1±6,1	70,4±4,6	86,2±5,9
AS, бали	61,5±3,3*	80,1±5,1**	78,1±5,2
AF, бали	78,6±3,4*	92,1±4,1**	96,1±4,8
TS, бали	83,5±4,1	83,2±5,5	81,1±8,2
DP, бали	56,2±5,0*	78,4±5,1**	77,7±6,8

*Примітки:** $p < 0,05$ — статистично достовірна різниця між середніми показниками в групі 2А до та після призначення нікорандилу в комплексному лікуванні;

** $p < 0,05$ — відсутність статистично достовірної різниці між середніми показниками в групі 2А після призначення нікорандилу у зіставленні з групою порівняння.

Дані таблиці 3.15 показують статистично достовірно значущу різницю в середніх значеннях стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS), частоту стенокардії (або її еквівалента) (AF) та ставлення до хвороби (DP) у пацієнтів групи 2Б із мікроvasкулярною стенокардією на тлі призначення нікорандилу з прегабаліном в комплексній терапії. Крім того, лікування коронарної мікроvasкулярної дисфункції нікорандилом призвело до відсутності достовірної різниці у наведених вище середніх показниках при зіставленні з групою порівняння. В інших категоріях змін не відбулося

та не було виявлено статистично достовірних відмінностей із групою порівняння.

Порівняння середніх показників опитувальника SAQ в групах 1, 2А та 2Б після 28 днів призначення терапії наведено на рис. 3.11.

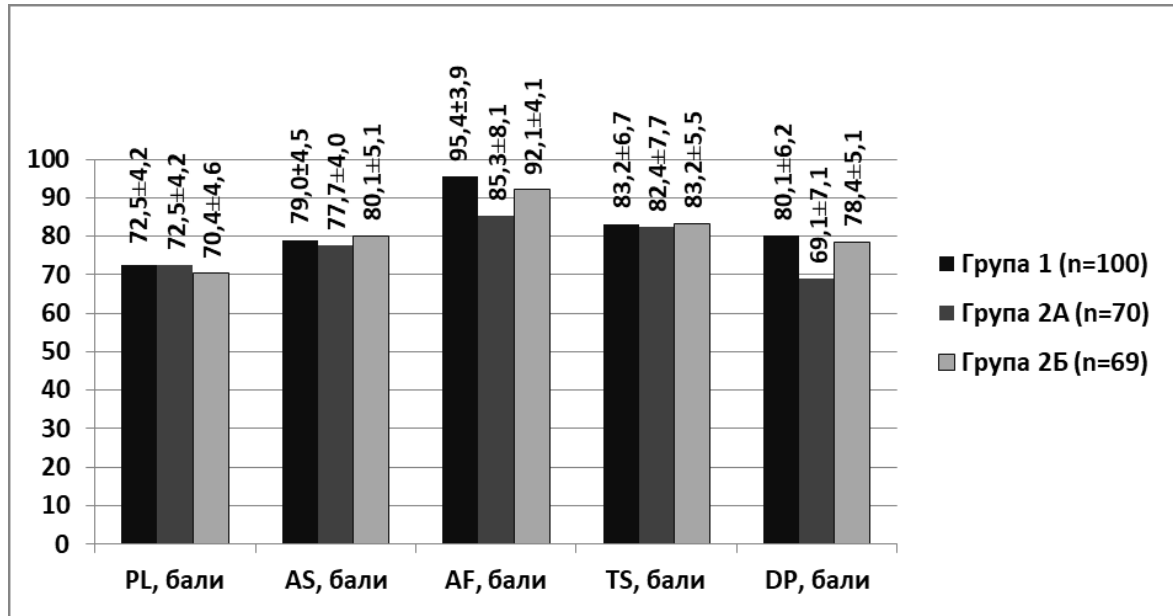


Рис. 3.11 Порівняння середніх показників опитувальника SAQ в групах пацієнтів із КМД без підвищеної тривожності (група 1) та з підвищеною тривожністю (група 2А) після 28 днів прийому нікорандилу в комплексній терапії та в групі з підвищеною тривожністю (група 2Б) після 28 днів прийому нікорандилу та прегабаліну в комплексній терапії

Згідно з даними рис. 3.11, статистично значущих відмінностей достовірної різниці середніх показників SAQ між групами пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією (групи 1, 2А та 2Б) виявлено не було. Але спостерігалася тенденція до нижчих показників категорій «частоти нападів стенокардії» (AF) та «сприйняття захворювання» (DP) в групі 2А порівняно з групами 1 та 2Б. Групи 1 та 2Б мали зівставні середні результати опитування в цих категоріях.

Середні показники результатів анкетування за опитувальником SF-36 у групах 2А та 2Б у зіставленні з групою порівняння наведено у табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Середні значення результатів анкетування за опитувальником SF-36 в групах 2А та 2Б у порівнянні з контрольною групою

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36				Група порівняння (n=50)
	Група 2А (n=70)		Група 2Б (n=69)		
	Перед призначенням нікорандилу	Через 28 ± 3 дні після терапії нікорандилом	Перед призначенням нікорандилу та прегабаліну	Через 28 ± 3 дні після початку терапії «нікорандил± прегабалін»	
PF, бали	62,2± 4,2	66,1± 2,3	63,2± 4,2	85,7± 3,3*/**	84,4± 6,4
RP, бали	65,2± 6,7	69,1± 6,4	66,6± 6,8	71,2± 6,1	67,6± 7,8
BP, бали	70,1± 6,9	71,4± 5,5	68,9± 7,3	70,9± 6,6	76,0± 7,1
GH, бали	56,5± 5,2	67,2± 3,2	58,3± 3,1	76,2± 3,2*/**	78,7± 3,1
VT, бали	67,1± 6,2	73,9± 5,3	70,1± 6,4	73,8± 5,2	73,2± 5,6
SF, бали	81,1± 6,5	82,1± 5,9	83,1± 4,1	80,3± 6,2	84,1± 7,6
RE, бали	81,1± 6,4	82,3± 5,7	79,9± 6,2	82,5± 5,5	86,3± 6,9
MH, бали	71,2± 6,6	73,2± 5,9	71,1± 6,7	72,5± 6,0	74,5± 6,9

Примітки: * $p < 0,05$ — статистично достовірна різниця між середніми показниками в групах до та після призначення комплексного лікування;

** $p < 0,05$ — відсутність статистично достовірної різниці між середніми показниками у групах 2А та 2Б після призначення нікорандилу у зіставленні з групою порівняння.

На нашу думку, найбільш наочно ефект від різниці в лікуванні груп 2А та 2Б видно з даних табл. 3.16. Середні значення показників SF-36 у пацієнтів в групі 2Б з коронарною мікровазулярною дисфункцією та

підвищеною тривожністю мали статистично достовірне покращення в розділах «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH). Проте через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу в групі 2А в цих показниках не відбулося статистично достовірних змін, спостерігалася лише тенденція до покращення, яка не мала статистичного підтвердження достовірності. Крім того, через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу лише у пацієнтів групи 2Б із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю, які отримували нікорандил та прегабалін в комплексній терапії, було констатовано відсутність статистично достовірної різниці в середніх показниках розділів «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH) у зіставленні з групою порівняння. У групі 2А (що отримувала на тлі коронарної мікрovasкулярної дисфункції та підвищеної тривожності лише нікорандил), незважаючи на тенденцію до покращення в середніх показниках розділів «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH), у зіставленні з групою порівняння, все ще залишалася достовірна відмінність із нижчими значеннями в групі 2А. Це вказує на недостатній клінічний ефект нікорандилу щодо стенокардії при лікуванні мікрovasкулярної стенокардії на тлі підвищеної тривожності.

Динаміку середніх показників кількості балів за опитувальником HADS у пацієнтів з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю на тлі призначення лікування нікорандилом (група 2А) у зіставленні з учасниками групи порівняння наведено в табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Динаміка середніх балів HADS у пацієнтів із КМД та підвищеною тривожністю при лікуванні нікорандилом (група 2А) та в групі порівняння

Характеристика	Середні значення показників HADS		
	Група 2А (n=70)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу в комплексній терапії	Через 28 ± 3 дні після початку терапії нікорандилом	
Середній показник кількості балів за опитувальником HADS	16,2±1,2	14,9±1,1	6,3±0,5*

*Примітка:** $p < 0,05$ — достовірна різниця із середніми показниками у групі 2А перед призначенням нікорандилу в складі комплексної терапії.

Як видно з даних табл. 3.17, середній показник рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією групи 2А через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу в комплексному лікуванні, відповідно до опитувальника HADS, не мав статистично достовірної різниці з таким показником перед призначенням препарату та залишався достовірно вищим у пацієнтів групи порівняння. Це вказує на відсутність ефекту препарату щодо показників тривожності у хворих на мікрovasкулярну стенокардію. Тенденцію (що не мала статистичного підтвердження) до зниження показників тривожності можна пояснити покращенням клінічних проявів стенокардії на тлі збільшення вазодилаторного резерву коронарного мікроциркуляторного русла при прийомі нікорандилу, та, відповідно, невеликим зниженням тривожності щодо перебігу хвороби. Проте даний ефект не мав статистичної достовірності, а отже, не повинен братися до уваги.

Динаміку середніх показників кількості балів за опитувальником Тейлора у пацієнтів з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю на тлі призначення лікування нікорандилом

(група 2А) у зіставленні з учасниками групи порівняння наведено в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Динаміка середніх балів за опитувальником Тейлора у групі пацієнтів із КМД та підвищеною тривожністю при лікуванні нікорандилом (група 2А) та в групі порівняння

Характеристика	Середні значення показників опитувальника Тейлора		
	Група 2А (n=70)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу в комплексній терапії	Через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу	
Середній показник кількості балів за опитувальником Тейлора	36,7±2,1	31,4±3,0	15,1±1,2*

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірна різниця із середніми показниками в групі 2А перед призначенням нікорандилу в складі комплексної терапії.

Як видно з даних табл. 3.18, середній показник рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією групи 2А через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу в комплексному лікуванні, відповідно до опитувальника Тейлора, також не мав статистично достовірної різниці з таким показником перед призначенням препарату та залишався достовірно вищим у пацієнтів групи порівняння. Це повторно вказує на відсутність ефекту препарату щодо показників тривожності у хворих на мікроvasкулярну стенокардію на тлі його прийому. Спостерігалася статистично незначна тенденція до зниження рівня тривоги, яку аналогічно з подібною тенденцією за опитувальником Тейлора можна пояснити покращенням клінічних проявів стенокардії внаслідок збільшення вазодилататорного резерву коронарного мікроциркуляторного русла при прийомі нікорандилу. Проте, як і у випадку опитувальника HADS, даний

ефект не мав статистичної достовірності, а отже, не повинен братися до уваги.

Динаміку середніх балів за опитувальником HADS у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю на тлі призначення лікування нікорандилом та прегабаліном (група 2Б) у зіставленні з учасниками групи порівняння наведено в табл. 3.19.

Таблиця 3.19

Динаміка середніх балів за шкалою HADS у пацієнтів групи 2Б та в групі порівняння

Характеристика	Середні значення показників HADS		
	Група 2Б (n=69)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу в комплексній терапії	Через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу	
Середній показник кількості балів за опитувальником HADS	15,9±1,0	6,9±0,4*	6,3±0,5*

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірна різниця із середніми показниками в групі 2Б перед призначенням нікорандилу та прегабаліну в комплексній терапії.

Як видно з даних таблиці 3.19, середній показник бальної оцінки рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю (група 2Б) через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу разом із прегабаліном в комплексному лікуванні, відповідно до опитувальника HADS, достовірно знизився та був статистично зіставним (не мав достовірної різниці) із таким у пацієнтів групи порівняння. Беручи до уваги вищезазначений ймовірний взаємозв'язок підвищеної тривожності та мікрovasкулярної стенокардії, це може свідчити про вищу ефективність комплексного підходу до терапії таких пацієнтів завдяки одночасному застосуванню коронарного вазодилататора з прегабаліном.

Динаміку середніх показників кількості балів за опитувальником Тейлора у пацієнтів з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю на тлі призначення лікування нікорандилом та прегабаліном (група 2Б) у зіставленні з учасниками групи порівняння наведено в табл. 3.20.

Таблиця 3.20

Динаміка середніх балів за опитувальником Тейлора у пацієнтів з КМД та підвищеною тривожністю на тлі лікування нікорандилом та прегабаліном (група 2Б) та в групі порівняння

Характеристика	Середні значення показників опитувальника Тейлора		
	Група 2Б (n=69)		Група порівняння (n=50)
	Перед призначенням нікорандилу в комплексній терапії	Через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу	
Середній показник кількості балів за опитувальником Тейлора	35,4±3,1	17,6±3,0*	15,1±1,2*

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірна різниця між середніми показниками в групі 2Б перед призначенням нікорандилу та прегабаліну в комплексній терапії.

Як видно з даних таблиці 3.20, середній показник бальної оцінки рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю (група 2Б) через 28 ± 3 дні після призначення нікорандилу разом із прегабаліном в комплексному лікуванні, відповідно до опитувальника Тейлора, достовірно знизився та вже не мав достовірної різниці із таким у пацієнтів групи порівняння. Як і у випадку динаміки середнього показника кількості балів за опитувальником HADS, з огляду на вищезазначений ймовірний взаємозв'язок підвищеної тривожності та мікрovasкулярної стенокардії, ми можемо пояснити це більшою ефективністю комплексного підходу до терапії пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеною тривожністю завдяки одночасному застосуванню коронарного вазодилататора з прегабаліном.

Загалом, дані динаміки середніх показників кількості балів в обох опитувальниках (HADS та Тейлора) вказують на достовірно кращий ефект схеми «нікорандил±прегабалін» щодо лікування тривожності у хворих на мікрovasкулярну стенокардію з підвищеним її рівнем порівняно з призначенням самого лише нікорандилу. Це пояснюється транквілізуючим та анксиолітичним ефектом прегабаліну в комплексній терапії.

Для більш наочного порівняння ефектів ми провели статистичне порівняння катамнестичних показників обох опитувальників на тлі лікування нікорандилом (група 2А) та нікорандилом+прегабаліном (група 2Б). Вихідні значення середніх показників бальної оцінки рівня тривожності за опитувальниками HADS та Тейлора у групах 2А та 2Б склали: $16,2 \pm 1,2$ проти $15,9 \pm 1,0$ та $36,7 \pm 2,1$ проти $35,4 \pm 3,1$ балів відповідно. Наведені показники статистично не різнилися між собою ($p > 0,05$), що означало зіставність вихідних значень.

Водночас через 28 ± 3 дні після початку терапії нікорандилом та нікорандилом разом із прегабаліном значення середніх показників бальної оцінки рівня тривожності за опитувальниками HADS та Тейлора у групах 2А та 2Б склали: $14,9 \pm 1,1$ проти $6,9 \pm 0,4$ та $31,4 \pm 3,0$ проти $17,6 \pm 3,0$ балів відповідно. Наведена різниця мала статистичну достовірність зі значним покращенням показників у пацієнтів групи 2Б, яким призначали обидва препарати.

Для визначення показника ефективності призначення нікорандилу та прегабаліну в комплексній терапії підвищення рівня тривожності у хворих на мікрovasкулярну стенокардію, нами було проаналізовано динаміку кількості пацієнтів із показниками ≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора (рис. 3.12).

Як видно з даних, представлених на рис. 3.12, на тлі лікування нікорандилом пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеною тривожністю (група 2А) лише у 7 (10,0%) з 70 випадків було констатовано нормалізацію рівня тривоги, при цьому залишалася статистично

достовірною різниця з групою порівняння ($\chi^2=59,7$; $p<0,05$). Ми вважаємо, що в цьому випадку нікорандил, покращуючи перебіг мікрovasкулярної стенокардії, зменшує її симптоми, а у частини пацієнтів підвищена тривожність нормалізується внаслідок зменшення відчуття ішемії міокарда. З іншого боку, спостерігається значне зниження кількості пацієнтів із показниками ≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора на тлі прийому нікорандилу та прегабаліну в групі 2Б, а достовірною різниця цього показника у зіставленні з групою порівняння зникає ($\chi^2=0,2$ $p>0,05$). Порівнюючи між собою динаміку кількості пацієнтів із підвищеною тривожністю в групах 2А та 2Б на тлі прийому відповідного лікування, ми констатуємо статистично достовірну різницю в даному показнику через 28 ± 3 дні прийому нікорандилу та нікорандилу з прегабаліном відповідно ($\chi^2=73,7$ $p<0,05$). При цьому вихідні дані в обох групах були очевидно зіставними (100% пацієнтів обох груп мали підвищений рівень тривожності). Це означає, що призначення нікорандилу з прегабаліном у пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеною тривожністю, за даними опитувальників HADS та Тейлора, є ефективним у 82,6% щодо нормалізації рівня тривоги. При цьому група 2Б за кількістю «тривожних пацієнтів» стала зіставною з групою порівняння, а отже, частота підвищеної тривожності майже зрівнялася з такою в групі практично здорових учасників.

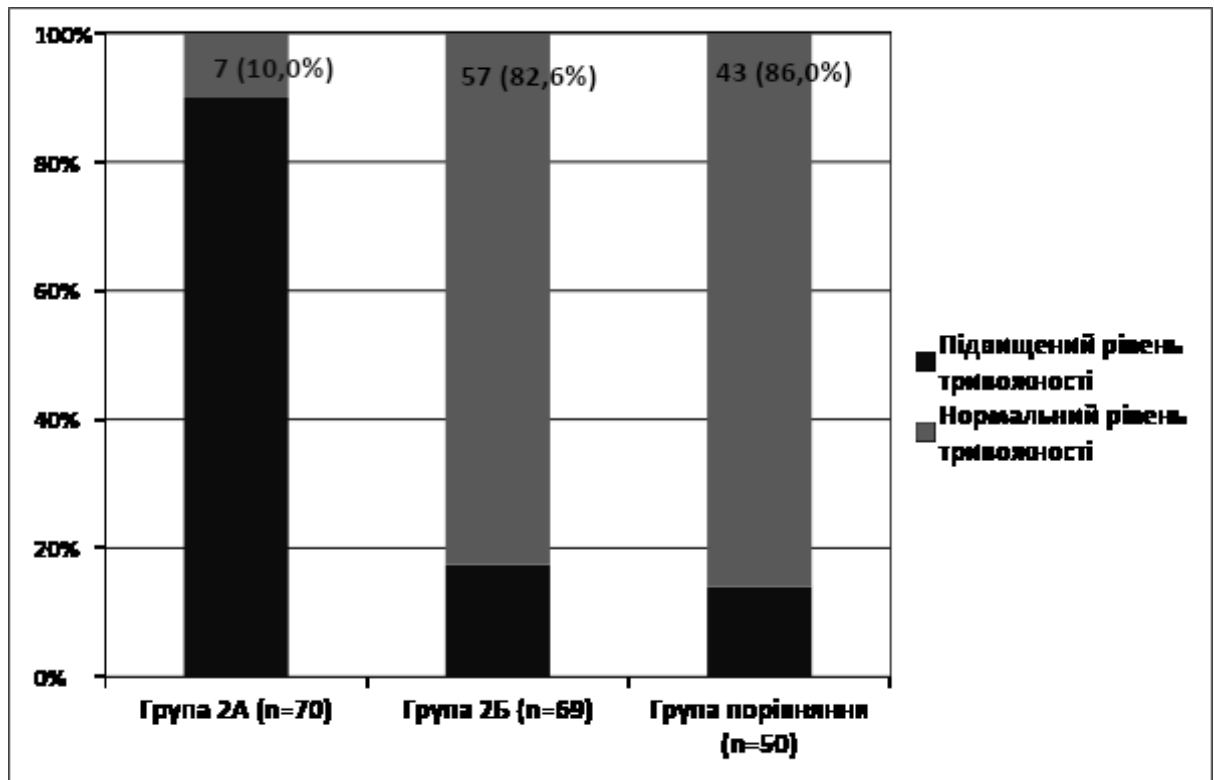


Рис. 3.12 Кількість пацієнтів із показниками ≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора в групах 2А та 2Б після 28 ± 3 дні лікування нікорандилом та нікорандилом із прегабаліном у зіставленні з групою порівняння

Для визначення впливу обох схем лікування на резерв коронарної вазодилатації через 28 ± 3 дні терапії нами було проведено ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК у пацієнтів обох груп (рис. 3.13-3.14).

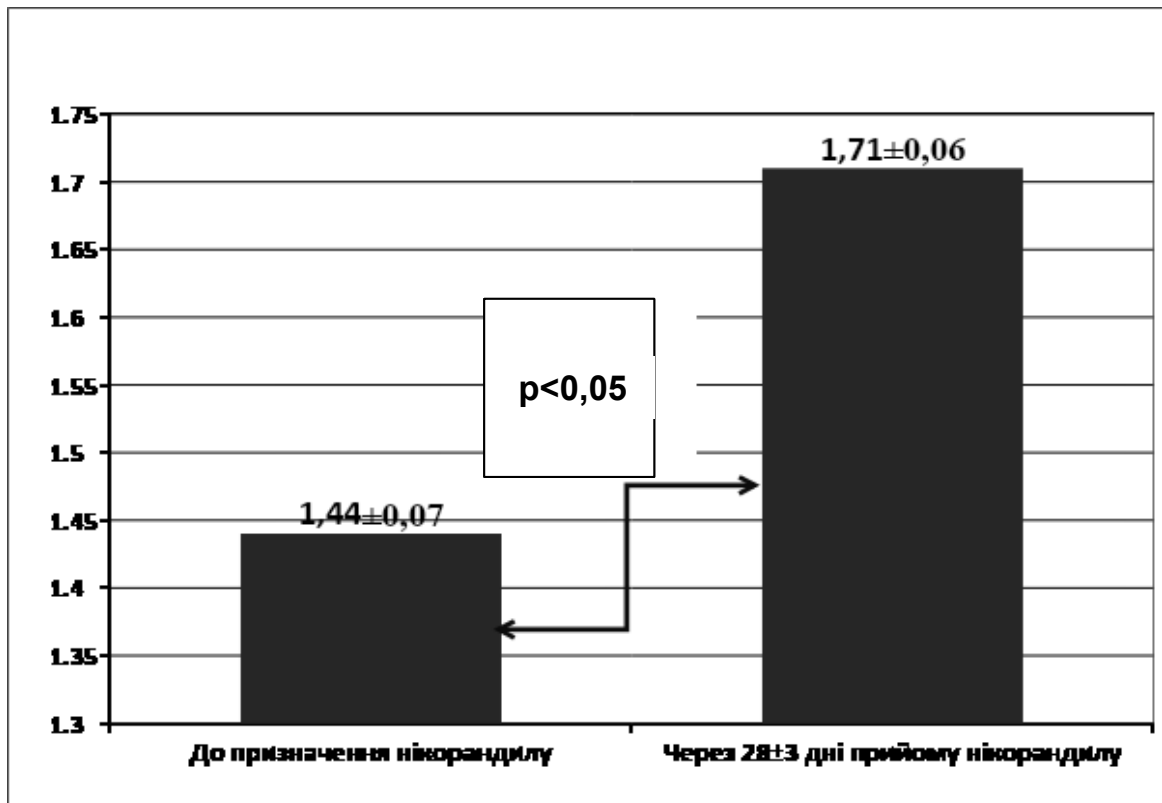


Рис. 3.13 Середні показники іРКК в групі пацієнтів із КМД та підвищеною тривожністю до та після прийому нікорандилу в комплексній терапії протягом 28 ± 3 дні (група 2А)

Як видно з даних рис. 3.13, середні показники іРКК в групі пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеною тривожністю на тлі прийому нікорандилу в комплексному лікуванні (група 2А) достовірно зросли, що вказувало на підвищення резерву коронарної вазодилатації під дією даної терапії. При цьому середній показник іРКК, досліджений катамнестично, не досягав нормальних значень.

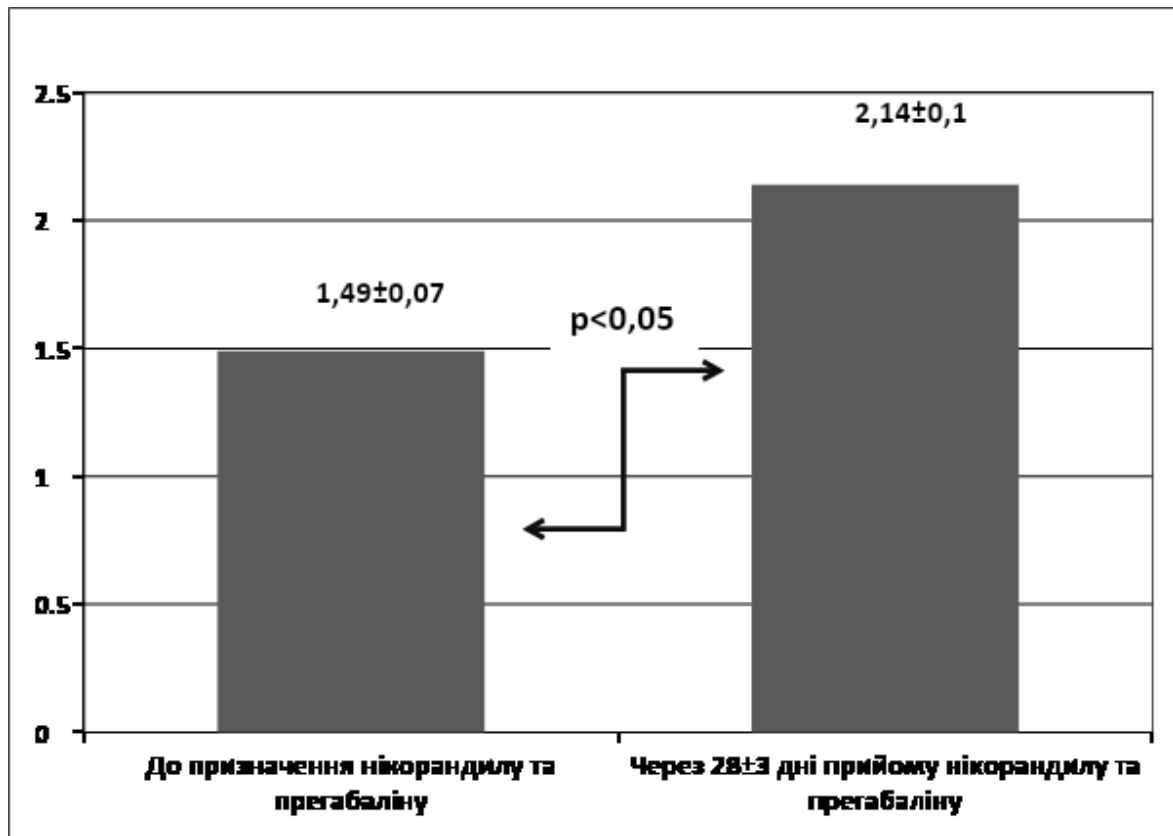


Рис. 3.14 Середні показники іРКК в групі пацієнтів із КМД та підвищеною тривожністю до та після прийому нікорандилу з прегабаліном в комплексній терапії протягом 28 ± 3 дні (група 2Б)

Як видно з даних рис. 3.14, середні показники іРКК в групі пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеною тривожністю на тлі прийому нікорандилу та прегабаліну в комплексному лікуванні (група 2Б) також достовірно зросли, що вказувало на підвищення резерву коронарної вазодилатації під дією даної терапії. При цьому, на відміну від результатів групи 2А, середній показник іРКК, досліджений катamnестично, досягнув та перевищив нормативні показники.

Задля формування більш достовірних висновків ми порівняли результати впливу схем лікування у групах 2А та 2Б на іРКК із такими результатами в групі 1 з підрозділу 3.4. Результати наведено на рис. 3.15.

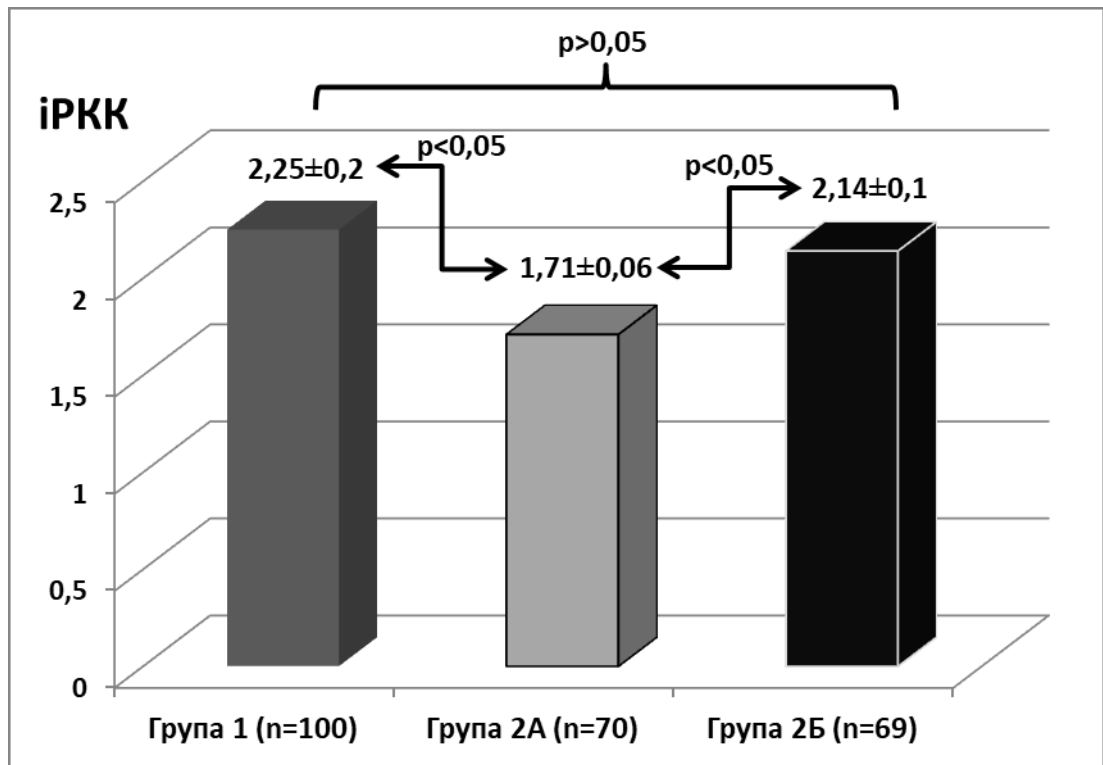


Рис. 3.15 Середні показники іРКК в групах 1, 2А та 2Б через 28 ± 3 дні після початку терапії

Як видно з даних рис. 3.15, через 28 ± 3 дні після початку прийому нікорандилу в комплексному лікуванні пацієнтів груп 1 та 2А, а також нікорандилу та прегабаліну в групі 2Б, середні показники іРКК мали наступні характеристики:

- У групі 2А середній показник іРКК залишався достовірно нижчим порівняно з такими показниками у групах 1 та 2Б.
- У групі 2Б середній показник іРКК виявився достовірно вищим порівняно з таким показником у групі 2А.
- У групі 2Б середній показник іРКК став порівняним із таким показником у групі 1.

Для визначення ефективності різних схем терапії мікрovasкулярної стенокардії нами порівняно частоту зникнення коронарної мікрovasкулярної дисфункції у групах 1, 2А та 2Б на тлі різних схем лікування (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Частота КМД через 28 ± 3 дні застосування різних схем терапії у пацієнтів з та без підвищеного рівня тривожності

Пацієнти	іРКК	
	<2	≥ 2
Група 1 (n=100)	14 (14,0%)	86 (86,0%)
Група 2А (n=70)	33 (47,1%)	37 (52,9%)
Група 2Б (n=69)	7 (10,1%)	62 (89,9%)

Дані, наведені в табл. 3.21, показують, що застосування лише нікорандилу у групі пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю нормалізує резерв коронарної вазодилатації достовірно рідше ($\chi^2=23,2$; $p<0,05$), ніж застосування терапевтичної схеми «нікорандил+прегабалін», а його ефективність достовірно нижче, ніж серед хворих на мікроvasкулярну стенокардію без підвищеного рівня тривожності. З іншого боку, застосування терапевтичної схеми «нікорандил+прегабалін» у групі пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією та підвищеною тривожністю нормалізує резерв коронарної вазодилатації порівнянно з використанням лише нікорандилу в комплексному лікуванні у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією з нормальним рівнем тривожності.

Для дослідження впливу різних схем лікування на об'єктивні ознаки ішемії міокарда внаслідок коронарної мікроvasкулярної дисфункції нами було досліджено показники GLS у пацієнтів до та після 28 ± 3 дні призначення препаратів. Результати наведено на рис. 3.16.

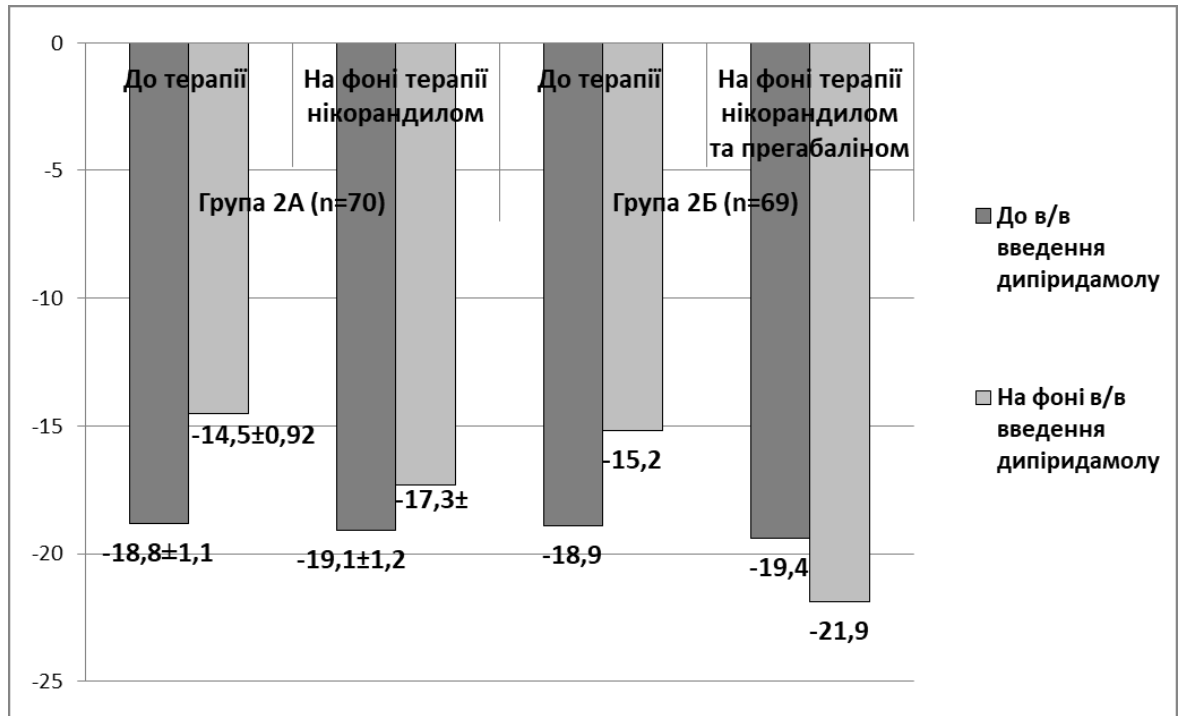


Рис. 3.16 Середні показники GLS на тлі введення дипіридамолу у пацієнтів груп 2А та 2Б до та після 28 ± 3 дні призначення відповідних схем лікування мікрovasкулярної стенокардії

Як видно з даних рис. 3.16, додавання до комплексної терапії пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем тривожності як нікорандилу (група 2А), так і нікорандилу з прегабаліном (група 2Б) сприяло достовірному покращенню середніх показників GLS на тлі введення дипіридамолу порівняно з вихідними значеннями ($-14,5 \pm 0,92$ проти $-18,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Проте в групі 2Б показники GLS при обстеженні через 28 ± 3 дні терапії знижувалися на тлі введення дипіридамолу, тоді як в групі 2А — підвищувалися, що вказувало на персистенцію ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії з провокацією дипіридамолом в групі 2А. При цьому через 28 ± 3 дні відповідних схем лікування середній показник GLS на тлі провокації дипіридамолом в групі 2Б був статистично значуще нижчим, ніж у групі 2А ($-22,9 \pm 1,0$ проти $-18,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Вищенаведене вказує на те, що використання як схеми комплексної терапії із додаванням нікорандилу, так і схеми «нікорандил+прегабалін» сприяє зменшенню

ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії; проте друга схема дозволяє достовірно покращити ці показники порівняно з першою.

Через 12 місяців терапії пацієнтам групи 2Б було повторно проведено клініко-інструментальне обстеження на наявність коронарної мікрovasкулярної дисфункції.

Таблиця 3.22

Частота КМД через 1 та 12 місяців застосування різних схем терапії у пацієнтів з та без підвищеного рівня тривожності

Пацієнти	Катамнез	іРКК	
		<2	≥2
Група 1 (n=100)	1 місяць	14 (14,0%)	86 (86,0%)
	12 місяців	9 (9,6%)*	85 (90,4%)*
Група 2Б (n=69)	1 місяць	7 (10,1%)	62 (89,9%)
	12 місяців	5 (7,7%)**	60 (92,3)**

Примітка: *за 12 місяців зв'язок із 6 пацієнтами групи 1 було втрачено; ** за 12 місяців зв'язок із 4 пацієнтами групи 2Б було втрачено; достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку за критерієм χ^2 -square в групах 1 та 2Б виявлено не було ($p > 0,05$).

Як видно з даних таблиці 3.22, тривале застосування нікорандилу та прегабаліну впродовж перших 28 днів лікування мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів з підвищеним рівнем тривожності показало ефективність схеми щодо частоти повної відсутності проявів ішемії міокарда та коронарної мікрovasкулярної дисфункції. При цьому отримані результати були порівнянними з результатами лікування лише нікорандилом у пацієнтів без наявності підвищеного рівня тривожності.

Щодо пацієнтів групи 2А (пацієнти із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеним рівнем тривожності, яким застосовували тільки нікорандил), серед яких лише приблизно у половини були ознаки зникнення коронарної мікрovasкулярної дисфункції через 28 днів після початку терапії, то після катамнестичного спостереження протягом 28 днів, отримавши дані щодо

вищої ефективності поєднання нікорандилу та прегабаліну, пацієнтів цієї групи перевели на терапію нікорандилом 10 мг 2 рази на добу (тривало) + прегабаліном 75 мг 2 рази на добу (4 тижні). Динаміку показників через 1 місяць після зміни схеми терапії та через 12 місяців лікування наведено в табл. 3.23.

Таблиця 3.23

Частота КМД через 1 і 12 місяців після короткочасного (1 місяць) додавання прегабаліну до комплексної терапії з нікорандилом пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності

Пацієнти	Катамнез	іРКК	
		<2	≥2
Група 2А (n=70)	Через 1 місяць після початку терапії нікорандилом	33 (47,1%)	37 (52,9%)
	Через 1 місяць після початку терапії нікорандилом з додаванням прегабаліну	9 (12,9%)	61 (87,1%)
	Через 12 місяців після початку одномісячного курсу терапії прегабаліном на тлі тривалого застосування нікорандилу	7 (10,4%)*	50 (89,6%)*

Примітка: *за 12 місяців зв'язок із 3 пацієнтами групи 2А було втрачено.

Отже, зміна схеми лікування мікровазулярної стенокардії при підвищеному рівні тривожності шляхом додавання до тривало застосованого нікорандилу одномісячного курсу прегабаліну (75 мг двічі на добу) достовірно зменшила через 4 тижні кількість пацієнтів з ознаками коронарної мікровазулярної дисфункції (за критерієм chi-square; $p < 0,05$), а ефективність залишалася на одному рівні впродовж 12-місячного катамнезу (достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного

кровотоку через 1 та 12 місяців за критерієм chi-square виявлено не було ($p > 0,05$)).

Таким чином, нами запропоновано наступний алгоритм (рис. 3.16) лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції з урахуванням наявності підвищеної тривожності:

Алгоритм лікування мікрovasкулярної стенокардії «нікорандил±прегабалін»



Рис. 3.16 Алгоритм лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції з урахуванням наявності підвищеної тривожності

Висновки до Розділу 3

1. Серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій причиною ішемії міокарда в 77,6% випадках була коронарна мікровазулярна дисфункція, у 15,7% випадків — порушення співвідношення постачання/потреба в оксигенації внаслідок гіпертрофії міокарда та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, у інших 6,7% пацієнтів — коронарний вазоспазм.

2. Коронарна мікровазулярна дисфункція у 64,6% випадків поєднується із порушенням вуглеводного обміну ($HbA1c \geq 5,7\%$), у 58,4% випадків — із підвищеним рівнем загальної тривожності, що достовірно знижує якість життя пацієнтів.

3. Серед пацієнтів із коронарною мікровазулярною дисфункцією, без підвищеного рівня тривожності та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій призначення нікорандилу у 86,0% випадків сприяло нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку та достовірному зниженню проявів мікровазулярної стенокардії.

4. У пацієнтів з ІХС, відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, коронарною мікровазулярною дисфункцією та підвищеним рівнем загальної тривожності призначення нікорандилу та прегабаліну сприяло встановленню достовірно вищих рівнів індексу резерву коронарного кровотоку ($2,14 \pm 0,1$ проти $1,71 \pm 0,06$ відповідно, $p < 0,05$) та достовірно частіше — зникненню ознак мікровазулярної стенокардії (89,9% проти 52,9% відповідно; $p < 0,05$) порівняно з призначенням лише нікорандилу.

5. Застосування алгоритму «нікорандил±прегабалін» для лікування мікровазулярної стенокардії залежно від наявності підвищеного рівня тривожності сприяло ефективному лікуванню коронарної мікровазулярної дисфункції у 86,0% пацієнтів без підвищеного рівня тривожності та у 89,9% учасників із підвищеним рівнем тривожності через 1 місяць терапії та

зберігало даний ефект у 90,4% та 92,3% випадків, відповідно, через 12 місяців після початку використання даного алгоритму.

Матеріали розділу представлені в наступних публікаціях:

1. Марушко ЄЮ, Джунь ЯЮ, Руденко НМ. Алгоритм діагностики хворих з ішемічною хворобою серця залежно від стану коронарного кровообігу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023;31(4):34-39. doi:10.30702/ujcvs/23.31(04)/MR055-3439.

2. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Мікрovasкулярна стенокардія як причина ішемічної хвороби серця при відсутності значимого атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Медична наука України. 2024;20(3):4-9. doi:10.32345/2664-4738.2.2024.

3. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Патofізіологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(59):63. doi:10.30978/ТВ2024-4-63.

4. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ. Алгоритм ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця та кадiо-ренальним-метаболичним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2025;33(1):48-53. doi:10.63181/ujcvs.2025.33(1).

5. Марушко ЄЮ, Джунь ЯЮ. Лікування мікрovasкулярної стенокардії при відсутності значимого атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих із кардіоренальним метаболичним синдромом. Діабет, ожиріння, метаболичний синдром. 2024;13(5):45-49. doi:10.57105/2415-7252-2024-5-02.

6. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Кучерява МВ. Роль ішемії міокарда в розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду в пацієнтів з кардіоренально-метаболичним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(3):38-44. doi:10.30702/ujcvs/24.32(03)/MM047-3844.

7. Марушко ЄЮ, Левадська АА. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів із кардіо-ренальним-метаболичним синдромом. Медична наука України. 2024;20(4). doi:10.32345/2664-4738.4.2024.

РОЗДІЛ 4

КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ ПРОВОДИЛОСЯ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ

4.1 Вплив стентування коронарних артерій на стан вінцевого мікроциркуляторного русла

З метою вивчення впливу імплантації коронарних стентів на стан дистального мікроциркуляторного русла стентованої артерії, нами було відібрано 50 пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин, яким було проведено планове черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) у ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з березня 2018 по грудень 2022 року. Критеріями включення учасників у дане дослідження були:

- гемодинамічно значуще ураження передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) (стеноз просвіту за діаметром $\geq 70\%$);
- відсутність повної або функціонуючої оклюзії ПМШГ;
- задовільна візуалізація дистальних відділів ПМШГ під час ехокардіографії;
- відсутність трансмурального ураження міокарда передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ (QS-патерн у відведеннях V1-V6 електрокардіограми, аневризма або акінез передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ за даними ЕХО-КГ, фіброз $\geq 50\%$ товщини міокарда сегментів 1, 2, 7, 8, 13, 14 та 17 ЛШ за даними МРТ серця з в/в контрастуванням гадолінієм).

Серед учасників дослідження було 29 (58,0%) чоловіків та 21 (42%) жінка. Середній вік пацієнтів склав $52,1 \pm 0,3$ року.

На момент обстеження стенокардія напруги I ФК відзначалася у 16 (32,0%) осіб, II ФК — у 30 (60,0%) учасників, тоді як 4 (8,0%) пацієнти пред'являли скарги, що відповідали III ФК стенокардії напруги. В анамнезі гострий не-Q-інфаркт міокарда передньо-перегородково-верхівкової

ділянки ЛШ перенесли 8 (16,0%) пацієнтів, гострий не-Q-інфаркт міокарда задньо-нижньої стінки ЛШ — 6 (12,0%), гострий задній інфаркт міокарда із зубцем Q в анамнезі — 3 (6,0%) пацієнти. Давність інфаркту міокарда становила від 3 до 14 місяців на момент обстеження (в середньому $6,1 \pm 1,3$ місяця). Середній показник ФВ ЛШ становив $56,2 \pm 0,9\%$ (47-71%). Супутньою кардіальною патологією були: невелика недостатність мітрального клапана — у 24 (48,0%) випадках, помірна мітральна недостатність — у 3 (6,0%) випадках (вторинна внаслідок рестрикції задньої стулки МК), невеликий аортальний стеноз — у 2 (4,0%) випадках, двостулковий АК — у 1 (2,0%) випадку, дилатація висхідної аорти та/чи її кореня (понад 40 мм за даними ехокардіографії) — у 4 (8,0%) випадках, пароксизмальна форма фібриляції передсердь спостерігалася у 7 (14,0%) учасників. Із супутніх захворювань найчастіше траплялися: гіпертонічна хвороба — у 41 (82,0%) пацієнта, порушення вуглеводного обміну (переддіабет / інсулінонезалежний ЦД 2 типу) — у 15 (30%) учасників, надмірна вага/ожиріння ($IMT > 25$ кг/м²) — у 31 (62,0%) особи, хронічна хвороба нирок \geq III ст. — у 8 (16,0%) пацієнтів.

Тест із фізичним навантаженням перед процедурою проводився 38 (76,0%) з 50 учасників та був позитивним в 30, сумнівним — у 8 випадках.

За даними інвазивної коронарографії ураження ПМШГ зі стенозом просвіту за діаметром 70-90% спостерігалось у 45 (90,0%) пацієнтів, зі стенозом 90-99% — у 5 (10,0%). Ураження 1-ї діагональної гілки (зі стенозуванням просвіту судини не менше ніж 70%) виявлено у 2 (4,0%) пацієнтів, гемодинамічно значуще ураження системи ПКА (зі стенозом просвіту судини не менше ніж на 70%) — у 15 (30,0%) учасників, гемодинамічно значуще ураження системи ОГ (зі стенозом просвіту судини не менше ніж на 70%) — у 12 (24,0%) осіб. Загалом односудинне ураження вінцевих судин мали 25 (50,0%) учасників, двосудинне ураження — 22 (44,0%) пацієнти, трисудинне ураження — 3 (6,0%) особи. В усіх випадках ураження були локальними, що дозволило Серцевій команді прийняти

спільне з пацієнтами рішення щодо ЧКВ як оптимальної тактики повної реваскуляризації міокарда.

На момент госпіталізації пацієнти отримували антиангінальну, антитромбоцитарну, антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію, зокрема:

- **бета-блокатори** — 50 (100%) пацієнтів:
бісопролол — 35 (70,0%), небіволол — 15 (30,0%);
- **блокатори АПФ/сартани** — 37 (74,0%) пацієнтів:
раміприл — 5 (10,0%), периндоприл — 22 (44,0%),
валсартан — 10 (20,0%);
- **блокатори кальцієвих каналів** — 13 (26,0%) пацієнтів:
амлодипін — 11, лерканідипін — 2 ;
- **Сечогінні** — 13 (26,0%) учасників:
індапамід — 2, спіронолактон/еплеренон — 8, комбінацію
індапамід+спіронолактон/еплеренон — 3 учасники;
- **Ацетилсаліцилову кислоту 75-100 мг/добу** — 26 (52,0%)
пацієнтів;
- **Клопідогрель 75 мг+ацетилсаліцилова кислота** — 16
(32,0%) пацієнтів;
- **Клопідогрель 75 мг** — 8 (16,0%) пацієнтів;
- **Статини** отримували усі пацієнти: розувастатин – 41
(82,0%), аторвастатин – 9 (18,0%);
- **Антикоагулянти** застосовувалися у 5 (10,0%) випадках:
рivarоксабан — у 4, дабігатран — у 1.
- На момент проведення ехокардіографії із в/в введенням
дипіридамолу всі препарати **нітрогліцерину/молсидоміну**
були скасовані за добу до тестування.

Для визначення коронарної мікрovasкулярної дисфункції усім учасникам за 24-48 годин до проведення коронарографії виконували ехокардіографію з в/в введенням дипіридамолу згідно зі стандартним

протоколом. Strain imaging міокарда ЛШ перед реваскуляризацією не проводили, оскільки через поєднання стенозуючого та мікрovasкулярного ураження коронарних артерій діагностична цінність щодо значущості коронарної мікрovasкулярної дисфункції вважалася нами низькою. Крім того, проводили анкетування за опитувальниками HADS та Тейлора. Частота виявлення $iPKK < 2$ в басейні ПМШГ ЛКА представлена на рис. 4.1.

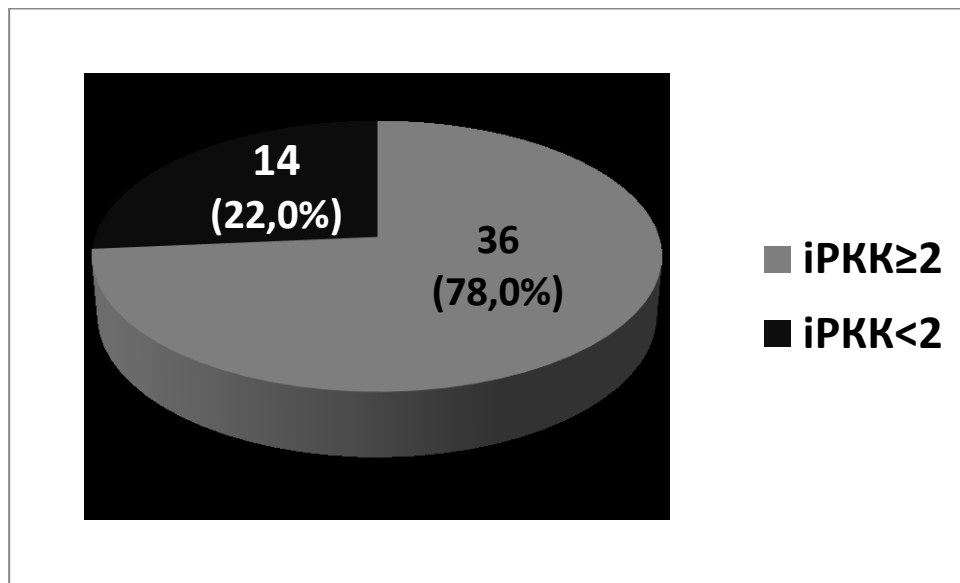


Рис. 4.1 Частота КМД у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій перед проведенням ЧКВ

Примітка: $iPKK$ — індекс резерву коронарного кровотоку.

Як видно з даних рис. 4.1, понад 1/4 пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій має супутню коронарну мікрovasкулярну дисфункцію. При порівнянні поширеності порушення вуглеводного обміну (переддіабет/цукровий діабет 2 типу, на що вказує рівень глікованого гемоглобіну в сироватці крові понад 5,6%) ми виявили, що 13 (92,9%) з 14 учасників з $iPKK < 2$ належали до цієї групи пацієнтів, тоді як дисглікемія була лише у 2 (5,6%) осіб з нормальною функцією вільного мікроциркуляторного русла ($\chi^2=25,6$; $p < 0,05$).

Усім пацієнтам було проведено планове черезшкірне коронарне втручання. Ускладнень не було, результат був добрим (TIMI 3). Коронарні стенти з медикаментозним покриттям було імплантовано в ПМШГ ЛКА 50

(100%) пацієнтам: в 1 діагональну гілку — у 2-х (4,0%) випадках, в ПКА (зі стенозом) — у 15 (30,0%) випадках, в ОГ — у 12 (24,0%) випадках. Усім пацієнтам було призначено подвійну антитромбоцитарну терапію (клопідогрель 75 мг + ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг) на 12 місяців з моменту стентування з подальшим переходом на монотерапію аспірином або клопідогрелем.

Повторний огляд пройшли усі пацієнти через 28 ± 3 дні. Учасникам виконували ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу, на тлі інфузії визначали іРКК та global longitudinal strain (GLS). Крім того, проводили анкетування за опитувальниками HADS та Тейлора, порівнюючи результати з показниками до ЧКВ (таблиця 4.1). Результати визначення іРКК в басейні ПМШГ ЛКА були наступними:

- іРКК <2 відзначався у 15 (30,0%) пацієнтів;
- іРКК ≥ 2 був виявлений у 35 (70,0%) учасників.

Достовірної різниці у частоті коронарної мікрovasкулярної дисфункції серед учасників до та після стентування коронарних артерій виявлено не було ($\chi^2=0,048$; $p>0,05$). Середні показники іРКК у пацієнтів до та після ЧКВ наведено на рис. 4.2.

Як показує рис. 4.2, після ЧКВ у пацієнтів з ІХС спостерігається тенденція до збільшення іРКК по ПМША ЛКА порівняно з вихідними значеннями, проте достовірної різниці не виявлено.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про відсутність впливу стентування коронарних артерій на частоту коронарної мікрovasкулярної дисфункції та показники резерву вазодилатації мікроциркуляторного вінцевого русла в групі пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом КА.

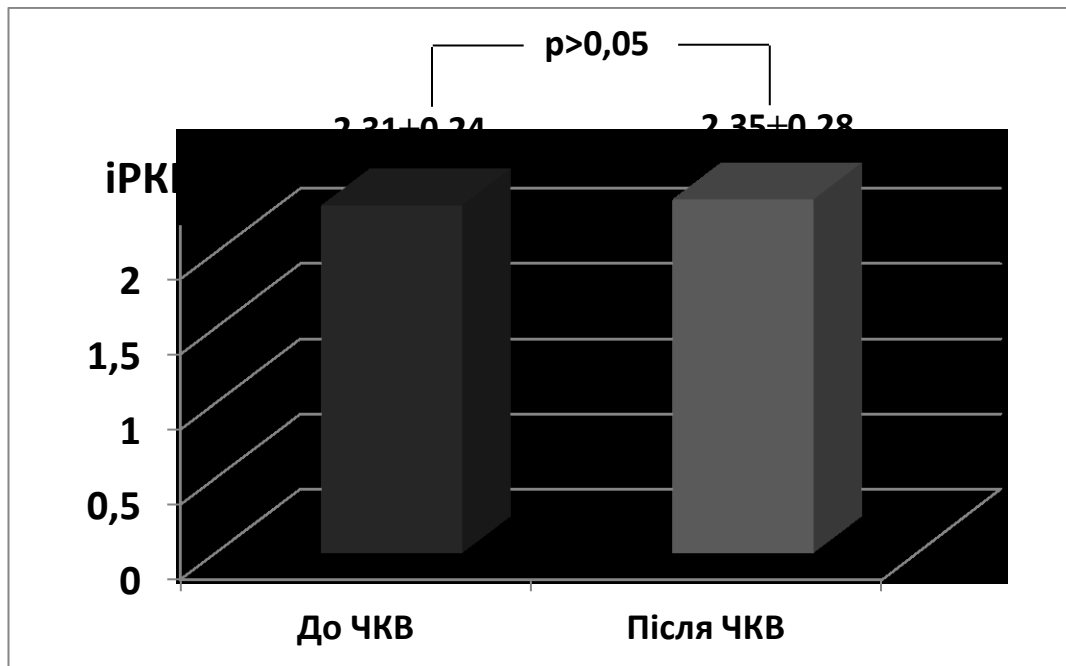


Рис. 4.2 Середні показники індексу коронарного резерву кровотоку по ПМШГ ЛКА у пацієнтів до та після ЧКВ

Примітка: іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання.

Таблиця 4.1

Середній показник балів за опитувальниками HADS та Тейлора у пацієнтів до та після ЧКВ

Середній показник кількості балів	Пацієнти з ІХС, яким було проведено ЧКВ (n=50)	
	До ЧКВ	Після ЧКВ
За опитувальником HADS	7,1±0,46	8,1±0,42*
За опитувальником Тейлора	20,6±1,7	18,2±1,5*
Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності (≥8 балів за HADS та/або ≥21 бала за опитувальником Тейлора)	15 (30,0%)	12 (24,0%)*

Примітка: *p>0,05; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; ІХС — ішемічна хвороба серця; HADS — госпітальна шкала тривоги та депресії.

Як видно з даних табл. 4.1, достовірної різниці у середніх показниках результатів анкетування за опитувальниками HADS та Тейлора виявлено не було, також не було отримано достовірної різниці у частоті підвищеного

рівня тривожності в групі учасників з ІХС до та після втручання на коронарних артеріях.

Таким чином, обстеження пацієнтів з ішемічною хворобою серця, зумовленою стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин, не виявило статистично значущих змін середніх показників іРКК та частоти діагностування коронарної мікрovasкулярної дисфункції до та після ЧКВ. Крім того, середні значення результатів анкетування учасників за опитувальниками HADS та Тейлора, а також частота виявлення підвищеної тривожності (≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора) також не мали достовірної різниці в цій групі пацієнтів до та після втручання. Наведені вище дані вказують, що у пацієнтів з ІХС, зумовленою поєднанням стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин та коронарної мікрovasкулярної дисфункції, реваскуляризація епікардіальних відділів коронарних артерій не впливає на дисфункцію їх мікроциркуляторного русла, що може бути причиною резидуальної ішемії міокарда після ЧКВ. Імплантація коронарних стентів не призводить до змін у рівні тривожності таких пацієнтів, яка залишається майже на вихідному рівні.

4.2 Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у пацієнтів після планового черезшкірного коронарного втручання як причина резидуальної ішемії міокарда

Зі 100 учасників, відібраних для цієї частини дослідження, в клінічну групу було включено 95 (95,0%). 5 пацієнтів було виключено з дослідження, оскільки у 4-х пацієнтів візуалізація дистального сегмента ПМШГ ЛКА була незадовільною, а один пацієнт — через підтвердження вазоспастичної стенокардії на пробі з гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії зі стентуванням. Детальна клінічна характеристика даної групи пацієнтів до ЧКВ представлена в розділі «Матеріал та методи дослідження».

Планове обстеження через 28 ± 3 дні було проведено 94 з 95 хворих на ішемічну хворобу серця та стенозуючий атеросклероз коронарних артерій,

яким у період із січня 2019 по грудень 2022 року провели первинне черезшкірне коронарне втручання. Один пацієнт через виїзд за кордон не зміг продовжити участь у дослідженні.

На момент повторного обстеження резидуальну стенокардію напруги I ФК (або її еквівалент у вигляді задишки, що провокувалася фізичним навантаженням) мали 25 (26,5%) учасників, II ФК — 2 (2,1%).

Тест із фізичним навантаженням через 28 ± 3 дні після процедури проводився всім пацієнтам, які не пред'являли ішемічних скарг ($n=67$). З 67 учасників проба була позитивною в одного, сумнівною — у 6. Наведені дані вказували на можливість безбольової форми ішемії міокарда.

Усім пацієнтам було проведено ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК по ПМШГ ЛКА та показника GLS на тлі інфузії. Розподіл пацієнтів за наявністю коронарної мікрovasкулярної дисфункції наведено на рис. 4.3.

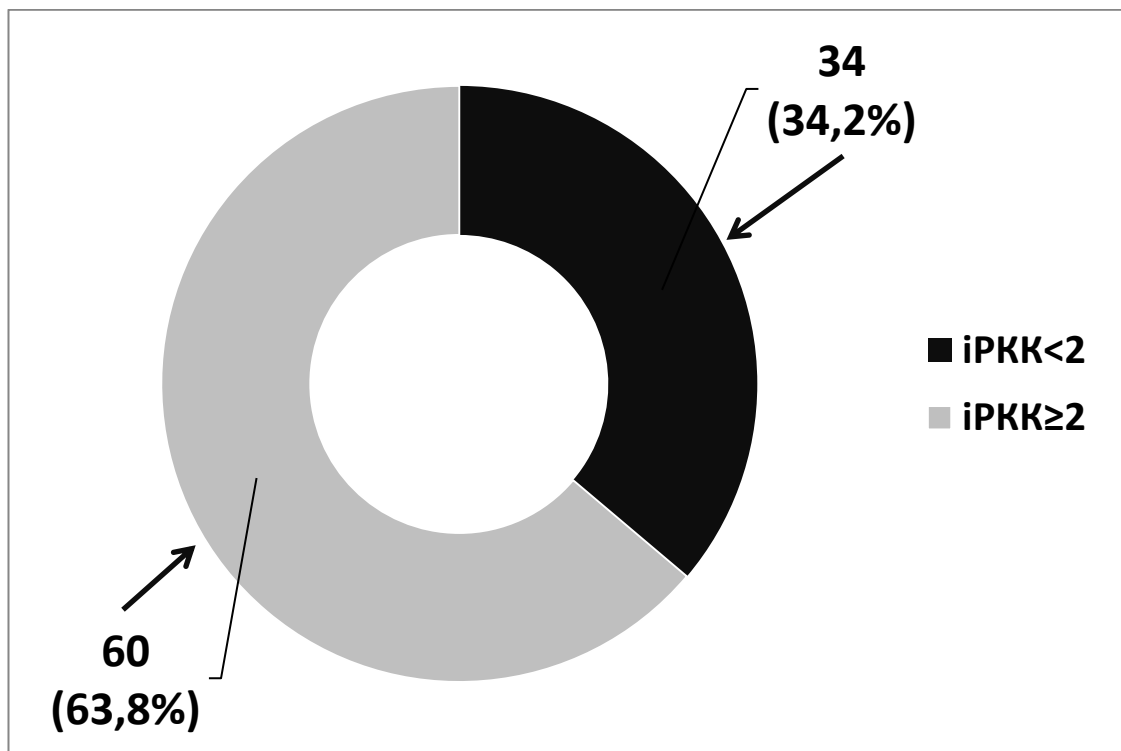


Рис. 4.3 Частота КМД у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин після повної реваскуляризації шляхом стентування вінцевих артерій

Примітка: іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

Як видно з даних рис. 4.3, більш ніж у третини пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин після ЧКВ вдається виявити коронарну мікроваскулярну дисфункцію. Порівнюючи отримані дані із результатами аналізу підрозділу 4.1, можемо дійти висновку, що у третини хворих на стенозуючий коронарний атеросклероз ішемічна хвороба має комплексний характер та є сумою макро- та мікроангіопатії системи кровопостачання серцевого м'яза. При цьому мікроангіопатія продовжує персистувати після епікардіальної реваскуляризації.

У подальшому всіх учасників було розподілено на дві клінічні групи:

- 1) пацієнти з $iPKK \geq 2$ під час ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу (пацієнти без коронарної мікроваскулярної дисфункції);
- 2) пацієнти з $iPKK < 2$ під час ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу (пацієнти з коронарною мікроваскулярною дисфункцією).

Також проведено порівняння частоти порушення вуглеводного обміну (переддіабет або цукровий діабет 2 типу: рівень глікованого гемоглобіну сироватки крові $\geq 5,7\%$) між цими групами пацієнтів. Результати представлено на рис. 4.4.

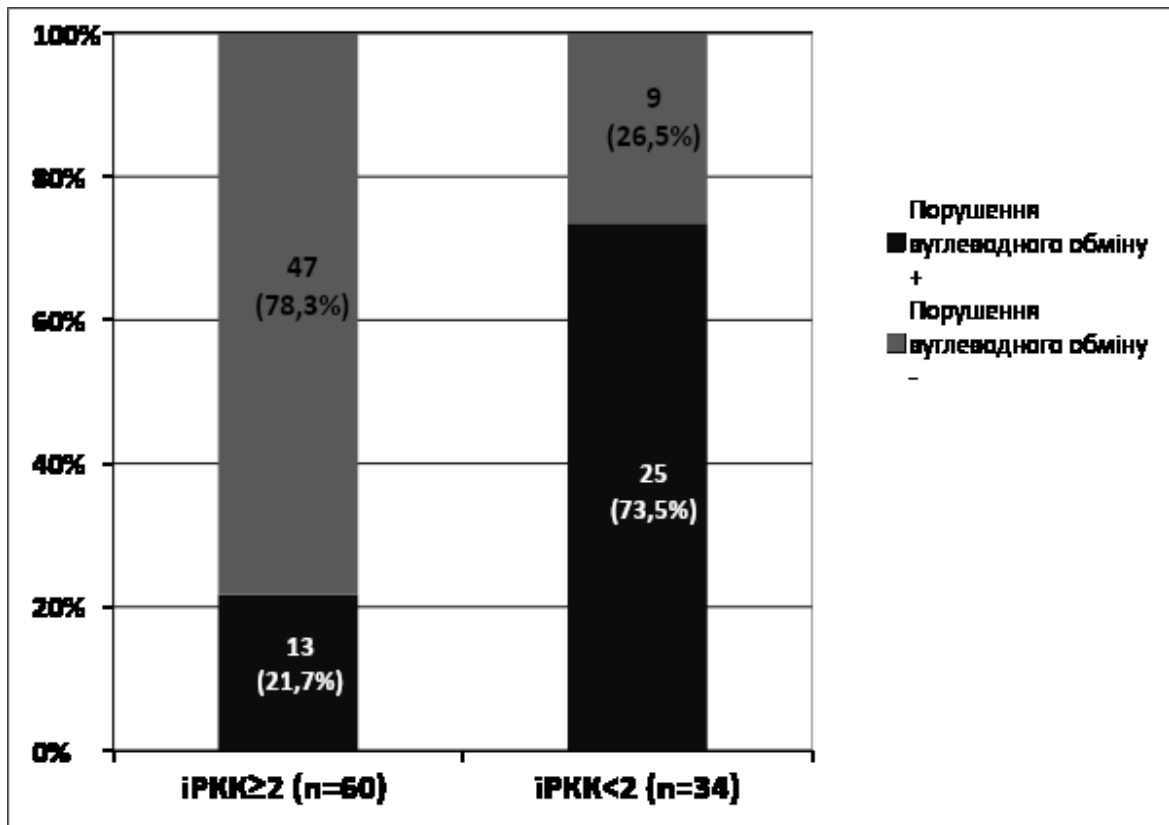


Рис. 4.4 Порівняння частоти порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з та без КМД

Примітка: іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

Дані, представлені на рис. 4.4, показують, що частота порушень вуглеводного обміну серед пацієнтів із коронарною мікровазулярною дисфункцією достовірно вища порівняно з особами з нормальною функцією вінцевого мікроциркуляторного русла ($\chi^2=24,2$, $p<0,05$). Це свідчить про існування взаємозв'язку між наведеними станами.

Для оцінки впливу коронарної мікровазулярної дисфункції на вираженість стенокардитичних скарг, якість життя та працездатність всі учасники дослідження були анкетовані за опитувальниками SAQ та SF-36. Результати наведено в табл. 4.2-4.3.

Таблиця 4.2

Середні значення показників SAQ у пацієнтів з ІХС після ЧКВ залежно від наявності КМД

Показники SAQ	Середні значення показників SAQ у пацієнтів після ЧКВ (n=94)	
	iPKK<2 (n=34)	iPKK≥2 (n=60)
PL, бали	65,7±5,2	81,1±7,0*
AS, бали	59,2±3,3	73,0±5,6*
AF, бали	80,9±5,2	97,3±4,0*
TS, бали	75,4±7,9	77,2±7,3
DP, бали	58,7±5,4	76,7±6,2*

Примітка: *p<0,05; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; iPKK — індекс резерву коронарного кровотоку; SAQ — Сітловський опитувальник стенокардії; показники SAQ розшифровано у тексті.

Наведені дані табл. 4.2 свідчать про статистично значущу різницю середніх значень показників: обмеження фізичних навантажень (PL), стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS), частоти стенокардії (або її еквівалента) (AF) та ставлення до хвороби (DP). Нижчі значення цих показників спостерігалися у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією.

Таблиця 4.3

Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після ЧКВ залежно від наявності КМД

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після ЧКВ (n=94)	
	iPKK<2 (n=34)	iPKK≥2 (n=60)
PF, бали	63,2±5,1	81,4±6,0*
RP, бали	66,6±5,2	67,1±5,8
BP, бали	69,9±4,6	71,0±6,1
GH, бали	63,7±5,1	75,6±4,1*
VT, бали	67,2±4,9	74,1±5,2
SF, бали	86,6±6,5	85,0±6,6
RE, бали	85,5±6,2	89,5±5,9
MH, бали	73,9±6,4	75,9±6,1

Примітка: * $p < 0,05$; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; iPKK — індекс резерву коронарного кровотоку; показники SF-36 розшифровано у тексті.

Як видно з даних табл. 4.3, середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після черезшкірного коронарного втручання статистично достовірно відрізнялися за шкалами «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH), причому гірші результати спостерігалися у пацієнтів з iPKK<2. Ми вважаємо, що отримані результати обох опитувальників вказують на наявність залишкової стенокардії (або її еквівалента), зниження працездатності та погіршення загального самопочуття у пацієнтів із резидуальною коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після інтервенційної реваскуляризації коронарних артерій порівняно з групою зі збереженою мікрovasкулярною функцією вінцевих судин.

Також оцінено показник GLS під час ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу у всіх пацієнтів через 28 ± 3 дні після ЧКВ. Результати наведено на рис. 4.5.

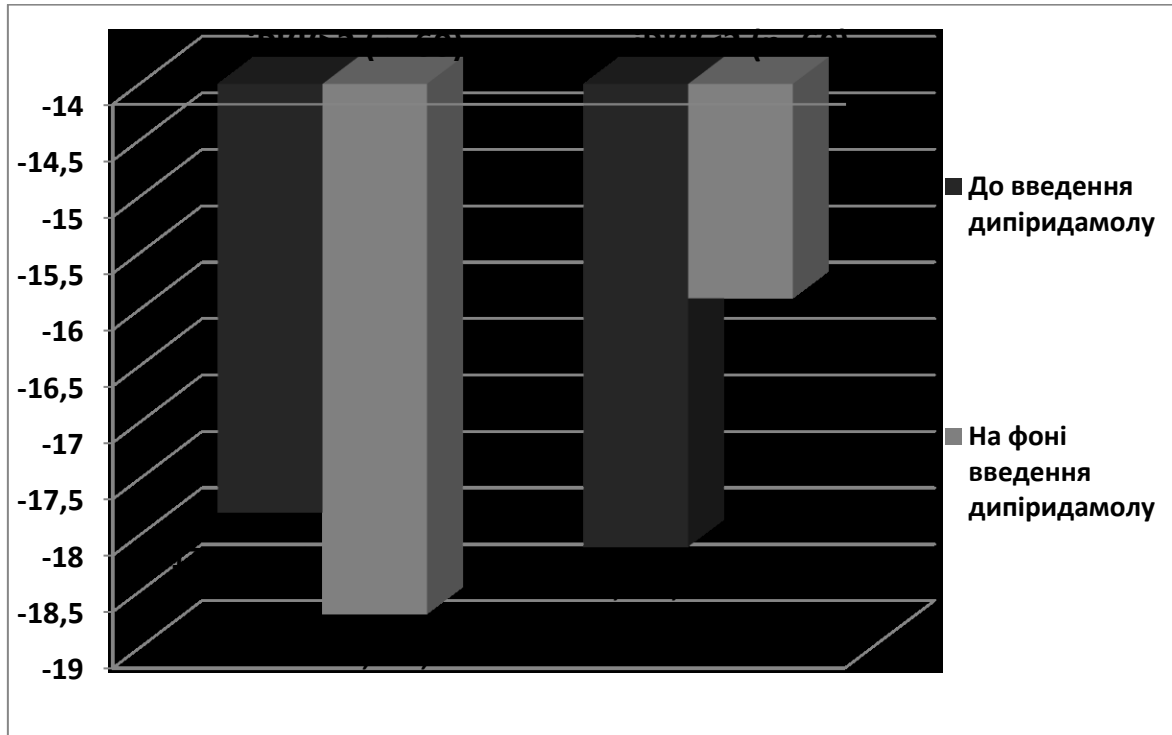


Рис. 4.5 Динаміка показника GLS на тлі внутрішньовенного введення дипіридамолу у пацієнтів після ЧКВ залежно від наявності КМД

Примітка: * $p < 0,05$; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

Дані, представлені на рис. 4.5, демонструють, що хоча вихідні середні показники GLS в обох групах достовірно не різнилися, а у пацієнтів із нормальною вазодилатуючою функцією мікроциркуляторного русла показник GLS достовірно не змінювався на тлі введення дипіридамолу, у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією середні значення GLS під час провокації дипіридамолом були достовірно менші порівняно з вихідними значеннями. Дану знахідку можна трактувати, як ішемію міокарда на тлі стрес-ехокардіографії, яку за повної реваскуляризації міокарда з боку епікардіальних відділів вінцевої циркуляції можна пояснити коронарною мікроваскулярною дисфункцією.

Для дослідження поєднання коронарної мікрovasкулярної дисфункції із підвищеним рівнем тривожності нами проведено анкетування пацієнтів за опитувальниками HADS та Тейлора. Результати анкетування залежно від іРКК наведено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Середній показник кількості балів за опитувальниками HADS та Тейлора і кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності серед пацієнтів після планового ЧКВ залежно від наявності КМД

Характеристика	Пацієнти з ІХС, яким було проведено ЧКВ (n=94)	
	іРКК \geq 2 (n=60)	іРКК $<$ 2 (n=34)
Середній показник кількості балів за опитувальником HADS	6,2 \pm 0,5	10,1 \pm 0,7*
Середній показник кількості балів за опитувальником Тейлора	16,1 \pm 1,4	23,2 \pm 1,6*
Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності (\geq 8 балів за HADS та/або \geq 21 бала за опитувальником Тейлора)	12 (20,0%)	20 (58,8%)*

Примітка: * $p < 0,05$. ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; ІХС — ішемічна хвороба серця; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку; HADS — госпітальна шкала тривоги та депресії.

Згідно з даними таблиці 4.4, середні показники рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, оцінені за обома опитувальниками, є достовірно вищими, ніж у пацієнтів з нормальним резервом мікрovasкулярної вінцевої вазодилатації. Крім того, кількість учасників дослідження з підвищеною тривожністю серед пацієнтів з іРКК $<$ 2 достовірно вища, ніж у групі пацієнтів з іРКК \geq 2 ($\chi^2=14,6$; $p < 0,05$). Вказані результати свідчать про взаємозв'язок коронарної мікрovasкулярної дисфункції та підвищеного рівня тривожності.

Окремо зазначимо, що у 2 пацієнтів після ЧКВ симптоматика ішемічної хвороби серця персистувала внаслідок вазоспастичної стенокардії, що була підтверджена під час інвазивної коронарографії та проби з гіпервентиляцією після стентування. Наводимо клінічний випадок.

Пацієнт К, 56 років, госпіталізований для проведення планової інвазивної коронарографії у 2021 р. Скарги пацієнта мали подвійний характер. З одного боку, під час фізичного навантаження (швидка ходьба) його турбувала неадекватна задишка та стискаюче відчуття «за грудиною». З іншого – приблизно 1 раз на місяць вночі виникало пекуче відчуття в грудній клітці та нападоподібна задишка, які будили пацієнта та вимагали виклику карети швидкої допомоги. Під час інвазивної коронарографії було виявлено звуження 70-90% в середній частині ПКА, що не змінювалося під час інтракоронарного введення нітрогліцерину (рис. 4.6). Дане ураження було усунено імплантацією стента з медикаментозним покриттям (результат стентування наведено на рис. 4.7). Надалі було проведено пробу з гіпервентиляцією, яка викликала елевацію сегмента ST у відведеннях II, III, aVF на електрокардіограмі та відчуття печіння «за грудиною». На контрольній ін'єкції контрастної речовини в ПКА було виявлено дифузне звуження її просвіту в проксимальній частині (рис. 4.8), яке було відсутнє на початку процедури та після стентування. Інтракоронарна інфузія 100 мкг нітрогліцерину сприяла зникненню цієї знахідки протягом 3-4 хвилин. Це супроводжувалося усуненням ішемічної симптоматики й відновленням нормальної картини ЕКГ (рис. 4.9).

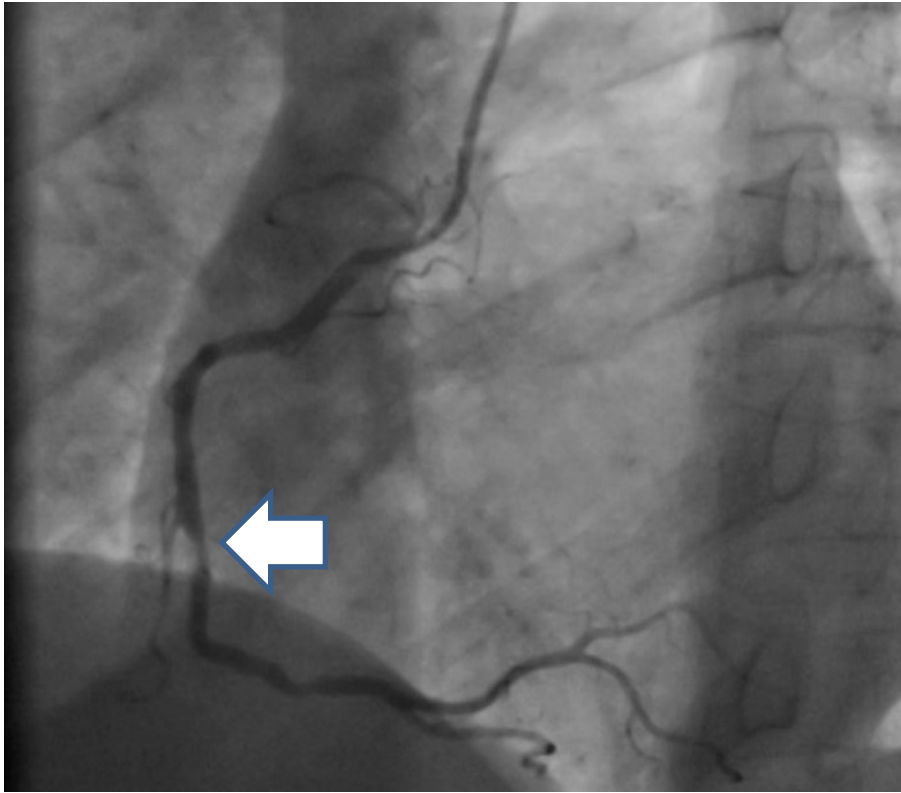


Рис. 4.6 Атеросклеротичне ураження ПКА (стрілка)

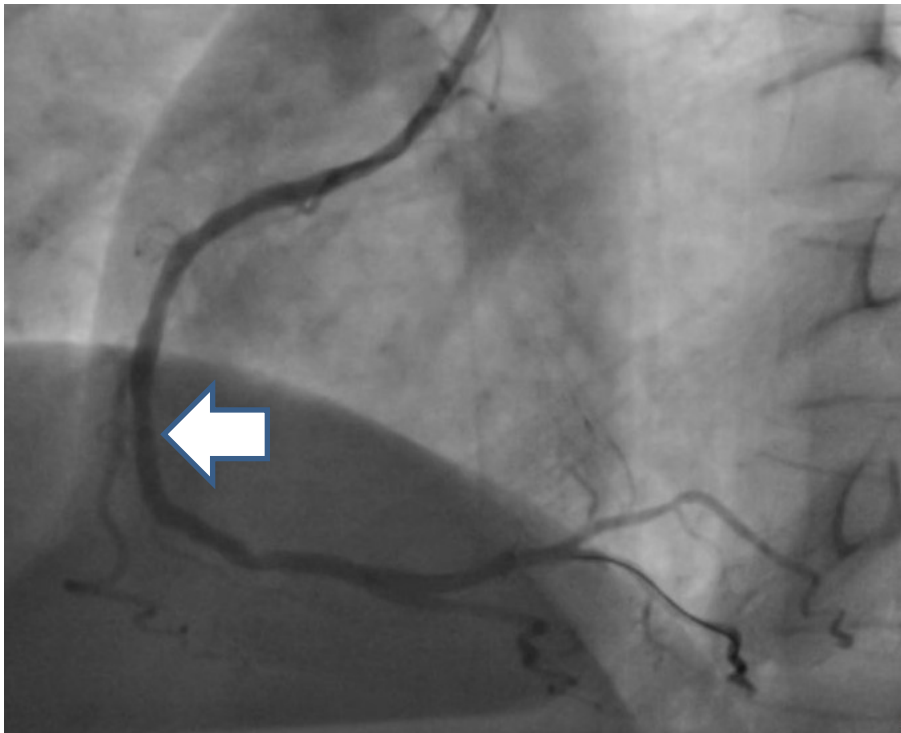


Рис. 4.7 Результат стентування ПКА (стрілка)

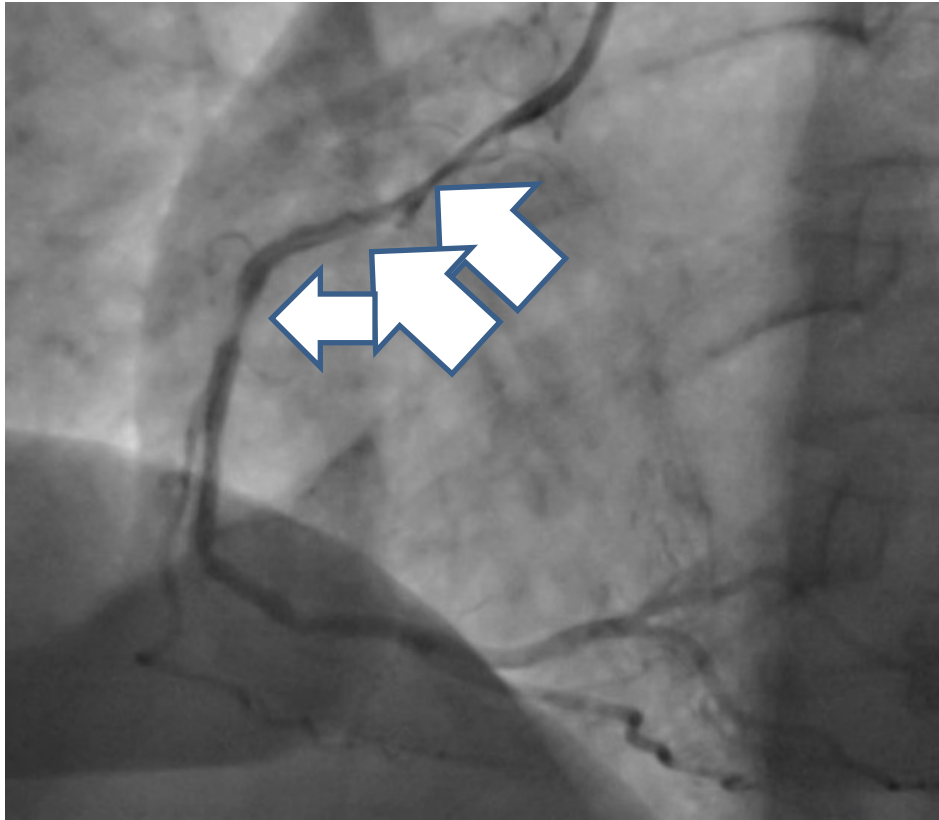


Рис. 4.8 Вазоспазм проксимальної частини ПКА після гіпервентиляції (стрілки)

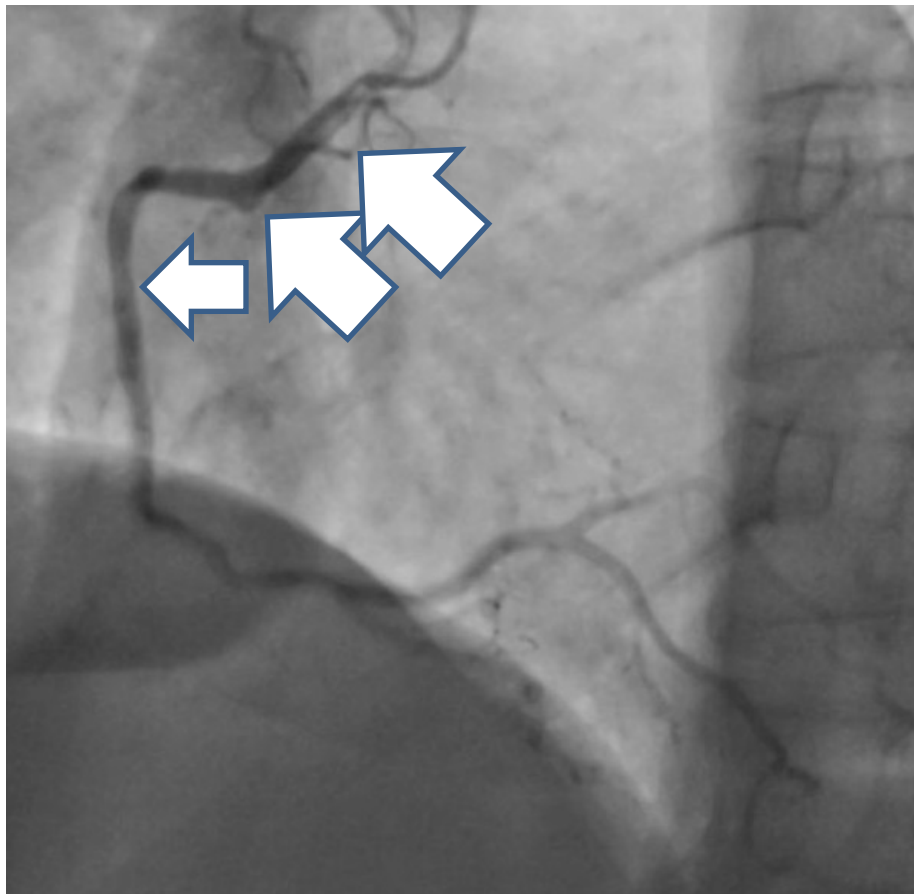


Рис. 4.9 ПКА після інтракоронарного введення нітрогліцерину

Зважаючи на транзиторне звуження просвіту ПКА при гіпервентиляції та припинення даного стану після внутрішньокоронарного введення нітрогліцерину, ми вважаємо представлену знахідку підтвердженням вазоспастичної стенокардії. Пацієнту було скасовано бета-блокатори, призначено блокатори кальцієвих каналів (амлодипін) та пролонговано препарати нітрогліцерину (кардікет ретард).

4.3 Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на тлі гострого коронарного синдрому

У дослідження було включено 38 учасників, яких ургентно госпіталізовано до ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» у період із січня 2020 по грудень 2022 року з діагнозом гострого коронарного синдрому з або без елевації сегмента ST по передньо-перегородково-верхівковій ділянці ЛШ. Даним пацієнтам було проведено ЧКВ на ПМШГ ЛКА з імплантацією коронарних стентів з медикаментозним покриттям. Детальна клінічна характеристика цієї групи пацієнтів до ЧКВ представлена в розділі «Матеріали роботи».

Обстеження проводили через 28 ± 3 дні від моменту інтервенційної процедури з наступними критеріями продовження участі у дослідженні:

- Задовільна візуалізація дистального сегмента ПМШГ ЛКА;
- Відсутність трансмурального ураження передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ (QS-патерн ЕКГ у відведеннях V1-V6, передньо-перегородково-верхівкова аневризма ЛШ за даними ЕХО-КГ та/або фіброз міокарда даної ділянки понад 75% за даними МРТ серця, яке проводили у випадку сумнівів у життєздатності міокарда за даними ЕКГ або ЕХО-КГ).

З 38 учасників у подальшому дослідженні взяли участь 30 (78,9%) пацієнтів: було виключено 4-х осіб, у яких візуалізація дистального сегмента ПМШГ ЛКА була незадовільною, та 4-х учасників, у яких, незважаючи на реваскуляризацію, через 28 ± 3 дні після початку терапії були ознаки постінфарктного кардіосклерозу передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ із трансмуральним ураженням.

Пацієнтам проводили ехокардіографію з в/в введенням дипіридамолу, визначенням іРКК по ПМШГ ЛКА та strain imaging із GLS. Також проводили анкетування за опитувальниками HADS, Тейлора, SAQ та SF-36.

Результати клінічної оцінки пацієнтів та вимірів іРКК на тлі внутрішньовенного введення дипіридамолу представлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Клініко-променева характеристика пацієнтів після ЧКВ на тлі гострого коронарного синдрому через 28 ± 3 дні після втручання

Характеристика	Статистичний показник
Скарги на задишку при рутинному фізичному навантаженні	20 (66,7%)
Скарги на дискомфорт у ділянці серця при рутинному фізичному навантаженні	2 (6,7%)
NYHA I клас	9 (33,3%)
NYHA II клас	20 (66,7%)
Позитивний результат тесту із фізичним навантаженням	2 (6,7%)
Сумнівний результат тесту із фізичним навантаженням	20 (66,7%)
Мітральна недостатність 2 ступеня	2 (6,7%)
Фракція викиду ЛШ 40-55% за даними ехокардіографії	4 (13,3%)
Діастолічна дисфункція ЛШ за даними ЕХО-КГ 1 типу (E/A<1)	5 (16,7%)
Середній показник іРКК по ПМШГ ЛКА	$1,7 \pm 0,13$
іРКК по ПМШГ ЛКА <2	25 (83,3%)

Примітка: ЕХО-КГ — ехокардіографія; ЛШ — лівий шлуночок; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку; ПМШГ ЛКА — передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії.

Як видно з даних таблиці 4.5, через місяць після ЧКВ на тлі ГКС у 2/3 пацієнтів виникають резидуальні скарги на задишку при рутинному фізичному навантаженні, що можна класифікувати як еквівалент стенокардії, пов'язаний із коронарною мікровазулярною дисфункцією, оскільки:

- Була проведена повна інтервенційна реваскуляризація епікардіальних відділів коронарних артерій під час втручання;
- Лише 2 пацієнти з 20 із задишкою при рутинному фізичному навантаженні мали помірну мітральну недостатність, яку можна пов'язати із даними скаргами;
- Лише 5 пацієнтів з 20 із задишкою при рутинному фізичному навантаженні мали діастолічну дисфункцію ЛШ, яку можна пов'язати з даними скаргами;
- Лише 4 пацієнти з 20 із задишкою при рутинному фізичному навантаженні мали помірно знижену ФВ ЛШ, яку на тлі адекватної медикаментозної терапії важко пов'язати з даними скаргами.

При цьому у 83,3% пацієнтів було виявлено іРКК менше ніж 2, що свідчило про коронарну мікровазулярну дисфункцію у переважній більшості пацієнтів, навіть після вдалої реваскуляризації шляхом стентування ГКС-залежної артерії. Ми можемо теоретично пов'язати дану знахідку із наступними наслідками після ургентного стентування:

1. Тромботична мікроемболізація артеріол ПМЖВ на тлі реканалізації її гострої тромботичної оклюзії.
2. Мікроемболізація дистального коронарного мікроциркуляторного русла шматочками нестабільної атеросклеротичної бляшки під час ургентного стентування.

3. Ендотеліальна дисфункція дистальних відділів коронарних артерій в ураженій ішемією ділянці ЛШ (в даному випадку басейну ПМШГ).

Таблиця 4.6

Порівняння середніх значень показників SAQ у пацієнтів з ІХС після планового та ургентного ЧКВ

Показники SAQ	Середні значення показників SAQ у пацієнтів після ЧКВ		
	Планове ЧКВ, іРКК<2 (n=34)	Планове ЧКВ, іРКК≥2 (n=60)	Ургентне коронарне втручання (n=30)
PL, бали	65,7±5,2	81,1±7,0*	60,8±6,1*
AS, бали	59,2±3,3	73,0±5,6	57,2±7,6
AF, бали	80,9±5,2	97,3±4,0*	80,9±6,8*
TS, бали	75,4±7,9	77,2±7,3	70,1±6,0
DP, бали	58,7±5,4	76,7±6,2	60,0±9,4

Примітка: * $p < 0,05$ (достовірна різниця між позначеними «*» показниками); іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; SAQ — Сітловський опитувальник стенокардії; показники SAQ розшифровано в тексті.

Як свідчать дані, наведені в табл. 4.6, середні показники опитувальника SAQ серед пацієнтів, яким було проведено ургентне ЧКВ на тлі ГКС, є подібними до аналогічних показників у осіб після планового ЧКВ, у яких було діагностовано коронарну мікроvasкулярну дисфункцію. При цьому середні значення були очевидно нижчими за такі в групі учасників після планового ЧКВ з нормальним іРКК, маючи статистично достовірне зниження в напрямках «шкала обмеження фізичних навантажень» та «шкала частоти нападів стенокардії (або її еквівалента)» ($p < 0,05$).

Середні значення показників опитувальника SF-36 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після планового та ургентного черезшкірного коронарного втручання наведені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після планового та ургентного ЧКВ

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після планового ЧКВ (n=94)		Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після ургентного ЧКВ (n=30)
	iPKK<2 (n=34)	iPKK≥2 (n=60)	
PF, бали	63,2±5,1	81,4±6,0*	60,1±5,5*
RP, бали	66,6±5,2	67,1±5,8	60,2±7,1
BP, бали	69,9±4,6	71,0±6,1	72,3±7,0
GH, бали	63,7±5,1	75,6±4,1*	59,4±5,6*
VT, бали	67,2±4,9	74,1±5,2	66,9±7,7
SF, бали	86,6±6,5	85,0±6,6	83,3±6,0
RE, бали	85,5±6,2	89,5±5,9	85,9±6,6
MH, бали	73,9±6,4	75,9±6,1	74,5±6,6

Примітка: *p<0,05 (достовірна різниця між позначеними «*» показниками); ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; iPKK — індекс резерву коронарного кровотоку; показники SF-36 розшифровані в тексті.

Аналіз даних табл. 4.7 показує, що середні показники опитувальника SF-36 серед пацієнтів, яким проведено ургентне ЧКВ на тлі ГКС, є порівнянні з такими у осіб після планового ЧКВ, у яких було виявлено коронарну мікроваскулярну дисфункцію. При цьому середні показники в категоріях «фізичне функціонування» та «загальний стан здоров'я» були статистично значущо нижчими (p<0,05) у порівнянні з групою учасників, які пройшли планове ЧКВ із нормальним iPKK (p<0,05).

Щодо опитувальників HADS та Тейлора, то кількість пацієнтів з підвищеним рівнем тривожності (≥8 балів за HADS та/або ≥21 бала за опитувальником Тейлора) склала 24 (80,0%) з 30 учасників. Причому частота підвищеної тривожності була достовірно більшою за таку серед

пацієнтів після ургентного ЧКВ — 24 (80,0%) з 30 порівняно з 32 (34,0%) з 94 відповідно ($\chi^2=14,7$; $p<0,05$). Всі учасники з підвищеною тривожністю належали до групи учасників з $iPKK<2$ за даними ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу.

Таким чином, серед пацієнтів з ІХС через 28 ± 3 дні після ургентного ЧКВ на тлі ГКС у 83,3% спостерігалася коронарна мікрovasкулярна дисфункція ($iPKK<2$ за даними ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу), у 80,0% — підвищена тривожність. Частота виявлення цих станів після ургентної коронарної інтервенції була достовірно вищою за таку після планового ЧКВ.

4.4 Лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання

Пацієнтам після черезшкірного коронарного втручання, зазначеним у підрозділах 4.2 та 4.3 (загалом 59 осіб, серед яких 25 процедур було проведено ургентно на тлі ГКС із залученням передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ та 34 — планово), у яких через 28 ± 3 дні після інтервенції було виявлено коронарну мікрovasкулярну дисфункцію, провели корекцію виявленого стану за схемою «нікорандил±прегабалін»:

- Усім 59 учасникам, що мали $iPKK<2$, призначили нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день;
- З них 44 (74,6%) (20 пацієнтам після планового ЧКВ та 24 пацієнтам після планової коронарної інтервенції) додатково призначили прегабалін у дозі 75 мг 2 рази на добу.

На тлі комплексного лікування повторний огляд відбувався через 28 ± 3 дні. Проводили клінічне обстеження, ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням $iPKK$ та GLS, анкетування за опитувальниками SAQ, SF-36, HADS та Тейлора.

З 59 учасників 2 (3,4%) вибули з дослідження: один через непереносимість нікорандилу (побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту), інший — через зміну місця проживання.

При обстеженні через 28 ± 3 дні після призначення комплексної схеми лікування «нікорандил±прегабалін» констатовано суттєве зменшення частоти скарг порівняно з вихідним станом: задишка при фізичному навантаженні зменшилася з 57 (100%) до 4 (7,0%) випадків; дискомфорт «за грудиною» — з 12 (21,1%) до 2 (3,5%), ознаки серцевої недостатності NYHA II ФК — з 52 (91,2%) до 10 (17,5%). Наведені дані свідчать про значне покращення клінічної картини стану пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією на тлі призначення схеми «нікорандил±прегабалін» у складі комплексної терапії мікрovasкулярної стенокардії.

Результати ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу представлено на рис. 4.10.

Як видно з представлених даних, середні показники іРКК у пацієнтів із вихідною коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ на тлі призначення комплексного лікування із застосуванням терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін» достовірно збільшилися, що свідчило про покращення резерву вазодилатації коронарного мікроциркуляторного русла на тлі терапії.

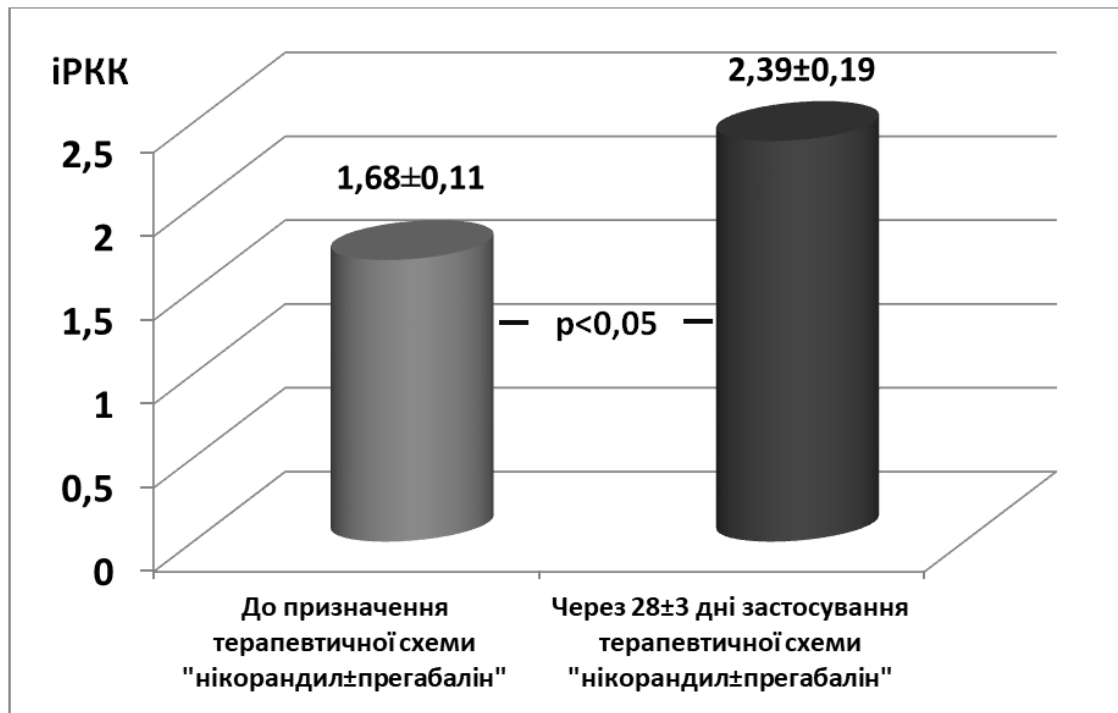


Рис. 4.10 Середні показники індексу резистентності коронарного кровотоку у пацієнтів після ЧКВ із КМД (n=57) до (зліва) та через 28 ± 3 дні (справа) призначення комплексного лікування із застосуванням терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін»

При порівнянні абсолютних показників нами було констатовано, що з 57 пацієнтів, що отримували зазначене комплексне лікування, іРКК став ≥ 2 у 54 (94,7%), тоді як лише у 3 (5,3%) залишився нижчим, що відображає високу частоту позитивної відповіді на лікування із застосуванням терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін» у пацієнтів із коронарною мікровазулярною дисфункцією після ЧКВ.

Було проведено оцінку змін показника GLS у пацієнтів, які отримували терапевтичну схему «нікорандил±прегабалін» на тлі внутрішньовенного введення дипіридамолу як опосередкованого маркера індукованої ішемії міокарда за наявності коронарної мікровазулярної дисфункції. Результати представлено на рис. 4.11.

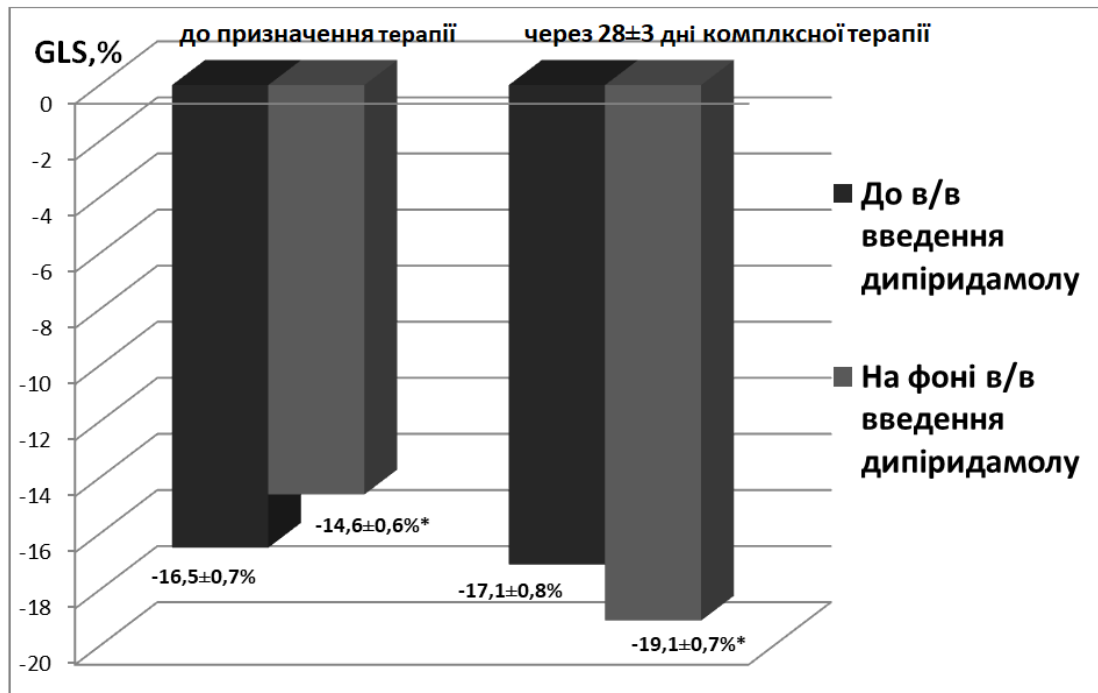


Рис. 4.11 Динаміка середнього показника GLS на тлі внутрішньовенного введення дипіридамолу у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ до та через 28 ± 3 дні після призначення терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін» у складі комплексного лікування

Примітка: *достовірна різниця між показниками ($p < 0,05$); GLS — global longitudinal strain.

Дані, наведені на рис. 4.11, вказують на дещо знижений вихідний рівень середнього показника GLS ($> -17\%$), що пов'язано з наявністю в групі пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією учасників із помірно зниженою ФВ ЛШ після гострого інфаркту міокарда внаслідок гіпокінезії передньо-перегородково-верхівкового регіону ЛШ. При цьому на тлі в/в введення дипіридамолу спостерігається тенденція до зниження середнього показника GLS внаслідок зниження показника Strain у передньо-перегородково-верхівкових сегментах ЛШ, що, зважаючи на епікардіальну реваскуляризацію ПМШГ ЛКА, може свідчити про ішемію міокарда даної ділянки через наявність мікрovasкулярної патології.

Через 28 ± 3 дні після початку терапії за схемою «нікорандил±прегабалін» у складі комплексного лікування вихідний середній рівень GLS достовірно не змінився порівняно з вихідними показниками. Втім, спостерігається зміна вектора середнього показника GLS зі збільшення на зменшення на тлі в/в введення дипіридамолу, що вказує на появу резерву вазодилатації, а отже, покращення функції коронарного мікроциркуляторного русла на тлі схеми «нікорандил±прегабалін». Виявлена різниця в кількісних показниках GLS як показника ефективності дипіридамол-індукованої коронарної мікроваскулярної вазодилатації, мала статистичну достовірність: $-14,6 \pm 0,6\%$ проти $-19,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$).

При цьому, лише у 6 (10,5%) з 57 пацієнтів представленої групи на тлі комплексної терапії із застосуванням схеми «нікорандил±прегабалін» під час в/в введення дипіридамолу GLS залишився в межах від 0 до -17%. До цих пацієнтів належали: 4 особи зі стабільно зниженою ФВ ЛШ після перенесеного не-Q гострого інфаркту міокарда та 2 пацієнти з іРКК < 2 на тлі терапії (коронарна мікроваскулярна дисфункція, резистентна до призначеного лікування).

Динаміку показників опитувальника SAQ у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією після ЧКВ на тлі терапії із застосуванням схеми «нікорандил±прегабалін» представлено в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Середні значення показників SAQ у пацієнтів із КМД після ЧКВ на тлі комплексної терапії

Показники SAQ	Середні значення показників SAQ (n=57)	
	Перед призначенням терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін»	Через 28 ± 3 після призначення терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін»
PL, бали	67,1±6,5	85,2±7,1*
AS, бали	66,3±7,8	69,2±5,7
AF, бали	76,1±6,7	95,0±6,0*
TS, бали	77,1±6,9	81,9±6,9
DP, бали	61,3±4,7	83,4±7,5*

Примітка: * $p < 0,05$ (достовірна різниця між позначеними «*» показниками); іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку; ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; SAQ — Сіетловський опитувальник стенокардії; показники SAQ розшифровано в тексті.

Як видно з даних, представлених у таблиці 4.8, на тлі прийому комплексної терапії із призначенням «нікорандилу±прегабаліну» через місяць від початку лікування у пацієнтів достовірно покращилися показники «обмеження фізичних навантажень» (PL), «частота нападів стенокардії (або її еквівалента)» (AF) та «ставлення до хвороби» (DP). Таким чином, за даними опитувальника SAQ, цей терапевтичний алгоритм дозволив значно покращити клінічну картину та якість життя пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією після ЧКВ.

Динаміку показників опитувальника SF-36 через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії за схемою «нікорандил±прегабалін» наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Динаміка показників опитувальника SF-36 через 28 ± 3 дні після початку лікування нікорандилом±прегабаліном у складі комплексної терапії у пацієнтів із КМД після ЧКВ

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією після ЧКВ (n=57)	
	Вихідні значення	Через 28 ± 3 дні після початку терапії нікорандилом±прегабаліном
PF, бали	59,2±5,2	79,3±6,4*
RP, бали	68,3±7,7	67,9±6,7
BP, бали	71,2±6,8	70,6±8,5
GH, бали	60,0±5,2	82,1±7,9*
VT, бали	66,6±4,5	68,1±7,3
SF, бали	86,0±8,4	85,1±6,9
RE, бали	85,4±6,6	85,4±7,2
MH, бали	74,7±5,2	77,3±9,4

Примітка: * $p < 0,05$ (достовірна різниця між позначеними «*» показниками); ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку; показники SF-36 розшифровано в тексті.

Дані, наведені в табл. 4.9, вказують на статистично достовірне покращення показників у групах «фізичне функціонування» та «загальний стан здоров'я». Це вказує на значне покращення якості життя в контексті фізичної спроможності на тлі лікування коронарної мікроvasкулярної дисфункції із застосуванням терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін» в комплексному лікуванні.

Таблиця 4.10

Середній показник балів за опитувальниками HADS та Тейлора у пацієнтів до та після ЧКВ

Характеристика		Пацієнти з ІХС, яким було проведено ЧКВ (n=57)	
		Перед призначенням схеми «нікорандил±прегабалін»	Через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії «нікорандил±прегабалін»
Середні показники кількості балів	За опитувальником HADS	12,1±0,56	6,1±0,36*
	За опитувальником Тейлора	23,3±1,4	16,3±1,1*
Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності (≥8 балів за HADS та/або (≥21 бала за опитувальником Тейлора)		44 (77,2%)	4 (7,0%)*

Примітка: * $p < 0,05$ (достовірна різниця між позначеними «*» показниками); ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання; ІХС — ішемічна хвороба серця; HADS — госпітальна шкала тривоги та депресії.

Як видно з табл. 4.10, за даними опитувальників HADS та Тейлора, застосування схеми «нікорандил±прегабалін» сприяє достовірному зменшенню середніх показників рівня тривоги, а також достовірному зменшенню частоти виявлення пацієнтів із середнім рівнем тривоги. Представлені ефекти можуть бути одними з механізмів зменшення коронарної мікроvasкулярної дисфункції у пацієнтів після ЧКВ.

Катамнез через 12 місяців спостереження та результати проведення визначення іРКК під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу наведено в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Частота КМД на тлі комплексної терапії за схемою «нікорандил±прегабалін» у пацієнтів із мікроvasкулярною стенокардією після ЧКВ через 1 та 12 місяців терапії

іРКК	Пацієнти з мікроvasкулярною стенокардією після ЧКВ			
	Через 1 місяць терапії (n=57)		Через 12 місяців терапії (n=55)*	
	n	%	n	%
≥2	54	94,7	53	96,3
<2	3	5,3	2	3,7

Примітка: *за 12 місяців зв'язок із 1 пацієнтом було втрачено, тоді як ще одного пацієнта було виключено із дослідження у зв'язку з розвитком гострого коронарного синдрому та повторним ЧКВ; достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку, за критерієм chi-square, виявлено не було ($p>0,05$).

Як видно з даних табл. 4.11, достовірної різниці у частоті виявлення нормальних показників індексу резерву коронарного кровотоку через 1 та 12 місяців комплексного лікування із призначенням схеми «нікорандил±прегабалін» нами виявлено не було, що говорить про стійкий (впродовж 12 місяців) ефект від призначення даної схеми.

Таким чином, в даному підрозділі продемонстровано, що призначення терапевтичної схеми «нікорандил±прегабалін» пацієнтам з коронарною мікроvasкулярною дисфункцією після ЧКВ сприяє покращенню клінічної картини мікроvasкулярної стенокардії, що проявляється покращенням таких показників як «обмеження фізичних навантажень» (PL), «частота нападів стенокардії (або її еквівалента)» (AF) та «ставлення до хвороби» (DP) в опитувальнику SAQ (прояви стенокардії) та «фізичне функціонування» і «загальний стан здоров'я» в опитувальнику SF-36 (якість життя). Також об'єктивно проявляється покращенням вазодилататорного резерву коронарного мікроvasкулярного русла (збільшення іРКК) та покращенням показників GLS при strain imaging (ішемічне порушення скоротливості

ЛШ). Одним із можливих механізмів дії цієї схеми, окрім вазодилататорного впливу нікорандилу, є протитривожний вплив прегабаліну, що зменшує рівень симпатикотонії й тим самим збільшує резерв вазодилатації коронарного мікроциркуляторного русла. При цьому ефект даної схеми зберігався впродовж 12 місяців спостереження.

Висновки до Розділу 4

1. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця внаслідок стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій у 28,0% випадків відзначалося поєднання із коронарною мікроваскулярною дисфункцією, при цьому проведення інтервенційної реваскуляризації міокарда не впливало на частоту та вираженість останньої в післяпроцедуральному періоді.

2. У пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин в 34,2% випадків після черезшкірного коронарного втручання резидуальні клініко-інструментальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані із коронарною мікроваскулярною дисфункцією та асоціювалися із порушенням вуглеводного обміну та підвищеним рівнем тривожності.

3. Тривале призначення нікорандилу пацієнтам із коронарною мікроваскулярною дисфункцією після ЧКВ і нормальним рівнем тривожності, а також його комбінація з прегабаліном протягом 28 днів у пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності, демонструють значне підвищення індексу резерву коронарного кровотоку, зменшення проявів мікроваскулярної стенокардії та покращення якості життя пацієнтів.

Отриманий ефект залишається стійким впродовж 12 місяців лікування, що проявляється у відсутності статистично достовірної різниці у кількості пацієнтів з нормалізованим іРКК через 1 та 12 місяців терапії — 94,7% проти 96,3% відповідно ($p > 0,05$).

Матеріали розділу представлені в наступних публікаціях:

1. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джуль ЯЮ. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому. Медична наука України. 2024;20(2):39-44. doi:10.32345/2664-4738.2.2024.
2. Саєнко ЯА, Марушко ЄЮ, Зубович ІВ, Маньковський БМ. Цукровий діабет 2-го типу: мікро- та макросудинні ускладнення через призму клінічного випадку. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(3):34-39. doi:10.57105/2415-7252-2024-3-02.
3. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Віддалені результати лікування різних форм ішемічної хвороби серця у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(6):27-32. doi:10.57105/2415-7252-2024-6-01.
4. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Джуль ЯЮ, Сичинський ОС. Механізми розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу залежно від ниркової функції. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(4):61-66. doi:10.30702/ujcvvs/24.32(04)/MM069-6166.
5. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;4(110):95-99. doi:10.30841/2786-720X.4.2024.320819.
6. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання. Одеський медичний журнал. 2024;6(191):22-26. doi:10.32782/2226-2008-2024-6-4.

РОЗДІЛ 5

КОРОНАРНА МІКРОВАСКУЛЯРНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

5.1 Нормальні показники індексу резерву кровотоку по внутрішній маммарній артерії після маммарно-коронарного шунтування

При проведенні ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу з метою діагностики коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) після аортокоронарного шунтування (АКШ) ми зіткнулися з низкою обмежень. Так, переважній більшості пацієнтів було нашито ліву внутрішню маммарну артерію (ЛВМА) на передню міжшлуночкову гілку лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) внаслідок уражень проксимальних та/або середніх відділів останньої. В такому випадку проведення тесту на визначення індексу резерву коронарного кровотоку (іРКК) із ехокардіографічною візуалізацією проксимальних відділів ПМШГ ЛКА є недостовірним внаслідок нашарування коронарної мікрovasкулярної дисфункції на стеноз епікардіальної частини артерії та відсутності можливості визначити внесок обох патологічних станів у порушення резерву коронарного кровотоку. Тому ми вважаємо доцільним проводити вимірювання у дистальній частині судини або безпосередньо в шунті.

Нами запропоновано показник «індекс резерву маммарного кровотоку» (іРМК), який розраховується за аналогією з іРКК під час внутрішньовенного введення дипіридамолу:

$$iPMK = V_{max} (д) / V_{max} (0), \text{ де}$$

$V_{max} (д)$ — максимальна лінійна швидкість кровотоку по ЛВМА під час в/в введення дипіридамолу;

$V_{max} (0)$ — вихідна максимальна лінійна швидкість кровотоку по ЛВМА перед в/в введенням дипіридамолу.

До цієї частини дослідження було включено 61 пацієнта з ІХС, у яких ураження ПМШГ, за даними коронарографії, по всій довжині не перевищувало 90%, проте було не менше ніж 70% хоча б в одному сегменті окрім дистального. Для дослідження меж нормальних значень іРМК було визначено даний показник у 30 пацієнтів після шунтування ПМШГ ЛКА із нашиванням ВМА та коронарною мікровазулярною дисфункцією згідно з показниками тесту, виміряних у дистальній частині ПМШГ ЛКА. Нормальними показниками вважали іРМК у ЛВМА за умови нормальних його значень, отриманих у дистальній частині ПМШГ ЛКА (група порівняння, n=31). Порівняльну характеристику груп пацієнтів після АКШ зі зниженим (<2) та нормальним іРМК (≥ 2), визначеним під час ехокардіографії дистальних відділів ПМШГ ЛКА із в/в введенням дипіридамолу, представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика груп пацієнтів після АКШ зі зниженим та нормальним іРМК, визначеним під час ехокардіографії дистальних відділів ПМШГ ЛКА із внутрішньовенним введенням дипіридамолу

Характеристика	Пацієнти після аортокоронарного шунтування (n=61)	
	Зі зниженим іРМК в ПМШГ ЛКА (n=30)	З нормальним іРМК в ПМШГ ЛКА (n=31)
Вік, роки	61,8±3,1	63,1±5,1
Кількість чоловіків/жінок	21 (70,0%) / 9 (30,0%)	24 (77,4%) / 7 (22,6%)
Частота цукрового діабету/переддіабету	15 (50,0%)	17 (54,8%)
Фракція викиду ЛШ, %	51,1±3,2%	53,2±3,7%

Примітка: *іРМК — індекс резерву коронарного кровотоку, ПМШГ ЛКА — передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії.

Як видно з даних, наведених в табл. 5.1, середній вік, гендерний розподіл, частота дисглікемії та середні показники фракції викиду ЛШ достовірно не різнилися між пацієнтами обох груп. Важливо зазначити, що

серед учасників дослідження жодного випадку передньо-перегородково-верхівкової аневризми ЛШ (трансмурального постінфарктного кардіосклерозу в басейні ПМШГ ЛКА) не було.

Термін від проведення АКШ до повторної коронарошунтографії та ехокардіографії із в/в введенням дипіридамолу коливався в обох групах від 1 до 43 місяців ($18,1 \pm 6,2$ міс.) для пацієнтів зі зниженим іРКК в ПМШГ ЛКА та від 3 до 39 місяців ($21,6 \pm 7,3$ міс.) для учасників з нормальним іРКК в ПМШГ ЛКА відповідно ($p > 0,05$).

Серед клінічних проявів мікрovasкулярної коронарної дисфункції у пацієнтів зі зниженим іРКК в ПМШГ ЛКА на перший план виходила задишка при фізичному навантаженні у 24 (80,0%) з 30 пацієнтів, тоді як в інших учасників дослідження — дискомфорт в грудній клітці та задишка при фізичному навантаженні (20,0%). Позитивний тест із фізичним навантаженням із ознаками стрес-індукованої ішемії міокарда у ділянці передньої стінки був наявний у 7 (23,3%) з 30 пацієнтів, тоді як у інших був сумнівним (наявність типових скарг на висоті навантаження без характерних змін ЕКГ, порушення ритму при навантаженні, виражена косовисхідна депресія сегмента ST). Цим пацієнтам проведено коронарошунтографію та підтверджено прохідність шунтів та відсутність новоутворених гемодинамічно значущих уражень порівняно із КГ перед шунтуванням. Усім пацієнтам після АКШ із нормальним іРКК в ПМШГ ЛКА також попередньо проведено коронарошунтографію без необхідності повторних втручань на вінцевих судинах. Показаннями до її проведення були скарги, що дозволяли запідозрити рецидив ІХС та/або сумнівний тест із фізичним навантаженням (жодних типових ознак ішемії міокарда на ЕКГ під час стрес-тесту виявлено не було, проте сумнівні результати спонукали до прийняття рішення повторної діагностичної процедури) [94].

Середні показники іРКК та іРМК для обох груп пацієнтів наведено на рис. 5.1-5.2 відповідно.

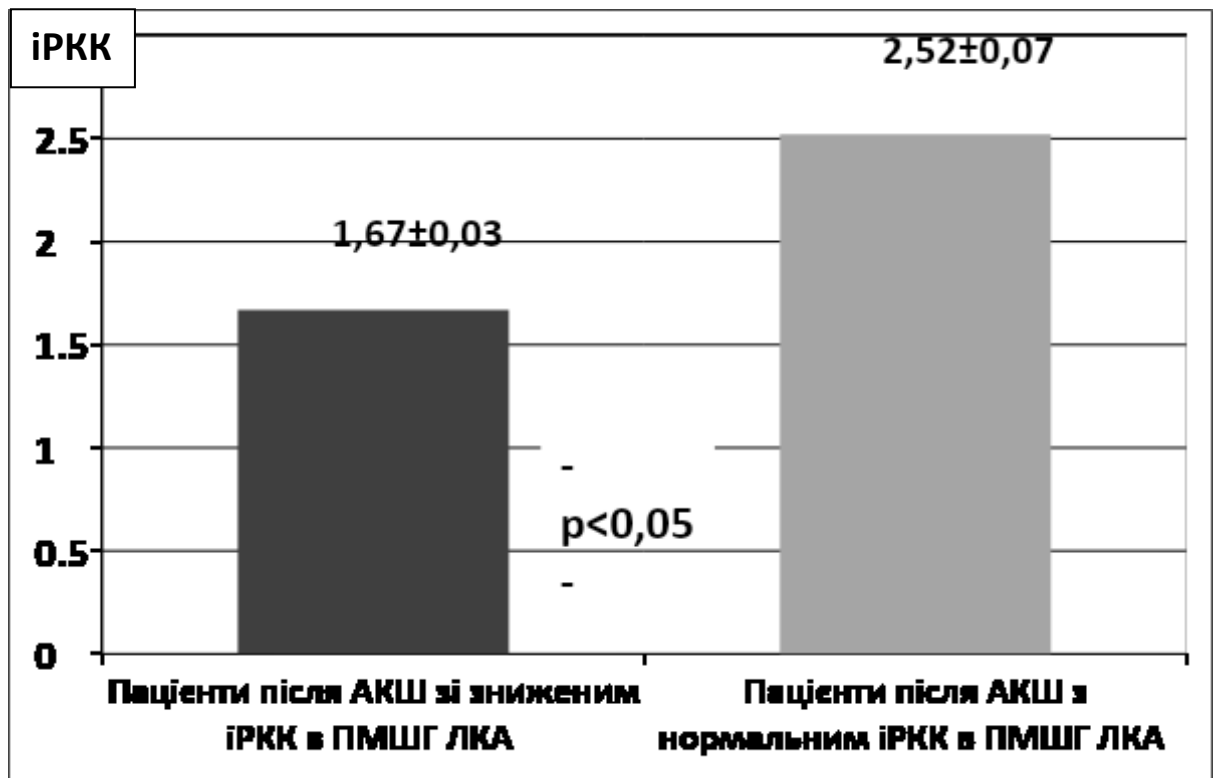


Рис. 5.1 Середні показники іРКК груп пацієнтів після аортокоронарного шунтування зі зниженим та нормальним іРКК

Примітка: *іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку, ПМШГ ЛКА — передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії.

Як видно з даних рис. 5.1, було виявлено достовірну різницю в середніх показниках іРКК між обома групами.

Пацієнтам обох груп вимірювали іРМК. Середні показники іРМК у пацієнтів груп із нормальним та зниженим іРКК представлено на рис. 5.2.



Рис. 5.2 Середні показники іРМК груп пацієнтів після АКШ зі зниженим та нормальним іРМК

Примітка: *іРМК — індекс резерву коронарного кровотоку, АКШ — аортокоронарне шунтування.

Як видно з даних рис. 5.2, між пацієнтами груп зі зниженим та нормальним іРМК спостерігалася достовірна різниця у середніх показниках іРМК ($p < 0,05$). При цьому межа в іРМК 1,6 із чутливістю та специфічністю понад 95% дозволяла прогнозувати знижений іРМК при зниженому іРМК (рис. 5.3).

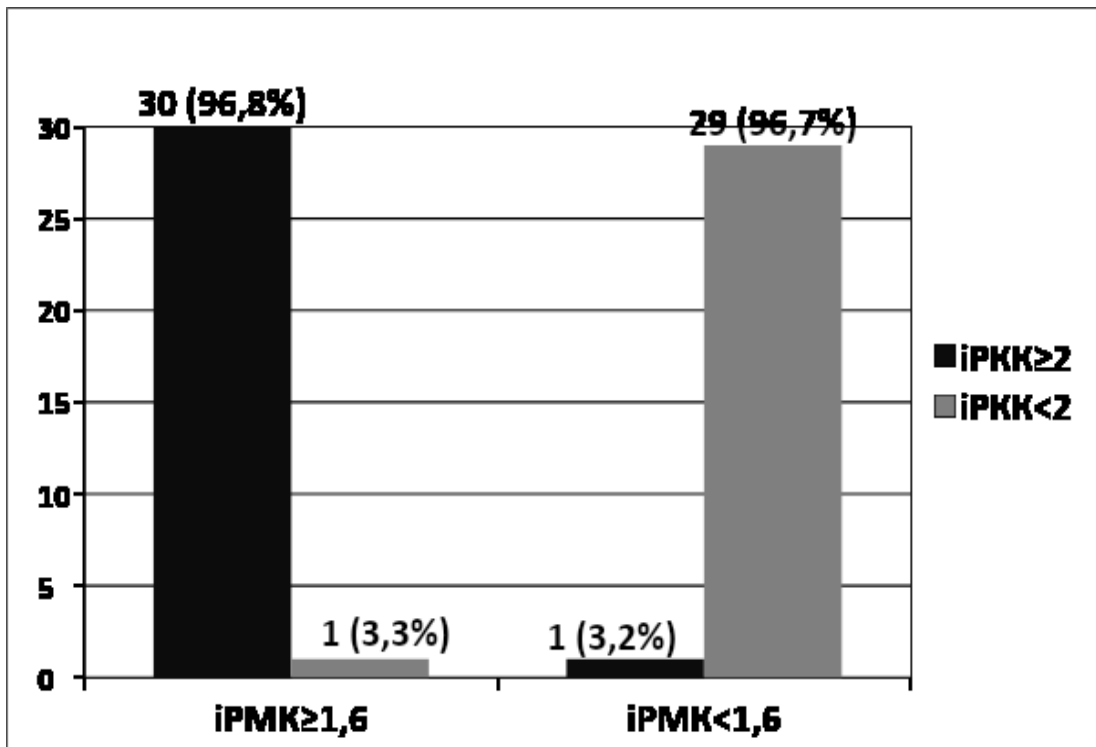


Рис. 5.3 Розподіл пацієнтів з ІХС після АКІШ за значенням іРМК та іРКК

Примітка: іРМК — індекс резерву маммарного кровотоку; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

На рис 5.4 представлено динаміку лінійної швидкості кровотоку у ЛВМА перед внутрішньовенним введенням дипіридамолу та під час інфузії дипіридамолу у пацієнта після шунтування ПМШГ ЛКА ЛВМА. У даного пацієнта іРКК дорівнював 2,8, тоді як іРМК становив $170,0 \text{ см/с} / 73,8 \text{ см/с} = 2,3$.

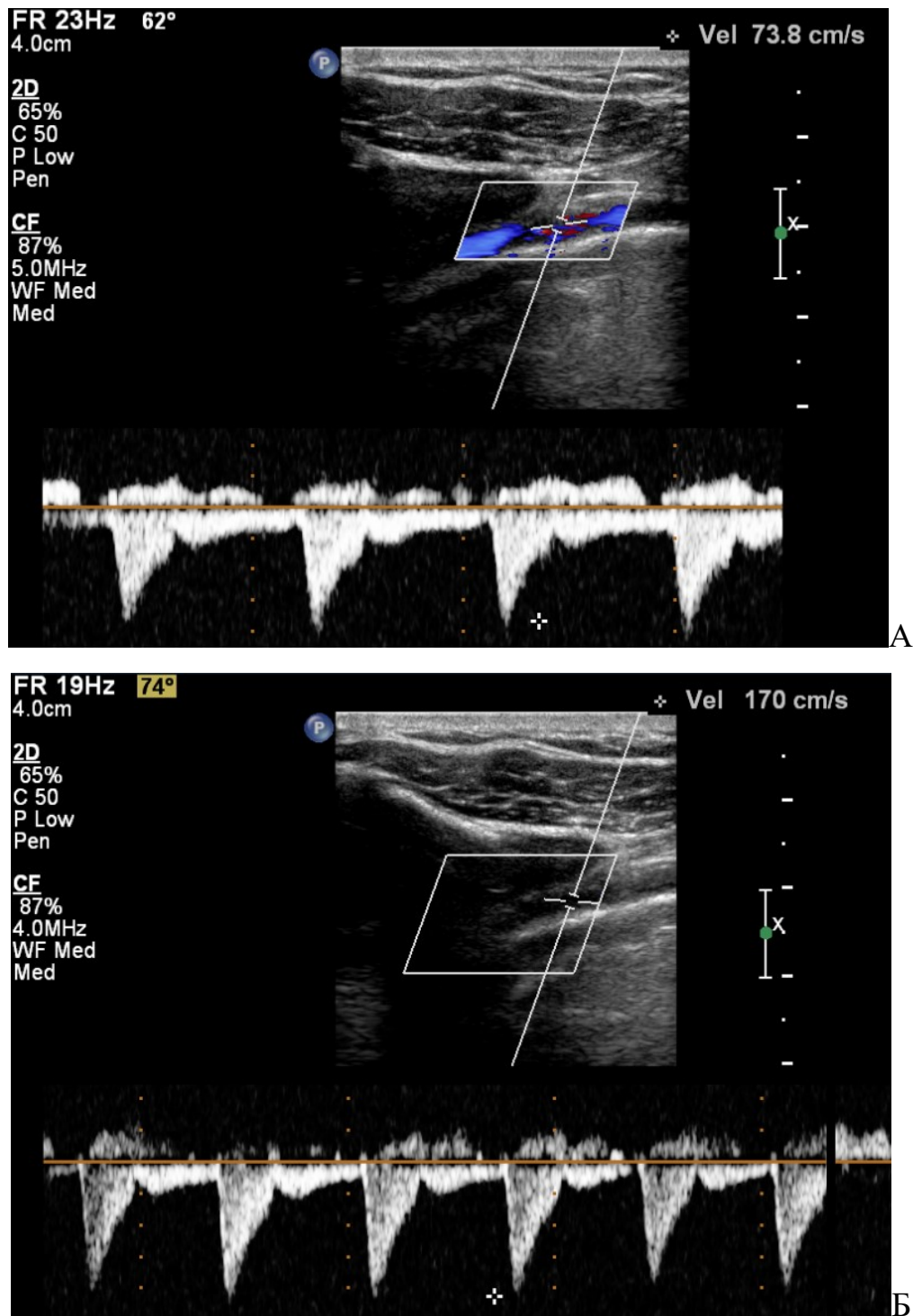


Рис. 5.4 Динаміка лінійної швидкості кровотоку у ЛВМА перед внутрішньовенним введенням дипіридамолу (А) та під час інфузії дипіридамолу (Б)

Таким чином, нами було обрано «cut-off» значення для іРМК 1,6, а інтерпретацію результатів ехокардіографії із в/в введенням дипіридамолу при проведенні вимірів у ЛВМА наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Інтерпретація результатів виміру іРМК у пацієнтів після АКШ під час проведення ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу

іРМК	Кореляція з іРКК	Інтерпретація
<1,6	<2,0	Коронарна мікроваскулярна дисфункція наявна
≥1,6	≥2,0	Коронарна мікроваскулярна дисфункція відсутня

Примітка: іРМК — індекс резерву маммарного кровотоку; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

Нашу увагу також привернув той факт, що зміна лінійної швидкості кровотоку по ЛВМА під час дипіридабол-індукованої коронарної вазодилатації, яка призводить до збільшення об'ємної швидкості кровотоку по шунту, була менш вираженою, ніж в нативній ПМШГ ЛКА. Так, індекс резерву кровотоку в нативній ПМШГ ЛКА, за відсутності коронарної мікроваскулярної дисфункції, в середньому становив $2,52 \pm 0,07$, тоді як такий показник у шунті (ЛВМА на ПМШГ ЛКА) був достовірно нижчим — $1,87 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Ми вважаємо, що наведений факт пов'язаний із вужчим діаметром нативної вінцевої судини порівняно із шунтом ЛВМА (в середньому 3,0 мм проти 4-5 мм відповідно), що призводить до меншої лінійної швидкості (за однакової об'ємної швидкості кровотоку) по ширшому шунту, ніж по вужчій коронарній судині (і, відповідно, зміни лінійної швидкості також виявляються менш вираженими).

Зважаючи на все вищевказане, у пацієнтів з ІХС після АКШ, раціональним є визначати лінійну швидкість кровотоку та її зміни під час внутрішньовенного введення дипіридамолу лише в коронарних артеріях дистальніше місця анастомозу. За відсутності адекватної візуалізації дистальної частини ПМШГ ЛКА можливо визначати індекс резерву кровотоку у ЛВМА, що нашіта на ПМШГ ЛКА.

5.2 Вплив аортокоронарного шунтування на мікрovasкулярний відділ системи коронарного кровопостачання у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій

У дослідження, проведене на базі ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» за період із січня 2018 р. по грудень 2021 р. було включено 31 пацієнта зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин, яким виконано аортокоронарне шунтування. Учасникам було виконано ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу за стандартним протоколом для визначення індукованої ішемії міокарда та коронарного резерву кровотоку до та після операції. Пацієнтів було відібрано відповідно до картини ураження коронарних артерій, забезпечуючи відсутність повних оклюзій вінцевих судин, а також наявність гарної візуалізації дистальної частини ПМША під час ехокардіографії. Важливим критерієм включення була відсутність трансмурального ураження міокарда в басейні ПМШ, ознаками якого були: QS-патерн ЕКГ у грудних відведеннях (V1-V6), передньо-перегородково-верхівкова аневризма лівого шлуночка за даними ехокардіографії або фіброз міокарда цієї ділянки понад 75% від його товщини за даними МРТ серця.

Серед учасників дослідження чоловіків було 20 (64,5%), жінок — 11 (35,5%). Середній вік склав $61,2 \pm 2,3$ року. Під час госпіталізації усі пацієнти скаржилися на дискомфорт/біль за грудиною або задишку при фізичному навантаженні, 13 (41,9%) з них мали в анамнезі перенесений інфаркт міокарда: 4 — Q-інфаркт міокарда задньо-нижньої стінки ЛШ, 3 — не-Q-інфаркт міокарда задньо-нижньої стінки ЛШ, 4 — передній не-Q-інфаркт міокарда ЛШ, 2 пацієнти — поєднання не-Q-інфаркту міокарда задньо-нижньої стінки ЛШ та переднього не-Q-інфаркту міокарда ЛШ. Фракція викиду ЛШ за даними ЕХО-КГ була зниженою (менше ніж 55%) у 5 (16,1%) з 31 учасника, в інших — збереженою. Значуща клапанна патологія серця спостерігалася у 10 (32,3%) пацієнтів: у 5 — виражена вторинна мітральна

недостатність, у 2 — виражена недостатність МК внаслідок фібро-еластичного дефіциту, у 3 — первинна або вторинна помірна мітральна недостатність. Трикуспідальну недостатність рівня \geq помірного виявлено у 4 пацієнтів.

За даними коронарографії гемодинамічно значуще ураження системи ПМША спостерігалось у 31 (100%) випадку, системи огинаючої артерії — у 29 (93,5%), та правої коронарної артерії — в усіх випадках. Загалом 29 (91,6%) учасників мали трисудинне ураження.

Пацієнтам було проведено планове аортокоронарне шунтування з маммарно-коронарним шунтуванням. Внутрішня маммарна артерія (ВМА) нашивалася на ПМШГ в середню її частину в усіх випадках. У 23 (74,2%) пацієнтів було нашіто венозні шунти на інші басейни, тоді як 8 учасникам дослідження було виконано повну артеріальну реваскуляризацію. Крім того, 10 пацієнтам (32,3%) було виконано втручання на мітральному клапані: у 9 випадках проведено пластику опірним кільцем, зокрема у 2-х із триангулярною резекцією задньої стулки МК; в одному випадку — протезування біологічним протезом.

Перед АКШ/МКШ всім пацієнтам було визначено іРКК за допомогою ЕХО-КГ та візуалізації кровотоку по дистальній частині ПМШГ під час внутрішньовенного введення дипіридамолу, опитування за опитувальниками HADS та Тейлора (OT). Аналогічний перелік діагностичних заходів було використано в післяопераційному періоді, на 56 ± 3 дні після дати втручання. Важливо, що визначення іРКК відбувалося після остаточного добору ефективної антигіпертензивної терапії на тлі стабільного артеріального тиску в межах до 140/90 мм рт. ст. Така ж терапія була продовжена в післяопераційному періоді, що виключало вплив зміни медикаментів на зміну вазодилатації коронарного мікроциркуляторного русла. Для медикаментозного лікування застосовували:

- бета-блокатори: бісопролол — у 14 (45,2%), небіволол — у 10 (32,3%) пацієнтів;

- блокатори АПФ/сартани (периндоприл, раміприл, валсартан) — у всіх учасників;
- блокатори кальцієвих каналів (амлодипін/лерканідипін) — у 15 (48,4%) пацієнтів;
- індапамід — у 10 (32,3%) учасників.

Кількісні та якісні характеристики коронарної мікроваскулярної дисфункції до та після АКШ наведено на рис. 5.5 та в табл. 5.3 відповідно.

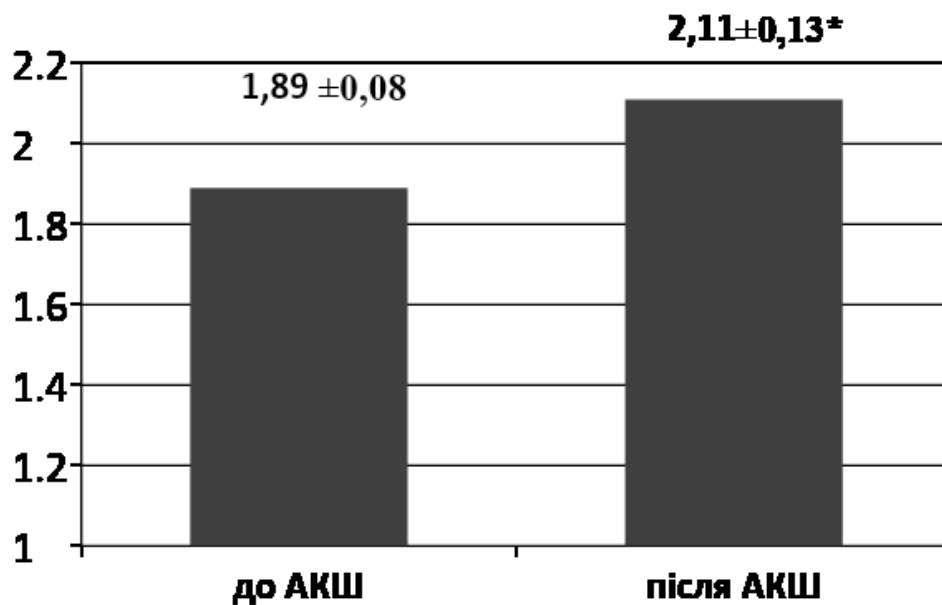


Рис. 5.5 Середні показники індексу резерву коронарного кровотоку до та після аортокоронарного та маммарно-коронарного шунтування

Примітка: *- $p > 0,05$; АКШ — аортокоронарне шунтування.

Як видно з даних рис. 5.5, хоча після проведення операції АКШ/ МКШ спостерігалася тенденція до збільшення іРКК, що свідчило про покращення можливості дилатації мікроциркуляторного вінцевого русла, проте достовірної різниці під час статистичного аналізу виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 5.3

Частота КМД у пацієнтів з ІХС до та після аортокоронарного та маммарно-коронарного шунтування

іРКК	Пацієнти з ІХС, яким було проведено АКШ/МКШ (n=31)	
	Перед оперативним втручанням	Після оперативного втручання
<2	13 (41,9%)	12 (38,7%)
≥2	18 (58,1%)	19 (61,3%)

Примітка: *Критерій $\chi^2=0,136$ ($p>0,05$); АКШ — аортокоронарне шунтування; МКШ — маммарно-коронарне шунтування.

Представлені в табл. 5.3 дані свідчать про те, що кількість пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією до та після АКШ / МКШ достовірно не змінилася. Наведене вище, разом із даними рис. 5.5, вказує на відсутність достовірного впливу процедури коронарного шунтування на функцію коронарного мікроциркуляторного русла у пацієнтів з ІХС та стенозуючим атеросклерозом коронарних судин.

Середній показник кількості балів за опитувальниками HADS, САН та ОТ та кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності (2 з 3 критеріїв: ≥ 8 балів за HADS та/або середній чи вище рівень тривожності за опитувальником Тейлора) серед пацієнтів з ІХС до та після АКШ/ МКШ наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Середній показник кількості балів за опитувальниками HADS і Тейлора та кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності серед пацієнтів до та після АКШ/МКШ

Характеристика	Пацієнти з ІХС, яким було проведено АКШ/МКШ (n=31)	
	Перед оперативним втручанням	Після оперативного втручання
Середній показник кількості балів за опитувальником HADS	6,7±0,51	6,9±0,60*
Середній показник кількості балів за опитувальником Тейлора	17,6±1,5	19,2±2,3*
Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності (≥8 балів за HADS та/або (≥21 бала за опитувальником Тейлора)	9 (29,0%)	8 (25,8%)*

Примітка: * $p > 0,05$; АКШ — аортокоронарне шунтування; МКШ — маммарно-коронарне шунтування.

Як видно з даних табл. 5.4, проведення АКШ/МКШ достовірно не впливало на середні показники балів відповідно до обох опитувальників щодо тривоги та достовірно не збільшувало частоту підвищеної тривожності серед пацієнтів.

Щодо частоти депресії, то за опитувальником HADS, перед операцією АКШ/МКШ не менше 8 балів в розділі «Депресія» мали лише 3 (9,7%) пацієнти, тоді як після втручання їх кількість збільшилася до 13 (41,9%), що було статистично достовірно (критерій $\chi^2=13,2$; $p < 0,05$). Наведену знахідку ми пов'язуємо з пригніченим станом пацієнтів після оперативного втручання, перебування у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, тимчасовою втратою працездатності, здатності до самообслуговування в післяопераційному періоді.

Таким чином, аналіз впливу АКШ/МКШ на стан мікроциркуляторного коронарного русла показав, що проведення втручання не впливає на частоту виявлення коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів з ІХС до та після процедури. При цьому, хоча після оперативного втручання спостерігається тенденція до покращення показників реактивної коронарної мікрovasкулярної вазодилатації, проте достовірної різниці не виявлено. Сама хірургічна операція не впливає на кількісні та якісні показники рівня тривожності у пацієнтів, проте збільшує частоту субклінічної депресії за даними опитувальника HADS у ранньому післяопераційному періоді.

5.3 Коронарна мікрovasкулярна дисфункція та її корекція у пацієнтів, яким було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування

У дослідження було включено 89 пацієнтів, яким у період із січня 2018 по лютий 2022 рр. На базі ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування у зв'язку зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин. Детальну клінічну характеристику пацієнтів наведено в розділі «Матеріал та методи дослідження».

Впродовж 56 ± 3 дні після аортокоронарного втручання пацієнтам було проведено ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу з визначенням індексу резерву коронарного кровотоку при задовільній візуалізації дистального відділу ПМШГ, або індексу резерву маммарного кровотоку — при незадовільній. Під час цього тесту також визначався глобальний показник strain для міокарда ЛШ до та після в/в введення препарату для виявлення ознак його ішемії. Крім того, проведено анкетування за опитувальниками SAQ та SF-36.

Пацієнтам із підтвердженою коронарною мікрovasкулярною дисфункцією ($iPKK < 2$ або $iPMK < 1,6$) призначали перорально нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день додатково до призначеного раніше лікування. А пацієнтам з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, у яких було

виявлено підвищений рівень тривожності, додатково призначали прегабалін 75 мг 2 рази на добу. Через 28 ± 3 дні після початку лікування проводили повторну консультацію, ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК або іРМК, залежно від показника, що визначався на попередній консультації. Під час цього тесту також визначали глобальний показник strain міокарда ЛШ до та після в/в введення препарату для виявлення ознак його ішемії, проводили повторне анкетування за опитувальниками SAQ та SF-36.

Серед 89 пацієнтів після АКШ/МКШ візуалізація дистальної частини ПМШГ була задовільною у 77 (86,5%) пацієнтів, тоді як виміри іРМК довелося провести у 12 (13,5%) випадках.

Аналіз результатів ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу показали, що у 36 (40,4%) пацієнтів після хірургічної реваскуляризації коронарних артерій було виявлено іРКК <2 або іРМК $<1,6$, що свідчило про наявність коронарної мікроваскулярної дисфункції.

При проведенні strain imaging під час ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу нами визначено показник GLS міокарда ЛШ до та після інфузії препарату. Середні показники GLS у групі пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією та без неї склали $18,9 \pm 0,9\%$ та $18,4 \pm 1,1\%$ відповідно, що не становило статистично значущої різниці. Наприкінці введення дипіридамолу ці ж значення становили $-15,0 \pm 1,0\%$ та $-19,2 \pm 1,3\%$ відповідно, що статистично достовірно різнилося між групами ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що скоротливість ЛШ до провокації дипіридамолом достовірно не різнилася між пацієнтами з та без коронарної мікроваскулярної дисфункції, тоді як введення препарату викликало індуковану ішемію міокарда, яка нівелювалася адекватною вазодилатацією у пацієнтів із нормальною функцією мікроциркуляторного вінцевого русла, й тривала далі внаслідок недостатньої здатності до розширення коронарних артеріол у випадку коронарної мікроваскулярної дисфункції.

При цьому зменшення значень GLS, як правило, суб'єктивно відчувалося пацієнтами як задишка або дискомфорт у ділянці серця, що чітко демонструвало зв'язок об'єктивних ознак ішемії міокарда з суб'єктивними відчуттями пацієнтів, які описували дані скарги як такі, що відчуються ними в повсякденному житті під час фізичного навантаження.

Кількість пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності (≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора) становила 22 (24,7%) з 89 пацієнтів, серед яких 19 (86,3%) належали до учасників із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією.

Виділивши дві групи пацієнтів після АКШ/МКШ — з наявністю ($n=36$) та без ($n=53$) коронарної мікрovasкулярної дисфункції, ми порівняли середній показник ФВ ЛШ в обох групах. Середній показник ФВ ЛШ був $50,2 \pm 2,1\%$ у групі з порушеним резервом вінцевого кровотоку та $52,8 \pm 1,8\%$ у групі з нормальною функцією мікроциркуляторного русла, що не складало достовірної статистичної різниці ($p < 0,05$). Порівнюючи частоту наявності переддіабету або цукрового діабету II типу (рівень глікованого гемоглобіну сироватки крові 5,7% або вище), ми виявили, що даний показник був статистично значуще вищим у групі пацієнтів з іРКК < 2 або іРМК $< 1,6$ — у 25 (69,4%) учасників першої групи та у 24 (45,2%) пацієнтів другої групи ($\chi^2=5,58$; $p < 0,05$). Таким чином, середній показник фракції викиду ЛШ у пацієнтів з та без коронарної мікрovasкулярної дисфункції достовірно не різнився, тоді як в першій групі значно частіше виникало порушення вуглеводного обміну, що чітко вказує на зв'язок наведених станів.

Порівнюючи показники опитувальників SAQ, анкетування за яким було проведено на 56 ± 3 день після проведеного хірургічного втручання, серед груп пацієнтів з та без виявленої коронарної мікрovasкулярної дисфункції, нами отримано результати, які наведено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Середні значення показників SAQ у пацієнтів з ІХС після аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування

Показники SAQ	Середні значення показників SAQ у пацієнтів з ІХС після АКШ/МКШ (n=89)	
	іРКК<2 або іРМК<1,6 (n=36)	іРКК≥2 або іРМК≥1,6 (n=53)
PL, бали	69,9±6,8	84,1±6,7*
AS, бали	64,1±8,3	69,2±5,7
AF, бали	84,3±6,7	94,1±6,1*
TS, бали	81,1±7,9	79,8±4,2
DP, бали	65,1±5,3	79,2±8,1*

Примітка: *p<0,05.

Як видно з даних табл. 5.5, було виявлено статистично значущу різницю в середніх значеннях показників обмеження фізичних навантажень (PL), частоті стенокардії (або її еквівалента) (AF), ставлення до хвороби (DP) із нижчими результатами у пацієнтів, що мали коронарну мікроvasкулярну дисфункцію. Крім того, існувала тенденція до зниження середнього значення показника стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS) у цій групі учасників, проте без достовірної різниці.

Таблиця 5.6

Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ІХС після АКШ/МКШ (n=89)	
	іРКК<2 або іРМК<1,6 (n=36)	іРКК≥2 або іРМК≥1,6 (n=53)
PF, бали	61,9±5,8	77,1±7,2*
RP, бали	67,1±8,3	69,2±5,7
BP, бали	70,3±6,7	73,1±8,1
GH, бали	61,1±4,9	69,8±5,2
VT, бали	63,1±5,3	70,2±8,0
SF, бали	81,3±7,2	84,1±9,9
RE, бали	87,3±5,7	90,1±2,7
MH, бали	76,5±6,1	74,8±5,0

Примітка: *p<0,05; іРМК — індекс резерву маммарного кровотоку; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

Як видно з даних табл. 5.6, середні значення показників SF-36 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування мали статистично достовірну різницю в розділі «фізичне функціонування» (PF), із гіршими результатами серед учасників з іРКК <2 або іРМК <1,6. Також спостерігалася тенденція до більш низьких результатів серед цієї групи учасників з боку розділів «загальне здоров'я» (GH) та «життєва активність» (VT), проте відмінність не була достовірною. Результати обох опитувальників в унісон вказують на наявність залишкової стенокардії (або її еквівалента), зниження працездатності та погіршення загального самопочуття у пацієнтів із резидуальною коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після хірургічної реваскуляризації коронарних артерій порівняно з учасниками дослідження, у яких мікрovasкулярна функція вінцевих судин була збереженою.

Проводячи клінічні паралелі з отриманими результатами анкетування, при обстеженні через 2 місяці після АКШ/МКШ ми констатували, що залишкові скарги на дискомфорт за грудиною/задишку різної інтенсивності при фізичному навантаженні продовжували пред'являти 36 (100%) пацієнтів з іРКК <2 або іРМК <1,6 та лише 7 (13,2%) осіб, у яких іРКК ≥ 2 або іРМК $\geq 1,6$ ($\chi^2=60,1$; $p<0,001$). Аналогічно, кількість пацієнтів із NYHA \geq II ФК у групі із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією становила 27 (75,0%) з 36, тоді як у групі без даної патології — лише 7 (13,2%) із 53 учасників ($\chi^2=34,6$; $p<0,05$).

Виходячи з отриманих клінічних та ехокардіографічних даних щодо причинності коронарної мікрovasкулярної дисфункції у резидуальній ішемії міокарда після АКШ/МКШ, даним 36 учасникам призначено додатково до отримуваної терапії 10 мг нікорандилу 2 рази на день та проведено переоцінку клініко-ехокардіографічних показників через 28 ± 3 дні після початку терапії. 19 (52,8%) пацієнтам із підвищеним рівнем тривожності (≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора) було додатково призначено прегабалін у дозі 75 мг 2 рази на добу.

Впродовж місяця прийом нікорандилу продовжили 35 (97,2%) з 36 пацієнтів (один учасник перервав прийом медикаменту через болі в животі). У 2 (5,5%) випадках спостерігалось періодичне зниження артеріального тиску менше ніж 100/70 мм рт. ст., що супроводжувалося симптоматикою головокружіння. Дана небажана реакція не потребувала скасування нікорандилу та була усунена корекцією інших антигіпертензивних препаратів. Прегабалін не мав значних побічних ефектів, лише у 2 учасників спостерігалася денна сонливість, що не погіршувало якість їхнього життя.

Динаміку іРКК та іРМК через місяць після комплексної терапії коронарної мікрovasкулярної дисфункції представлено на рис. 5.6.

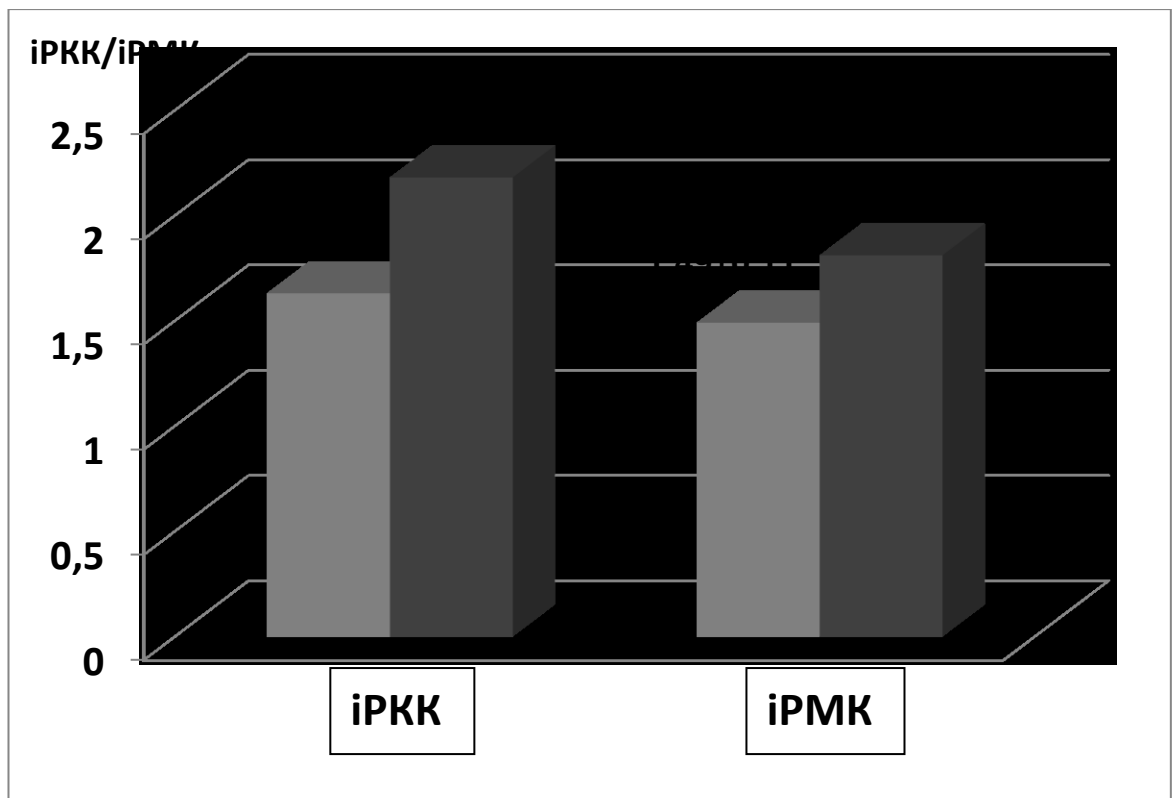


Рис. 5.6 Динаміка іРКК та іРМК у пацієнтів із КМД на тлі прийому нікорандилу±прегабаліну в комплексній терапії за даними ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу

Примітка: * $p < 0,05$; іРМК — індекс резерву маммарного кровотоку; іРКК — індекс резерву коронарного кровотоку.

Як видно з даних, наведених на рис. 5.6, спостерігалось значне збільшення резерву реактивної дилатації мікроциркуляторного вінцевого

русла, що очевидно навіть у групі пацієнтів, у яких внаслідок незадовільної візуалізації дистального відділу ПМШГ доводилося проводити виміри по внутрішній маммарній артерії. В обох групах різниця була статистично достовірною.

При цьому повторну констатацію коронарної мікрovasкулярної дисфункції виявлено лише у 2 (5,6%) з 35 учасників, внаслідок пограничного зниженого значення іРКК (1,92) в одному випадку та іРМК (1,53) — в іншому. Таким чином, лікувати даний резидуальний патологічний стан після АКШ/МКШ призначенням нікорандилу±прегабаліну вдалося у 33 (94,3%) з 35 пацієнтів, які приймали його впродовж 1 місяця.

При проведенні strain imaging під час внутрішньовенного введення дипіридамолу нами визначено показник GLS міокарда ЛШ. Середній показник GLS у групі пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією через місяць терапії за схемою «нікорандил±прегабалін» (n=35) склав $18,1 \pm 0,9\%$, що було достовірно вищим порівняно з таким у цій же групі (n=36) до призначення нікорандилу±прегабаліну ($-15,0 \pm 1,0$; $p < 0,05$). Отримані дані відображають зменшення ступеня порушення перфузії міокарда під час провокації ішемії внутрішньовенною інфузією дипіридамолу. Очевидно, що використання схеми «нікорандил±прегабалін» в комплексній терапії коронарної мікрovasкулярної дисфункції сприяє покращенню резерву реактивної вінцевої мікроциркуляторної вазодилатації та більш вираженій дилататорній реакції коронарних артеріол на провокацію під час стрес-ехокардіографії з інтравенозним введенням дипіридамолу. У жодного пацієнта, який отримував комплексну терапію за схемою «нікорандил±прегабалін», показник GLS не перевищував патологічного значення (-17%). Лише у 3 пацієнтів (8,5%) цей показник перебував у «сірій зоні» (від -17 до -18%) [62].

Клінічне обстеження також показало значне покращення стану пацієнтів. Залишкові скарги на дискомфорт за грудиною/задишку різної інтенсивності при фізичному навантаженні продовжував пред'являти лише 1 (2,9%) з 35 пацієнтів, які мали коронарну мікрovasкулярну дисфункцію до призначення схеми «нікорандил±прегабалін». Через місяць комплексної терапії пацієнтів із NYHA \geq II ФК в даній групі виявлено не було.

Динаміку показників опитувальника SAQ через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії наведено на рис. 5.7.

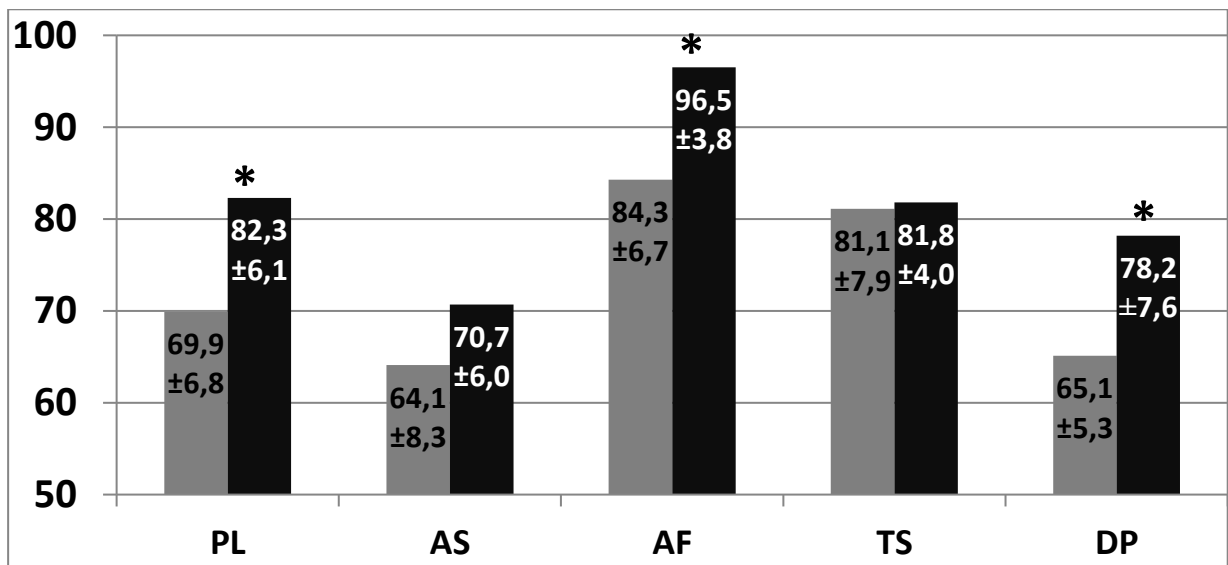


Рис. 5.7 Динаміка показників опитувальника SAQ через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії за схемою «нікорандил±прегабалін» у пацієнтів із КМД після АКШ/МКШ

Примітка: сірий колір — вихідні значення (n=36); чорний колір — через 28 ± 3 дні прийому нікорандилу±прегабаліну (n=35); * — достовірна різниця ($p < 0,05$).

Як видно з даних рис. 5.7, на тлі комплексної терапії із призначенням нікорандилу±прегабаліну через місяць лікування у пацієнтів достовірно покращилися показники «обмеження фізичних навантажень» (PL), «частота нападів стенокардії (або її еквівалента)» (AF) та «ставлення до хвороби» (DP).

Динаміку показників опитувальника SF-36 через 28 ± 3 дні прийому нікорандилу±прегабаліну в комплексній терапії наведено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Динаміка показників опитувальника SF-36 через 28 ± 3 дні прийому нікорандилу±прегабаліну в комплексній терапії у пацієнтів із КМД після АКШ/МКШ

Показники SF-36	Середні значення показників SF-36 у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після АКШ/МКШ	
	Вихідні значення (n=36)	Через 28 ± 3 дні після початку комплексної терапії «нікорандил±прегабалін» (n=35)
PF, бали	61,9±5,8	79,3±6,4*
RP, бали	67,1±8,3	67,2±7,7
BP, бали	70,3±6,7	69,8±9,1
GH, бали	61,1±4,9	78,1±8,3*
VT, бали	63,1±5,3	69,1±6,8
SF, бали	81,3±7,2	84,7±7,3
RE, бали	87,3±5,7	85,9±7,7
MH, бали	76,5±6,1	75,0±6,0

Примітка: *p<0,05.

Дані, наведені в таблиці 5.7, свідчать про статистично достовірне покращення показників у групах «фізичне функціонування» та «загальний стан здоров'я», що відображає підвищення фізичної спроможності на тлі лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції із застосуванням комплексної терапії за схемою «нікорандил±прегабалін».

Таблиця 5.8

Частота КМД на тлі комплексної терапії за схемою «нікорандил±прегабалін» у пацієнтів із мікровазулярною стенокардією після АКШ/МКШ через 1 та 12 місяців терапії

іРКК та/або іРМК	Пацієнти із мікровазулярною стенокардією після АКШ/МКШ			
	Через 1 місяць терапії (n=35)		Через 12 місяців терапії (n=35)	
	n	%	n	%
≥2 та/або ≥1,6 відповідно	33	94,3	34	97,1
<2 та/або <1,6 відповідно	2	5,7	1	2,9

Примітка: достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку за критерієм chi-square виявлено не було ($p>0,05$).

Як видно з даних таблиці 5.8, достовірної різниці у частоті виявлення нормальних показників індексу резерву коронарного кровотоку через 1 та 12 місяців комплексного лікування із призначенням схеми «нікорандил±прегабалін» виявлено не було, що свідчить про стійкий (впродовж 12 місяців) ефект від призначення лікування за даною схемою.

Таким чином, у 40,4% пацієнтів після АКШ/МКШ, за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, спостерігалася коронарна мікровазулярна дисфункція. Отримані в процесі дослідження і висвітлені у підрозділі 5.2 дані дозволяють зробити припущення, що цей патологічний стан не є наслідком оперативного втручання, а становить частину комплексного патогенезу ішемічної хвороби серця даної групи пацієнтів. Його формування зумовлене поєднанням стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин, який коригується шляхом хірургічної ревазуляризації, та патології мікроциркуляторного русла, що, навіть при успішному шунтуванні епікардіальних артерій, залишається причиною резидуальної ішемії міокарда. Залишкова ішемія серцевого м'яза

підтверджується даними strain imaging, яка визначалася під час доведеного введення дипіридамолу (що по суті одночасно є стрес-ехокардіографією). Негативний вплив резидуальної коронарної мікрovasкулярної дисфункції на якість життя пацієнтів після АКШ/МКШ встановлений на основі статистично достовірно знижених показників в групах «обмеження фізичних навантажень» (PL), «частоті стенокардії» (або її еквівалента) (AF), «ставлення до хвороби» (DP) опитувальника SAQ та «фізичне функціонування» (PF) опитувальника SF-36. Призначення нікорандилу дозволяє впродовж місяця коригувати коронарну мікрovasкулярну дисфункцію у 94,3% випадків, що значно покращує відповідні показники SAQ та SF-36, які у вихідних значеннях були зниженими. Використання схеми «нікорандил±прегабалін» в комплексній терапії порушення резерву вазодилатації вінцевого мікроциркуляторного русла дозволяє нівелювати індуковану ішемію міокарда, за даними strain imaging, під час ехокардіографії з інфузією дипіридамолу.

Висновки до Розділу 5

1. У пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин у 40,4% випадків після проведення аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування спостерігалися резидуальні клініко-інструментальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та асоціювалися з порушенням вуглеводного обміну та підвищеним рівнем тривожності.

2. Призначення нікорандилу (тривало) пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після АКШ/МКШ з нормальним рівнем тривожності та нікорандилу (тривало) з прегабаліном (впродовж 1 місяця) таким пацієнтам із підвищеним рівнем тривожності сприяло достовірному підвищенню індексу резерву коронарного кровотоку, зменшенню проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращенню якості життя пацієнтів.

3. Вказаний ефект був сталим протягом 12 місяців, що проявлялося відсутністю статистичної відмінності у частоті нормального резерву коронарного кровотоку через 1 та через 12 місяців після початку лікування — 94,3% проти 97,1% випадків ($p>0,05$).

Матеріали розділу представлені в наступних публікаціях:

1. Марушко ЄЮ, Стичинський ОС. Поширеність коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів після аорто-коронарного шунтування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(1):26-29. doi:10.30702/ujcvs/24.32(01)/MS011-2629.

2. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Ведення пацієнтів з різними типами ішемічної хвороби серця та кадіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2025;1(21):39-44. doi:10.32345/2664-4738.1.2025.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертаційне дослідження є підсумком багаторічного науково-практичного досвіду роботи дисертанта у відділенні екстреної рентген-хірургічної допомоги та відділенні кардіометаболічних захворювань Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Робота є першим вітчизняним дослідженням проблеми удосконалення надання допомоги хворим на ішемічну хворобу без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій, а також пацієнтам із поєднанням стенозуючого ураження вінцевих судин та мікроваскулярною стенокардією.

Статистичні дані щодо впливу серцево-судинних захворювань на тривалість та якість життя пацієнтів обумовлюють актуальність даного дослідження. Захворювання серцево-судинної системи (ЗССС) впродовж багатьох десятиліть посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності дорослого населення всього світу. Згідно з епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у середньому 31% усіх випадків летальності на планеті трапляється внаслідок ЗССС, що в абсолютних цифрах становить 17,6 млн осіб щорічно [92, 103, 221, 300, 313,]. Невтішними залишаються й вітчизняні дані. Серед причин летальності українського населення понад 2/3 становлять ЗССС. Щорічно ця група хвороб забирає життя понад 420000 осіб. За поширеністю захворювання серця та судин в Україні випереджають онкологічні хвороби, інфекційні захворювання, травматизм, неврологічні/психічні патології та суїцид [9]. Опубліковані дані епідеміологічних досліджень показують, що майже 1/4 дорослої популяції в Україні страждає на ті чи інші прояви ІХС. З них майже 40% випадків припадає на людей працездатного віку. Щорічна захворюваність на ІХС є сталою і тримається в межах 2-3% [56, 57]. Наведені вище дані свідчать про актуальність проблеми ІХС серед

населення України та необхідність подальших досліджень шляхів оптимізації діагностики та медико-соціального супроводу хворих на ішемічну хворобу серця.

На сучасному етапі відомо, що порушення коронарного кровотоку може відбуватися як на макрорівні (епікардіальні коронарні артерії внаслідок атеросклеротичного стенозуючого ураження або коронарного ангіоспазму), так і на мікрорівні (обструкція або порушення вазомоторної регуляції мікроваскулярного русла коронарного басейну) [14, 24, 26, 59, 86, 90, 107, 113, 122]. Остання етіологічна модель є патофізіологічною основою для нозології INOCA (ischemia and non-obstructive coronary arteries) [215, 207, 195, 200, 235, 247, 250]. Коронарна мікроваскулярна дисфункція (КМД) є найбільш частим та значущим механізмом INOCA. Хоча діагностичні алгоритми для КМД на сучасному етапі є визначеними, проте етіопатогенетичні механізми мікроваскулярної стенокардії та її справжня поширеність є недостатньо дослідженими, що дає підстави проводити подальше вивчення вказаних проблем [134, 141, 149, 211, 216, 295].

При мікроваскулярній стенокардії (хронічній ішемічній хворобі серця внаслідок коронарної мікроваскулярної дисфункції) призначення бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів є першою лінією терапії. Проте навіть у високих терапевтичних дозах ефективність даної комбінації є недостатньо ефективною [106, 143, 226, 229, 230, 252]. Новітні дані показують, що застосування нікорандилу та меншою мірою ранолазину в комплексній терапії мікроваскулярної стенокардії має високу ефективність, проте наведені дані є суперечливими та вимагають уточнення [230, 252].

Наявність у пацієнтів підвищеної тривожності саме по собі може провокувати розвиток як гострих серцево-судинних станів (гіпертензивний криз, кардіоміопатія Такоцубо, вазоспастична стенокардія), так і сприяти атерогенезу через позитивний вплив на фактори ризику атеросклерозу (порушення харчової поведінки — інсулінорезистентність, надмірна вага, дисліпідемія; хронічно підвищена тривога — куріння, вживання

психоактивних речовин, артеріальна гіпертензія) [68]. Тому настороженість, раннє виявлення та лікування підвищеної тривожності може покращити прогноз пацієнтів після інтервенційного втручання з приводу ІХС [255, 285, 286, 304].

Оскільки, за сучасними даними, підвищена тривожність негативно впливає на ризик серцево-судинних подій, нами було поставлено завдання перевірити частоту поєднання підвищеного рівня тривожності та частоту/важкість перебігу мікрovasкулярної стенокардії. При цьому, включення до комплексного лікування пацієнтів з ІХС прегабаліну та визначення його впливу на перебіг КМД стало також одним із наших завдань.

Виходячи із вищезазначеного, метою нашого дослідження стало удосконалення діагностики та лікування коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій та у хворих після реваскуляризації міокарда.

До нашого дослідження було залучено 730 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в Клініці для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 01 січня 2016 р. по 31 грудня 2021 р. 50 (6,8%) учасників були відібрані до групи порівняння для оцінки якості життя порівняно з пацієнтами клінічних груп.

Пацієнтам клінічної групи (n=680) було виконано інвазивну коронарографію для візуалізації вінцевих судин із додатковим тестом з гіпервентиляцією (5 хвилин глибокого дихання) для провокації коронарного вазоспазму із повторною ангіографією правої та лівої коронарних артерій. У 311 (45,7%) учасників клінічної групи були виключені гемодинамічно значущі ураження вінцевих судин, після чого їх було віднесено до групи пацієнтів з INOCA (ischemia and non-obstructive coronary artery disease). Подальший їх аналіз (результати тесту із гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії, ехокардіографія з внутрішньовенним введенням

дипіридамолу та strain imaging) дозволив уточнити механізми ішемії міокарда (коронарна мікроvasкулярна дисфункція, вазоспастична стенокардія, порушення балансу потреба/забезпечення міокарда киснем).

Інші 369 (54,3%) учасників, за даними інвазивної ангіографії, мали гемодинамічно значущий коронарний атеросклероз вінцевих судин та були скеровані на інтервенційну або хірургічну реваскуляризацію міокарда: 188 (50,9%) — на черезшкірне коронарне втручання, 181 (49,1%) — на аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування.

В нашій роботі ми використовували загальноклінічні, медико-психологічні, інструментальні, променеві, лабораторні та статистичні методи дослідження. Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету прикладних програм Excel, Statistica. Використовували середнє арифметичне та стандартне відхилення для даних із нормальним розподілом, а також медіану та перцентилі — для даних із ненормальним розподілом. Порівняння між групами проводили за допомогою критерію Стьюдента, критерію χ^2 (хі-квадрат) та коефіцієнта кореляції. Також застосовували регресійний аналіз.

Для вивчення етіопатогенезу ішемії міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущих атеросклеротичних уражень коронарних артерій нами було відібрано 311 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в Клініці для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» із січня 2016 по грудень 2021 рр.

Результати тесту із гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії показали, що у 21 (6,8%) із 311 пацієнтів був індукований коронарний спазм. Транзиторне звуження просвіту понад 50% за діаметром спостерігалось з боку правої коронарної артерії у 17 (81,0%) з 21 пацієнта, тоді як спазм передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії виник у 4 учасників дослідження. Випадків спазму згинаючої гілки лівої коронарної артерії індуковано не було в жодному випадку. Під час проведення інвазивної коронарографії проводилося моніторування

електрокардіограми. Депресія сегмента ST та зміна зубців T відповідних регіонів (відведення II, III, aVF — для правої коронарної артерії, V2-V6 — для LAD) відзначалися у 13 (61,9%) пацієнтів, тоді як елевація сегмента ST понад 1 мм від ізолінії — у 8 (38,1%). Ступінь звуження просвіту вінцевої судини мав тенденцію до взаємозалежності від змін на ЕКГ. Так, при транзиторному звуженні просвіту судини до 70-90% (13 пацієнтів) спостерігалися лише депресія сегмента ST/інверсія зубця T у відведеннях, що відповідали причинній судині. Натомість при звуженні до 90-99% у 7 випадках, а також при транзиторній оклюзії просвіту в 1 пацієнта, реєструвалася елевація сегмента ST понад 1 мм від ізолінії у відповідному регіоні.

Таким чином, отримані дані показують, що лише у 6,7% пацієнтів з ішемічною хворобою серця та нестенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій, ішемія міокарда перебігає у вигляді вазоспастичної стенокардії. Серед пацієнтів із коронарним ангіоспазмом переважають жінки; співвідношення жінок до чоловіків становить приблизно 2:1.

Коронарна мікроваскулярна дисфункція спостерігалася більш ніж у 3/4 пацієнтів з ішемічною хворобою серця без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій (індекс резерву коронарного кровотоку < 2).

Ймовірно, існують два патогенетичні механізми коронарної мікроваскулярної дисфункції у цих пацієнтів: безпосереднє порушення вазодилататорного резерву вінцевого мікроциркуляторного русла та обструкція коронарних артеріол, зумовлена гіпертрофією середнього шару їхньої стінки. З клінічного погляду, конкретний механізм у нашому випадку не мав вирішального значення, оскільки призводив у підсумку до того ж патогенетичного шляху ішемії — неможливості адекватного розширення просвіту судин під час збільшення потреби міокарда в постачанні кисню (фізичне навантаження, психоемоційне переживання, підвищення артеріального тиску, тахіаритмії). Крім того, попередні дослідження в доступній нам літературі показують, що незалежно від типу патогенезу

мікрovasкулярної стенокардії лікування її залишається однаковим — бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та більш новітні препарати, такі як нікорандил).

Слід зазначити, що у 2 (9,5%) з 21 пацієнта із вазоспастичною стенокардією відзначалося поєднання останньої з коронарною мікрovasкулярною дисфункцією ($CFR_i < 2$). Ці 2 випадки належать до рідкісного поєднання вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії.

При цьому пацієнти із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією чітко виділяються в окремий патогенетичний патерн, оскільки мають достовірно нижчий середній показник індексу резерву коронарного кровотоку порівняно з учасниками дослідження, що мали вазоспастичну стенокардію, а також порівняно з учасниками без вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії.

Серед 49 (15,7%) з 311 пацієнтів із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, для аналізу можливих причин патогенезу ішемії міокарда ми провели порівняння ехокардіографічних показників діастолічної функції ЛШ та товщини його стінок.

Пацієнтам ($n=49$) із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, було проведено додатково ехокардіографію після стрес-тесту: після досягнення субмаксимальної ЧСС (85% від максимальної) або при виникненні скарг на задишку/дискомфорт в ділянці серця під час велоергометрії був виміряний тиск в правому

шлуночку та порівняний із вихідними значеннями. Середні показники тиску в ЛШ за даними ехокардіографії перед проведенням фізичного навантаження у цій групі склали $37,4 \pm 2,1$ мм рт. ст., тоді як після навантаження — $47,1 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

З огляду на отримані дані ми вважаємо, що патогенезом розвитку задишки/дискомфарту в ділянці серця при фізичному навантаженні у групі пацієнтів із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, є поєднання серцевої недостатності (з підвищенням тиску в малому колі кровообігу через підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ) внаслідок діастолічної дисфункції та відносна коронарна недостатність. Остання, на нашу думку, також пов'язана з підвищенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. Оскільки коронарний кровотік переважно відбувається в діастолу, то об'ємна швидкість коронарного кровотоку прямо пропорційна різниці тисків у аорті та в лівому шлуночку у фазу діастолі. При підвищенні кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (особливо при фізичному навантаженні) представлена різниця зменшується та швидкість кровотоку падає. В такому випадку навіть при інтактних епікардіальних відділах коронарних артерій та при нормальному вазодилататорному резерві коронарного мікроциркуляторного русла, адекватна потребі об'ємна швидкість кровотоку фізично не може забезпечуватися, що й спричиняє ішемію міокарда за типом «невідповідність потреб до можливостей забезпечення».

Таким чином, майже у кожного 6-го пацієнта із проявами стенокардії або її еквівалента не виявляється коронарної мікрovasкулярної або вазоспастичної стенокардії. Ми вважаємо, що прояви ішемічної хвороби серця обумовлені розбіжністю потреби міокарда в оксигенації при

фізичному навантаженні та можливостями кровопостачання навіть при гемодинамічно незначущих ураженнях коронарних артерій. При цьому, значна гіпертрофія ЛШ у вказаній групі пацієнтів підвищує потребу міокарда в оксигенації. Водночас діастолічна дисфункція ЛШ серця підвищує кінцево-діастолічний тиск в ньому. Оскільки кровопостачання серця відбувається переважно в діастолу, то швидкість кровоплину по коронарних артеріях прямо пропорційна різниці між діастолічним тиском в аорті та кінцево-діастолічним тиском в ЛШ. Оскільки перший показник як правило стабільний, то другий виявився достовірно підвищеним у пацієнтів зі стенокардією без макро- та мікрovasкулярної коронарної патології, а, відповідно, різниця між ними є зниженою, що є причиною для зменшення інтенсивності кровопостачання серця. Наведене збільшення потреби в кровопостачанні та водночас зменшення його інтенсивності і є, на нашу думку, причиною стенокардії у даних 49 учасників дослідження.

Цікавою особливістю пацієнтів з ішемічною хворобою серця та відсутністю мікрovasкулярної/вазоспастичної стенокардії є нормальні показники індексу резерву коронарного кровотоку. Незважаючи на ішемію міокарда, вазодилататорний резерв вінцевого мікроциркуляторного русла залишається достатнім, проте перевищення потреби серцевого м'яза в кисні над можливістю пропускної здатності нормально дилатованого (адекватно для фізичного навантаження або провокації дипіридамолом) призводить до стенокардії. При цьому, на нашу думку, додатковими факторами, що викликають стенокардію, є нерівномірне стиснення мікроциркуляторного русла самим гіпертрофованим у цих пацієнтів міокардом з переважанням компресії в ендокардіальних ділянках та, відповідно, нерівнозначним перерозподілом кровотоку. Так, менш резистентною стає епікардіальна частина мікроциркуляторного русла коронарного кровотоку у порівнянні з ендокардіальним шаром, резистентність якого зростає, оскільки цей шар напряду межує з кров'ю в порожнині лівого шлуночка, а отже, максимально тисне на нього при скороченні, але отримуючи протидію, зазнає

найбільшого стискання своїх тканин, зокрема й судинної сітки. В напрямку епікардіальної частини міокарда стискання внаслідок протидії проградієнтно падає, а отже і падає резистентність у МЦР. Все вищезазначене призводить до перерозподілу кровотоку з ендокардіальних прошарків міокарда до епікардіальних, що викликає обкрадання перших та спричиняє ішемію субендокардіально розташованих шарів кардіоміоцитів. Зазначений патогенез ми вважаємо єдиним логічним поясненням отриманих з боку неінвазивних методів дослідження даних про ішемію міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії.

Як пацієнти із поєднанням серцевої недостатності внаслідок діастолічної дисфункції ЛШ та ішемії міокарда внаслідок невідповідності потреби/забезпечення оксигенацією, так і абсолютна більшість учасників із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, мали задишку при фізичному навантаженні та знижену толерантність до нього. Відмінність полягала у частоті відчуття типової стенокардії: біль або дискомфорт напруги в ділянці серця відчували 199 (81,9%) з 243 пацієнтів останньої групи проти 10 (20,4%) з 49 осіб першої групи ($p < 0,001$). При мікрovasкулярній стенокардії біль/дискомфорт в ділянці серця поєднувалися при навантаженні у 188 (77,3%) з 243 випадків із задишкою, що відрізняло її від клінічної картини пацієнтів із діастолічною дисфункцією та невідповідністю між потребою і забезпеченням оксигенацією міокарда.

Нами було досліджено показники strain imaging лівого шлуночка серця при внутрішньовенному введенні дипіридамолу у пацієнтів з ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Під час первинного проведення strain imaging у 36 (73,5%) з 49 пацієнтів групи 2 було виявлено сегментарне зниження показників longitudinal strain верхівки або окремих верхівкових сегментів ЛШ. Це можна пов'язати, на нашу думку, з тотальною поширеністю (100% пацієнтів) гіпертрофії ЛШ з переважанням потовщення міжшлуночкової перегородки та верхівки над іншими стінками

лівого шлуночка. На тлі введення дипіридамолу показник *global longitudinal strain* у пацієнтів цієї групи залишався незмінним, проте спостерігалось сегментарне зниження *longitudinal strain* в окремих ділянках міжшлуночкової перегородки, зокрема у передньо-перегородкових, нижньо-перегородкових та/або апікальному перегородковому сегменті. Отримані дані можна пояснити наступним чином: у пацієнтів з ІХС та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, відсутністю коронарної мікровазулярної дисфункції, як було показано вище, відбувається з одного боку підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (що зменшує коронарну перфузію в діастолу через зниження градієнта між діастолічним тиском в аорті та кінцево-діастолічним тиском у лівому шлуночку), а з іншого — підвищення потреби в оксигенації міокарда ЛШ через його гіпертрофію, особливо міжшлуночкової перегородки та верхівки ЛШ, які в даній групі пацієнтів гіпертрофовані найбільше. В такій ситуації при стрес-ехокардіографії страждає від ішемії не весь міокард ЛШ (як при коронарній мікровазулярній дисфункції), а лише найбільш гіпертрофовані ділянки. Це пояснює сегментарні зниження *longitudinal strain* саме в цих відділах міокарда. Подібне спостерігається і при фізичному навантаженні, коли за відсутності стенозу коронарних артерій та належній мікровазодилатації підвищення потреби в кисні в найбільш гіпертрофованих ділянках ЛШ перевищує здатність їх забезпечення кровообігом. Саме це лежить в основі патогенезу ішемії міокарда і пов'язаних із цим скарг у даної групи пацієнтів.

Для дослідження впливу наявності коронарної мікровазулярної дисфункції на якість життя та з метою оцінки рівня тривожності у цих пацієнтів на момент обстеження нами було проведено анкетування 243 пацієнтів із мікровазулярною стенокардією за опитувальниками SAQ, SF-36, HADS та Тейлора. Варто зазначити, що дане опитування проводилося до 24.02.2022. Для порівняння з контрольною групою було обрано 50

учасників зі схожими віковими характеристиками та статевим розподілом, але з умовно здоровим станом серцево-судинної системи.

В результаті анкетування було виявлено статистично достовірно значущу різницю в середніх значеннях показників обмеження фізичних навантажень (PL), стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS), частоті стенокардії (або її еквівалента) (AF), ставлення до хвороби (DP), із нижчими результатами у пацієнтів, що мали коронарну мікрovasкулярну дисфункцію порівняно із пацієнтами групи порівняння за опитувальником SAQ. Це вказує як на прямий вплив мікрovasкулярної стенокардії на якість життя пацієнтів, так і на більш негативне ставлення до хвороби, порівняно зі ставленням до захворювання учасників групи порівняння з контрольованою гіпертонічною хворобою.

Середні значення показників опитувальника SF-36 у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією мали статистично достовірну різницю в розділі «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH) із гіршими результатами порівняно з учасниками контрольної групи. Ми вважаємо, що отримані результати опитувальника вказують на прямий вплив мікрovasкулярної стенокардії (або її еквівалента) на якість життя, зокрема підкреслюють зниження працездатності та погіршення загального самопочуття у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією порівняно з учасниками дослідження групи порівняння.

Для вивчення взаємозв'язку коронарної мікрovasкулярної дисфункції із підвищеним рівнем тривожності було проведено анкетування пацієнтів за опитувальниками HADS та Тейлора. Середній показник рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, відповідно до опитувальника HADS, достовірно вищий у пацієнтів групи порівняння. Крім того, середні показники рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, відповідно до опитувальника Тейлора, достовірно вищі в учасників групи порівняння.

Загалом кількість учасників дослідження з підвищеним рівнем тривожності серед пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією виявилася статистично значущо вищою порівняно з групою порівняння ($\chi^2=32,8$; $p<0,05$). Вказані дані свідчать про взаємозв'язок між тривожністю та КМД.

Для вивчення частоти порушень вуглеводного обміну ми визначали рівень глікованого гемоглобіну в сироватці крові пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та учасників групи порівняння. Частота виявлення підвищеного рівня глікованого гемоглобіну серед пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією була достовірно вищою за таку серед учасників групи порівняння і становила 64,6% проти 32,0% ($\chi^2=18,2$; $p<0,05$) відповідно. Цікавим є той факт, що частота наявності саме цукрового діабету 2 типу (рівень глікованого гемоглобіну $\geq 6,5\%$) достовірно не відрізнялася — 21,0% проти 16,0% ($p>0,05$). Ми вважаємо, що даний факт можна пояснити вкрай негативним впливом наявності цукрового діабету 2 типу на стан насамперед епікардіальних відділів коронарних артерій із формуванням атеросклеротичних бляшок, тобто стенозуючого атеросклерозу, що одразу виключає таких пацієнтів із групи з діагнозом мікрovasкулярної стенокардії (INOCA). Найімовірніше такі пацієнти через поєднання макро- та мікрovasкулярного ураження потрапляють у групи пацієнтів із поєднаним механізмом ішемічної хвороби серця, потребуючи реваскуляризації шляхом АКШ/МКШ або черезшкірного коронарного втручання, що висвітлено в Розділах 4 та 5 даної роботи. Механізм впливу порушення вуглеводного обміну на розвиток коронарної мікрovasкулярної дисфункції й дотепер залишається предметом обговорення у світовій літературі, а найбільш прийнятним на сьогодні поясненням є розвиток субклінічного запалення судинної стінки на тлі оксидативного стресу, який виникає у хворих із порушенням глікемії. Вказане вище призводить до ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, до

порушення вазодилататорного резерву коронарного мікроциркуляторного русла.

Таким чином, наведені дані свідчать про безпосередній зв'язок між наявністю у пацієнта мікрovasкулярної стенокардії внаслідок коронарної мікрovasкулярної дисфункції та погіршенням якості його життя за даними опитувальників, особливо в аспектах загального самопочуття, сприйняття свого загального здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Крім того, у хворих на мікрovasкулярну стенокардію достовірно частіше виявляється підвищений рівень загальної тривожності. Питанням залишається зв'язок між цими станами: мікрovasкулярна стенокардія призводить до збільшення тривожності, збільшення тривожності призводить до порушення вазодилататорного резерву коронарного мікроциркуляторного русла, чи обидва цих стани мають спільний патогенетичний механізм, який спричинює їх обидва одночасно? На нашу думку, відповідь на це запитання можна отримати оцінивши катамнез лікування тривожності та мікрovasкулярної стенокардії в даній групі. Цікавим також є поєднання наявності мікрovasкулярної стенокардії із більшою частотою порушення вуглеводного обміну.

Для розробки схем ефективного лікування пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією із 311 хворих на ішемічну хворобу серця без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій було відібрано 243 пацієнти з іРКК <2. Своєю чергою цю групу учасників було поділено ще на 2 групи: із нормальним рівнем тривожності (група 1, n=101) та підвищеним рівнем тривожності (група 2, n=142).

Було висунуто гіпотезу, що підвищена тривожність (≥ 8 балів за HADS та/або ≥ 21 бала за опитувальником Тейлора) провокує або погіршує перебіг коронарної мікрovasкулярної дисфункції. Висновком із цієї гіпотези є наступне: якщо тривожність самостійно провокує мікрovasкулярну стенокардію, то лікування лише підвищеної тривожності усуне коронарну мікрovasкулярну дисфункцію; якщо тривожність бере участь у патогенезі

перебігу коронарної мікрovasкулярної дисфункції, то лікування тривожності разом із КМД матиме кращі результати порівняно з лікуванням лише тривожності або лише мікрovasкулярної стенокардії; якщо немає патогенетичного взаємозв'язку між тривожністю та коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, то лікування тривожності та КМД матиме такі результати, як і лікування лише коронарної мікрovasкулярної дисфункції (під результатом лікування розуміють зміну клінічних проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращення іРКК, тобто покращення вазодилаторного резерву коронарного мікроциркуляторного русла згідно з даними повторної ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу).

Лікування у двох групах різнилося додаванням до коронарного вазодилатора нікорандилу препарату прегабалін. Отже, схема лікування виглядала наступним чином: в групі 2А пацієнти протягом 28 ± 3 дні отримували у складі комплексної терапії препарат нікорандилу в дозі 10 мг 2 рази на день, тоді як в групі 2Б — нікорандил 10 мг 2 рази на добу + прегабалін 75 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Через 28 ± 3 дні на тлі прийому комплексної терапії проводилося повторне обстеження із опитуванням за SAQ, SF-36, HADS та опитувальником Тейлора, проведення ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК та strain imaging.

Пацієнти групи 1 при цьому отримували в складі комплексної терапії лише препарат нікорандилу в дозі 10 мг 2 рази на день без призначення прегабаліну (через відсутність показань до останнього при нормальному рівні тривожності).

Отримані дані свідчать про позитивний вплив призначення нікорандилу в складі комплексної терапії як на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у хворих на мікрovasкулярну стенокардію, так і на якість їхнього життя (за опитувальниками SAQ та SF-36).

При повторній ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу середні показники іРКК достовірно підвищувалися у пацієнтів групи 1 із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією при застосуванні нікорандилу 10 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Це пояснює покращення клінічного перебігу захворювання, пов'язаного з дефіцитом вазодилаторного резерву мікроциркуляції. Узагальнені дані свідчать про ефективність додавання нікорандилу до комплексного лікування у 86% пацієнтів.

Також було оцінено прояви ішемії міокарда у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією при проведенні стрес-ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу з аналізом strain imaging при прийомі нікорандилу. Отримані нами дані вказують, що призначення нікорандилу сприяє статистично достовірному підвищенню середнього у групі 1 показника GLS під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією. Це можна патогенетично пов'язати із покращенням вазодилаторного резерву вінцевого мікроциркуляторного русла на тлі комплексного лікування.

У нашому дослідженні проаналізовано вплив різних схем лікування на стан мікроциркуляторного коронарного русла у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією з підвищеним рівнем тривожності. Пацієнти з ІХС, зумовленою коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем тривожності були випадковим чином поділені на 2 групи — по 71 учаснику (див. підрозділ 3.4). Лікування в обох групах різнилося додаванням до коронарного вазодилатора нікорандилу препарату прегабалін у складі комплексної терапії. Отже, схема лікування виглядала наступним чином: в групі 2А пацієнти протягом 28 ± 3 дні отримували у складі комплексної терапії нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день, тоді як в групі 2Б – нікорандил 10 мг 2 рази на добу + прегабалін 75 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Через 28 ± 3 дні на тлі прийому

комплексної терапії проводилося повторне обстеження із опитуванням за SAQ, SF-36, HADS та опитувальником Тейлора, проведення ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу, визначенням іРКК та strain imaging.

Додавання до комплексної терапії пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем тривожності як нікорандилу (група 2А), так і нікорандилу із прегабаліном (група 2Б) супроводжувалося достовірним покращенням середніх показників GLS на тлі введення дипіридамолу порівняно з вихідними значеннями ($-14,5 \pm 0,92$ проти $-18,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Проте в групі 2Б показники GLS при обстеженні через 28 ± 3 дні після початку терапії знижувалися на тлі введення дипіридамолу, тоді як у групі 2А — підвищувалися, що вказувало на персистенцію ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії з провокацією дипіридамолом в групі 2А. При цьому через 28 ± 3 дні після початку лікування за відповідними схемами середній показник GLS на тлі провокації дипіридамолом в групі 2Б був статистично значуще нижчим, ніж у групі 2А ($-22,9 \pm 1,0$ проти $-18,3 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Усе зазначене вище свідчить про те, що використання як схеми комплексної терапії із додаванням нікорандилу, так і схеми «нікорандил+прегабалін» сприяють зменшенню ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії. Однак друга схема демонструє достовірно кращі результати за показниками порівняно з першою.

Зміна схеми лікування мікрovasкулярної стенокардії при підвищеному рівні тривожності шляхом додавання до тривало застосованого нікорандилу 1-місячного курсу прегабаліну 75 мг 2 рази на добу, достовірно зменшувала через 4 тижні кількість пацієнтів із ознакою коронарної мікрovasкулярної дисфункції (за критерієм chi-square, $p < 0,05$), а ефективність залишалася на одному рівні впродовж 12-місячного катамнезу (достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку через 1 та 12 місяців за критерієм chi-square виявлено не було ($p > 0,05$)).

Наступним етапом нашого дослідження став аналіз коронарної мікроваскулярної дисфункції у пацієнтів, які перенесли планове черезшкірне коронарне втручання, як можливої причини залишкової ішемії міокарда. Зі 100 залучених до цього етапу дослідження учасників до клінічної групи було включено 95 осіб (95,0%). З дослідження було виключено чотирьох осіб через незадовільну візуалізацію дистального сегмента ПМШГ ЛКА, а також одного учасника, у якого під час проби з гіпервентиляцією у ході інвазивної коронарографії зі стентуванням підтвердилася вазоспастична стенокардія. Детальну клінічну характеристику даної групи пацієнтів до ЧКВ представлено в розділі «Матеріал та методи дослідження».

Планове обстеження через 28 ± 3 дні було проведено 94 з 95 хворих на ішемічну хворобу серця та стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, яким у період із січня 2019 року по грудень 2022 року проведено первинне черезшкірне коронарне втручання.

Більш ніж у третини пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин після ЧКВ вдається виявити коронарну мікроваскулярну дисфункцію. У третини пацієнтів зі стенозуючим коронарним атеросклерозом ішемічна хвороба має комплексний характер та є сумою макро- та мікроангіопатії системи кровопостачання серцевого м'яза. При цьому мікроангіопатія продовжує персистувати після епікардіальної реваскуляризації.

Тривале призначення нікорандилу пацієнтам із коронарною мікроваскулярною дисфункцією після ЧКВ і нормальним рівнем тривожності, а також його комбінація з прегабаліном протягом 28 днів у пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності, демонструють значне підвищення індексу резерву коронарного кровотоку, зменшення проявів мікроваскулярної стенокардії та покращення якості життя пацієнтів.

Отриманий ефект є стійким впродовж 12 місяців лікування, що проявляється відсутністю статистично достовірної різниці у кількості

пацієнтів із нормалізованим іРКК через 1 та 12 місяців терапії — 94,7% проти 96,3% відповідно ($p>0,05$).

Дослідження впливу аортокоронарного шунтування на мікроваскулярний сегмент коронарного кровопостачання проведено серед пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, які перебували на лікуванні в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» у період з 1 січня 2018 року до грудня 2021 року. До дослідження залучено 31 учасника зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин, яким було проведено аорто-коронарне шунтування. Учасникам було виконано ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу за стандартним протоколом для визначення індукованої ішемії міокарда та коронарного резерву кровотоку до та після операції. Аналіз впливу АКШ/МКШ на стан мікроциркуляторного коронарного русла показав, що проведення втручання не впливає на частоту виявлення коронарної мікроваскулярної дисфункції у пацієнтів з ІХС до та після процедури. При цьому, хоча після оперативного втручання спостерігається тенденція до покращення показників реактивної коронарної мікроваскулярної вазодилатації, проте достовірної різниці не виявлено. Сама хірургічна операція не впливає на кількісні та якісні показники рівня тривожності у пацієнтів, збільшуючи при цьому частоту субклінічної депресії, відповідно до опитувальника HADS, в ранньому післяопераційному періоді.

Коронарна мікроваскулярна дисфункція та її корекція у пацієнтів, яким було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування стала наступним напрямком дослідження. До цієї частини дослідження було включено 89 учасників, яким у період з січня 2018 до лютого 2022 рр. на базі ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування у зв'язку зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин. Пацієнтам із підтвердженою коронарною мікроваскулярною дисфункцією (іРКК <2 або іРМК $<1,6$) призначався перорально нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день додатково до

призначеного раніше лікування. У пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією, у яких було виявлено підвищений рівень тривожності, додатково призначали прегабалін у дозі 75 мг 2 рази на добу. Через 28 ± 3 дні після початку лікування було проведено повторне обстеження, яке включало ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК чи іРМК залежно від показника, встановленого на попередній консультації. Під час тесту також визначався глобальний показник strain для міокарда ЛШ до та після в/в ведення препарату для виявлення ознак його ішемії, проводилося повторне анкетування за опитувальниками SAQ та SF-36.

У пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин у 40,4% випадків після проведення аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування спостерігалися резидуальні клініко-інструментальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані із коронарною мікроваскулярною дисфункцією та асоціювалися із порушенням вуглеводного обміну та підвищеним рівнем тривожності.

Призначення нікорандилу (тривало) пацієнтам із коронарною мікроваскулярною дисфункцією після АКШ/МКШ з нормальним рівнем тривожності та комбінації нікорандилу (тривало) із прегабаліном (впродовж 1 місяця) аналогічним пацієнтам із підвищеним рівнем тривожності супроводжувалося достовірним підвищенням індексу резерву коронарного кровотоку, зменшенням проявів мікроваскулярної стенокардії та покращенням якості їхнього життя.

Вказаний ефект був сталим протягом 12 місяців, що проявлялося відсутністю статистичної відмінності у частоті нормального резерву коронарного кровотоку через 1 та через 12 місяців після призначення лікування: 94,3% проти 97,1% випадків ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні вирішено наукову проблему - удосконалення діагностики та лікування мікрovasкулярної дисфункції коронарного кровообігу у пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом епікардіальних вінцевих артерій та пацієнтів після коронарної реваскуляризації.

1. У пацієнтів з клініко-інструментальними проявами ішемії міокарда та нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, або персистуючою ішемією міокарда після повної його реваскуляризації, визначення індексу резерву коронарного кровотоку під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу технічно виявилось можливим у 95,0% пацієнтів з індексом маси тіла ≤ 35 кг/м².

2. Серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій причиною ішемії міокарда в 77,6% випадків була коронарна мікрovasкулярна дисфункція, у 15,7% випадків — порушення співвідношення постачання/потреба в оксигенації внаслідок гіпертрофії міокарда та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, в інших 6,7% пацієнтів — коронарний вазоспазм.

3. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у 64,6% випадків поєднувалася з порушенням вуглеводного обміну ($HbA1c \geq 5,7\%$), при цьому частота наявності цукрового діабету 2 типу (рівень глікованого гемоглобіну 6,5% та вище) між пацієнтами з наявністю мікрovasкулярної стенокардії та без неї достовірно не різнилася й становила 21,0% проти 16,0% відповідно ($p > 0,05$).

4. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у 58,4% випадків поєднується з підвищеним рівнем загальної тривожності та достовірно знижує якість життя пацієнтів.

5. Серед пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією без підвищеного рівня тривожності та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій призначення нікорандилу у 86,0% випадків

сприяло нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку та достовірного зниження проявів мікроваскулярної стенокардії.

6. У пацієнтів з ІХС, відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, коронарною мікроваскулярною дисфункцією та підвищеним рівнем загальної тривожності одночасне призначення нікорандилу та прегабаліну супроводжувалося достовірно вищими рівнями індексу резерву коронарного кровотоку ($2,14 \pm 0,1$ проти $1,71 \pm 0,06$ відповідно; $p < 0,05$) та достовірно частішим зникненням ознак мікроваскулярної стенокардії (89,9% проти 52,9% відповідно; $p < 0,05$) порівняно із застосуванням лише нікорандилу. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні впродовж 12 місяців терапії.

7. У хворих на ішемічну хворобу серця внаслідок значущого стенозуючого атеросклерозу епікардіальних коронарних артерій у 28,0% випадків додатково відзначалася коронарна мікроваскулярна дисфункція, а проведення інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда не впливало на частоту та вираженість останньої в післяопераційному періоді.

8. У пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин в 34,2% випадків після черезшкірного коронарного втручання та у 40,4% випадків після аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування спостерігалися резидуальні клініко-інструментальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані із коронарною мікроваскулярною дисфункцією та асоціювалися у 73,5% випадків із порушенням вуглеводного обміну та у 58,8% випадків — із підвищеним рівнем загальної тривожності.

9. Призначення нікорандилу пацієнтам із коронарною мікроваскулярною дисфункцією після ЧКВ або АКШ/МКШ з нормальним рівнем загальної тривожності сприяє достовірному підвищенню індексу резерву коронарного кровотоку (в середньому з $1,63 \pm 0,07$ до $2,18 \pm 0,07$), зменшенню проявів мікроваскулярної стенокардії та покращенню якості

життя пацієнтів. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні протягом 12 місяців терапії.

10. Призначення нікорандилу (тривало) та прегабаліну (впродовж 1 місяця) пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ або АКШ/МКШ із підвищеним рівнем загальної тривожності сприяє достовірному підвищенню індексу резерву коронарного кровотоку, зменшенню проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращенню якості життя пацієнтів. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні впродовж 12 місяців терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із характерними клінічними ознаками ішемії міокарда, підтвердженої тестом із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографією, а також із гемодинамічно незначущими ураженнями коронарних артерій за результатами візуалізаційних досліджень (КТ-коронарографія або інвазивна коронарографія), необхідно проводити визначення індексу резерву коронарного кровотоку для діагностування мікрovasкулярної стенокардії.

2. Пацієнтам після реваскуляризації епікардіальних уражень коронарних артерій (як інтервенційним, так і хірургічним шляхом) при подальшому персистуванні ішемії міокарда, підтвердженої тестом із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографією, слід проводити визначення індексу резерву коронарного кровотоку для діагностування мікрovasкулярної стенокардії.

3. Пацієнтам із хронічним коронарним синдромом при виявленні мікрovasкулярної стенокардії доцільно проводити визначення рівня глікованого гемоглобіну з метою корекції виявленої дисглікемії у складі комплексної терапії.

4. Пацієнтам із хронічним коронарним синдромом при виявленні мікрovasкулярної стенокардії з метою вибору тактики лікування доцільно проводити тестування на наявність підвищеного рівня тривожності за допомогою шкал опитувальників HADS та Тейлора.

5. У пацієнтів із мікрovasкулярною стенокардією та підвищеним рівнем загальної тривожності доцільно, на додаток до бета-блокаторів та блокаторів кальцієвих каналів, застосовувати комбінацію нікорандилу (10 мг 2 рази на добу, тривало) та прегабаліну (75 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця) замість монотерапії нікорандилом.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Брижак ЮА, Стадник АВ, Мельниченко ОІ. Особливості діагностики та патогенезу мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів з цукровим діабетом. Український терапевтичний журнал. 2018;1:19–24.
2. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Український кардіологічний журнал. 2018;3:11–58.
3. Герасимчук НН, Мироненко ЛА, Хачатрян АВ. Особливості епідеміології, клініки та діагностики мікрovasкулярної стенокардії у хворих на цукровий діабет. Український кардіологічний журнал. 2017;2:84–89.
4. Гуржій АВ, Левицький ІС. Особливості патогенезу тривожного розладу у пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією. Міжнародний неврологічний журнал. 2019; 2(11):79–82.
5. Жарінова ОЙ, Куця ВО. Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ. Навчальний посібник. Київ; 2019. 128 с.
6. Жарінов ОЙ, Студнікова ВВ, Єпанчінцева ОА, Тодуров БМ. Реваскуляризація міокарда в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2013;3: 6–13.
7. Журавльова ЛВ, Янкевич ОО. Застосування стандартного протоколу трансторакальної ехокардіографії в клінічній практиці. Серце і судини. 2019; 2(66):73–82.
8. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Поташев СВ. Настанови з клінічної ехокардіографії: посібник. Київ; 2017. 368 с.
9. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Київ; 2019. 223 с.
10. Ковальчук ІП, Довгань ВО, Ковальчук ОІ. Зв'язок між мікрovasкулярною стенокардією та тривожними розладами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(1):75–81.

11. Ковальчук ІП, Довгань ВО, Ковальчук ОІ. Зв'язок між мікрovasкулярною стенокардією та цукровим діабетом: аналіз літератури. Український кардіологічний журнал. 2019; 3(34): 44–49.
12. Ковальчук ІП, Довгань ВО, Ковальчук ОІ. Нестабільна мікрovasкулярна стенокардія: діагностика та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;14(1):53–57.
13. Ковальчук ІП, Довгань ВО, Ковальчук ОІ. Нестабільна мікрovasкулярна стенокардія у жінок: діагностика та лікування. Жіночий лікар. 2018;4(104):25–29.
14. Ковальчук ІП, Довгань ВО, Ковальчук ОІ. Особливості клінічного перебігу мікрovasкулярної стенокардії у хворих з цукровим діабетом. Сучасна ендокринологія. 2018;14(1):46–52.
15. Коробка О. Аспекти профілактики серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті та метаболічних порушеннях. Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія. 2022;1–2 (80–81):6–7.
16. Луцишина СІ, Хаджибала ОМ, Шлапак ІП. Мікрovasкулярна стенокардія: сучасний погляд на проблему. Український кардіологічний журнал. 2018;4:66–72.
17. Мальцев ПА, Катамадзе СН, Бобро ЛМ. Взаємозв'язок цукрового діабету 2 типу та системної артеріальної гіпертензії. Scientific innovations in human life: Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference. Manchester; 2022:78–84.
18. Мануйлов СМ. Тривожно-депресивні розлади у хворих на ішемічну хворобу серця: взаємозв'язок з інсулінорезистентністю та адипокіновим дисбалансом. Актуальні питання сучасної медицини і фармації: збірник тез доповідей. 2019:77–78.
19. Мануйлов СМ. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця, асоційованої з метаболічним синдромом, на тлі тривожно-депресивних розладів. Студенти-науковці ЗДМУ в сучасній медицині і фармації. Запоріжжя; 2019:19–20.

20. Михальченко ОС, Бондарчук ВІ, Садовийчик ОВ. Мікрovasкулярна стенокардія та її зв'язок з тривожним розладом у пацієнтів з цукровим діабетом. Український кардіологічний журнал. 2016;2:69–73.
21. Медвідь НО, Табаченко ОС. Аналіз прогностичної цінності стрес-ехокардіографії з фізичним навантаженням у хворих на стабільну стенокардію напруження. Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього, матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Дніпро; 2020:56–58.
22. Мельник ОО, Туркот АВ. Мікрovasкулярна стенокардія та дисфункція ендотелію у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;1(60):53–58.
23. Мостепан ТВ, Горачук ВВ. Поширеність факторів ризику у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Український медичний часопис. 2022;6(152):62–64.
24. Приймак ЮІ, Сахненко АІ. Сучасні уявлення про мікрovasкулярну стенокардію. Здоров'я України. 2017;2(35):34–37.
25. Руденко АВ, Лазоришинець ВВ, Дзахоева ЛС. Аналіз ендокринного статусу пацієнтів високого ризику з ішемічною хворобою серця в кардіохірургічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2021;28(1):26–33.
26. Сахненко АІ, Колотілова ОА, Стадник АМ. Мікрovasкулярна стенокардія: сучасний погляд на етіологію та патогенез. Український кардіологічний журнал. 2016;1:102–107.
27. Сидоренко ВО, Волянський АЯ. Тривожний розлад у пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією: патогенетичний аспект. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1):64–68.
28. Скибчик ВА, Мелень ЮП. Сучасні погляди на стенокардію у пацієнтів з інтактними коронарними артеріями (ІНОСА). Ліки України. 2021;2(248):16–22.

29. Хаджибала ОМ, Шлапак ІП. Синдром мікровазулярної стенокардії: діагностика та лікування. Український кардіологічний журнал. 2016;4:64–72.
30. Шеховцова ТІ, Макаренко ВВ, Гур'єва ІВ. Діагностика мікровазулярної стенокардії у хворих з ішемічною хворобою серця. Український кардіологічний журнал. 2018;3(33):68–72.
31. Шеховцова ТІ, Макаренко ВВ, Гур'єва ІВ. Діагностика мікровазулярної стенокардії у хворих на діабет. Медична наука та практика. 2020;7(1):37–41.
32. Шеховцова ТІ, Макаренко ВВ, Гур'єва ІВ. Зв'язок між мікровазулярною стенокардією та цукровим діабетом. Медична наука та практика. 2019;6(2):39–43.
33. Шеховцова ТІ, Макаренко ВВ, Гур'єва ІВ. Особливості клінічного перебігу мікровазулярної стенокардії та її зв'язок з тривожними розладами. Шпитальна терапія. 2019;8(2):95–98.

References (Vancouver Style)

34. Nagic J, Prosser H, O'Brien J, Thakur U, Soon K, Proimos G, Brown AJ. The assessment of intermediate coronary lesions using intracoronary imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020;10(5):1445-1460. DOI:10.21037/cdt-20-226.
35. Abdu FA, Galip J, Qi P. Association of stress hyperglycemia ratio and poor long-term prognosis in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):11. DOI:10.1186/s12933-023-01732-1.
36. Bland A, Chuah E, Meere W, Ford TJ. Targeted therapies for microvascular disease. *Interventional Cardiology Clinics*. 2023;12(1):131-139. DOI:10.1016/j.iccl.2022.10.007.
37. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):2058-2070. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.082.

38. Alfakih K, Byrne J, Monaghan MJ. CT coronary angiography: a paradigm shift for functional imaging tests. *Open Heart*. 2018;5:e000754. DOI:10.1136/openhrt-2017-000754.
39. Al-Lamee R, Howard JP, Shun-Shin MJ. Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio as predictors of the placebo-controlled response to percutaneous coronary intervention in stable single-vessel coronary artery disease: physiology-stratified analysis of ORBITA. *Circulation*. 2018;138(17):1780-1792. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034730.
40. Agewall S. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2017;38:147-149. DOI:10.1093/eurheartj/ehw149.
41. Ahmad MI, Shapiro MD. Preventing diabetes and atherosclerosis in the cardiometabolic syndrome. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021;23(4):16. DOI:10.1007/s11883-021-00910-0.
42. Ahn JM, Kang SH, Ko E. Optimal stent implantation strategy for patients with multivessel coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(19):2408-2419. DOI:10.1016/j.jacc.2021.03.002.
43. Ali ZA, Jeremias A. Rising the diagnostic utility of exercise tolerance testing for INOCA. *EuroIntervention*. 2023;18(13):1035-1037. DOI:10.4244/EIJ-D-22-00741.
44. Alkhulaifi F, Darkoh C. Meal timing, meal frequency and metabolic syndrome. *Nutrients*. 2022;14(8):1719. DOI:10.3390/nu14081719.
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41;Suppl 1:S1-S159. DOI:10.2337/dc18-S001.
46. Alizadehgoradel J, Roshanaei K, Fathi M. The effect of mindfulness-based stress reduction on quality of life in patients with microvascular angina. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018;9:34. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_230_17.
47. Aribas E, van Lennep JER, Elias-Smale SE. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive

- coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovascular Research*. 2021;118(3):763-771. DOI:10.1093/cvr/cvab019.
48. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(10):1376-1414. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.009.
49. Asghari A, Haghdoust M, Shafiei M. The effect of cognitive-behavioral therapy on symptoms of microvascular angina. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2018;13(1):48-53.
50. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):856-870. DOI:10.1093/cvr/cvz250.
51. Bairey Merz CN. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): Developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135(11):107-124. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
52. Bawamia BR, Egred M, Jackson M. Percutaneous coronary intervention for left main stem disease: impact of diabetes mellitus on mortality. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020;96(4):416-422. DOI:10.1002/ccd.28768.
53. Bjørklund G, Dadar M, Aaseth J, Chirumbolo S. Thymosin β 4: A multifaceted tissue repair stimulating protein in heart injury. *Current Medicinal Chemistry*. 2020;27(37):6294-6305. DOI:10.2174/0929867326666190708112541.
54. Bekendam MT, Vermeltoort IAC, Kop WJ. Psychological factors of suspect coronary microvascular dysfunction in patients undergoing SPECT imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(2):768-778. DOI:10.1007/s12350-020-02470-w.
55. Beltrame JF, Tavella R, Jones D, Zeitz C. Management of ischaemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). *BMJ*. 2021;375:n1432. DOI:10.1136/bmj.n1432.

56. Benjamin EJ. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. DOI:10.1161/CIR.0000000000000950.
57. Bernhard B, Gräni C. Sex differences in the manifestation and evolution of coronary artery plaques. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37:2773-2775. DOI:10.1007/s10554-021-02134-9.
58. Blankstein R, Gulati M, Jaber WA. The 2021 chest pain guideline: a revolutionary new paradigm for cardiac testing. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2022;15:140-144. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.10.006.
59. Boerhout CKM. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention*. 2022;18(9):719-728. DOI:10.4244/EIJ-D-22-00414.
60. Bonaca MP, Sabatine MS. Diagnosis and management of patients with microvascular angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):710-717. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.060.
61. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1529-1539. DOI:10.1056/NEJMoa1804988.
62. Branch KR, Hamilton-Craig C. The dye don't lie but may not tell the truth: combining coronary computed tomography angiography with myocardial perfusion imaging. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2017. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.06.009.
63. Cai H, Lu S, Zhang S. Nicorandil versus isosorbide mononitrate in the treatment of microvascular angina: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2019;14:e0217190. DOI:10.1371/journal.pone.0217190.
64. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2017;356:830-840. DOI:10.1056/NEJMra1612262.
65. Carbone A, D'Andrea A, Sperlongano S. Echocardiographic assessment of coronary microvascular dysfunction: Basic concepts, technical aspects, and

- clinical settings. *Echocardiography*. 2021;38(6):993-1001. DOI:10.1111/echo.15078.
66. Carvalho PEP, Veiga TMA, Machado FSL. Long-term outcomes of percutaneous versus surgical revascularization in patients with diabetes and left main coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiac Surgery*. 2022;37(12):4646-4653. DOI:10.1111/jocs.16897.
67. Cattaneo M, Halasz G, Cattaneo MM. The central nervous system and psychosocial factors in primary microvascular angina. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:896042. DOI:10.3389/fcvm.2022.896042.
68. Cattaneo MM, Pravatà E, Provenzi M. Role of the central autonomic nervous system intrinsic functional organisation and psychosocial factors in primary microvascular angina and Takotsubo syndrome. *Open Heart*. 2020;7:e001281. DOI:10.1136/openhrt-2020-001281.
69. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11:74. DOI:10.1186/s13098-019-0474-3.
70. Chakraborty R. Nicorandil, novel potassium adenosine triphosphate channel (K⁺ ATP) opener in ischemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD): Delphi consensus statement. *Cureus*. 2023;15(1):e33624. DOI:10.7759/cureus.33624.
71. Chai L. Comparison of dipyridamole and adenosine stress myocardial perfusion imaging for the detection of significant coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020;27(6):2144-2150. DOI:10.1007/s12350-019-01767-2.
72. Chang HJ, Lin FY, Gebow D. Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2019;12(7):1303-1312. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.04.030.
73. Chen SL, Zhang JJ, Han Y. Double-blind randomized trial of a nicorandil and metoprolol combination in patients with stable coronary artery disease and

- microvascular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1876-1887. DOI:10.1016/j.jacc.2018.12.083.
74. Chilukuri K, Arsanjani R, Cheng VY. Relation of psychiatric disorders to coronary plaque burden and composition in patients with psoriasis. *American Journal of Cardiology*. 2021;153:66-71. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.07.032.
75. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal*. 2020;41(6):1030-1045. DOI:10.1093/eurheartj/ehz656.
76. Das S, Zhang E, Senapati P. A novel angiotensin II-induced long noncoding RNA giver regulates oxidative stress, inflammation, and proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circulation Research*. 2018;123(12):1298-1312. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313655.
77. da Silva Nogueira AP, de Sousa Melo LR, Cavalcante LM. The effect of cognitive-behavioral therapy on anxiety, depression, and quality of life in patients with microvascular angina. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2018;33(1):61-68. DOI:10.1097/JCN.0000000000000403.
78. De Ferranti SD, De Boer IH, Fonseca V. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2021;143(8):984-1012. DOI:10.1161/CIR.0000000000000920.
79. De Luca G, Venegoni L, Iorio S. Association between depression and microvascular angina: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2021;44(7):932-940. DOI:10.1002/clc.23600.
80. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(13):1352-1371. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.023.
81. De Rosa R, Arcidiacono AA, Di Maro M. Microvascular angina in diabetes: a comprehensive review. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(3):26. DOI:10.1007/s11886-021-01446-0.

82. Handberg EM, Bairey Merz CN, Cooper-Dehoff R. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *American Heart Journal*. 2021;237:90-103. DOI:10.1016/j.ahj.2021.03.016.
83. Benjamin EJ. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
84. Hasabo EA, Mustafa GE, Ahmed AS. Prevalence of infection and effect of diabetes on clinical presentations of patients diagnosed with ischemic heart disease admitted to coronary angiography. *American Heart Journal*. 2022;254:254-255. DOI:10.1016/j.ahj.2022.12.002.
85. Ooi EL, Rajendran S, Munawar DA. The association of obstructive sleep apnea in ischemia with no obstructive coronary artery disease - A pilot study. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(4):101111. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2022.101111.
86. Mangiacapra F, Bressi E, Di Gioia G. Coronary microcirculation and periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2020;306:42-46. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.11.106.
87. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):786. DOI:10.3390/ijms23020786.
88. Fan C, Liao J, Wu Y. Nicorandil improves coronary flow velocity reserve in patients with microvascular angina. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:197-201. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.11.057.
89. Jansåker F, Ekström O, Memon AA. Examining the causal effect of type 2 diabetes on ischemic heart disease - A longitudinal study with four measurements (1980-2017). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023;198:110595. DOI:10.1016/j.diabres.2023.110595.

90. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:2252-2266. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.548.
91. Ferreira VM, Berry C. The health economics of ischemia with nonobstructive coronary arteries. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2021;14(7):1380-1383. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.01.001.
92. Ford ES. Trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease among United States adults. *Circulation*. 2018;137(21):2293-2295. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034365.
93. Ford TJ, Stanley B, Sidik N. 1-year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). *JACC:Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):33-45. DOI:10.1016/j.jcin.2019.09.021.
94. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(11):1623-1631. DOI:10.1001/jamainternmed.2017.4772.
95. Gao K, Zhang Q, Zhang X. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2020;284:112766. DOI:10.1016/j.psychres.2020.112766.
96. Garg SG. Syntax score revisited: a reappraisal of severity and complexity of coronary artery disease in the contemporary era. *European Heart Journal*. 2018;39(43):3385-3395. DOI:10.1093/eurheartj/ehy427.
97. Gargiulo G, Goel A, Capodanno D, Banning AP. Overview of current coronary chronic total occlusion guidelines: from recommendations to evidence. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20;Suppl M:M17-M22. DOI:10.1093/eurheartj/suy017.
98. Gaziano JM, Brotans C, Coppolecchia R. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease

- (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10152):1036-1046. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
99. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(9):e014954. DOI:10.1161/JAHA.119.014954.
100. Gemalmaz H, Unal C, Gültekin Y. Evaluation of early postoperative period results of patients with type 2 diabetes taking oral anti-diabetics or insulin medications, with microalbuminuria and normal creatinine levels after coronary artery bypass. *Heart Surgery Forum*. 2022;25(3):407-412. DOI:10.1532/hsf.4426.
101. Geng N, Ren L, Xu L. Clinical outcomes of nicorandil administration in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21:488. DOI:10.1186/s12872-021-02301-1.
102. Giamouzis G, Filippatos G, Stamatelopoulos K. Microvascular angina and its association with anxiety and depression. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2019;60(1):37-43. DOI:10.1016/j.hjc.2018.01.006.
103. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis. *The Lancet*. 2018;392:1736-1788. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
104. González-Juanatey JR, González-Maqueda I, Barquero-Pérez O. Microvascular angina in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical characteristics, pathophysiology, and treatment. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):190. DOI:10.1186/s12933-020-01142-3.
105. Gonzalez-Franquesa A, Patti ME. Insulin resistance and mitochondrial dysfunction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;982:465-520. DOI:10.1007/978-3-319-55330-6_25.

106. Gori T, Di Stolfo G, Dragoni S. Comparison of nicorandil and nitrates in the treatment of microvascular angina: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2018;32(3):227-236. DOI:10.1007/s10557-018-6796-y.
107. Gori T. Coronary microvascular dysfunction and microvascular angina: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e014481. DOI:10.1161/JAHA.119.014481.
108. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL. 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3168-3209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
109. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(22):e187-e285. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.053.
110. Gulati M, Khan N, George M. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): A patient self-report quality of life survey from INOCA international. *International Journal of Cardiology*. 2023;371:28-39. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.10.076.
111. Gupta A, Samarany S. Dipyridamole nuclear stress test. *StatPearls*. 2022;Treasure Island (FL):StatPearls Publishing. PMID:31335041.
112. Haase R, Schlattmann P, Gueret P. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability. *BMJ*. 2019;365:11945. DOI:10.1136/bmj.11945.
113. Malek H, Hedayati R, Yaghoobi N. Association between blunted heart rate response to dipyridamole and myocardial ischemia in diabetic vs non-diabetic patients. *Iranian Heart Journal*. 2020;21(1):67-74.
114. Hakeem A, Bhatti S, Chang SM. Current concepts and advances in non-invasive diagnosis of coronary artery disease in women with microvascular

- angina. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(5):591-603. DOI:10.21037/cdt.2018.07.01.
115. Hakeem A. Dipyridamole stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(17):e016183. DOI:10.1161/JAHA.120.016183.
116. Hansen KN. Impact of diabetes on long-term all-cause re-hospitalization after revascularization with percutaneous coronary intervention. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2022;19:147916412211096. DOI:10.1177/14791641221109687.
117. Zhu H. Effects of antianginal drugs ranolazine, nicorandil, and ivabradine on coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(10):2137-2152.e12. DOI:10.1016/j.clinthera.2019.08.010.
118. Huang CH, Huang YC, Lin TH, Chen SH. Long-term clinical outcomes of optimal medical therapy versus revascularization for chronic total occlusion: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2022;346:70-75. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.10.054.
119. Hwang D. Syntax score predicts procedural and mid-term clinical outcomes after PCI in acute MI patients. *Journal of Cardiology*. 2021;77(6):558-563. DOI:10.1016/j.jjcc.2020.10.001.
120. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th ed.*, Brussels: IDF. 2019. ISBN:9782930229854.
121. Jaffe R. Mental stress-induced silent myocardial ischemia is associated with a greater reduction in regional myocardial perfusion than that induced by cold pressor testing. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2020;27:377-383. DOI:10.1007/s12350-018-01550-3.
122. Jiang X. Protective effect of nicorandil on cardiac microvascular injury: role of mitochondrial integrity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:4665632. DOI:10.1155/2021/4665632.

123. Deng J. Research progress on the molecular mechanism of coronary microvascular endothelial cell dysfunction. *IJC Heart & Vasculature*. 2021;34:100777. DOI:10.1016/j.ijcha.2021.100777.
124. Jia Q. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22167. DOI:10.1097/MD.00000000000022167.
125. Beltrame JF. Understanding pathophysiological mechanisms of PCI-related AMI. *International Journal of Cardiology*. 2020;306:47-48. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.10.007.
126. Kang S. The diagnostic performance of adenosine-stress versus dipyridamole-stress myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(6):2247-2262. DOI:10.1007/s12350-020-02152-9.
127. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation Research*. 2019;124(1):121-141. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
128. Khan MA. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. DOI:10.7759/cureus.9349.
129. Kim H. Prevalence, predictors, and clinical outcomes of microvascular angina in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):1762. DOI:10.3390/jcm8111762.
130. Kim M. Association between anxiety symptoms and microvascular angina. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2021;36(5):1113-1122. DOI:10.3904/kjim.2020.339.
131. Knuuti J. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out coronary artery stenosis. *European Heart Journal*. 2018;39:3322-3330. DOI:10.1093/eurheartj/ehy267.
132. Knuuti J. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.

133. Komir I. Specifics of PPAR γ gene expression in patients with IHD and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2019;287:e272. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.728.
134. Kotronias RA. Percutaneous coronary intervention in patients with and without diabetes and CKD: a meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018;19(8):797-804. DOI:10.1016/j.carrev.2018.03.017.
135. Krittayaphong R, Boonyasirinant T. Microvascular angina: diagnosis, assessment and management. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2017;100(3):259-265.
136. Kunadian V. EAPCI expert consensus document on INOCA. *European Heart Journal*. 2020;41(37):3504-3520. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa503.
137. Kundu A. SYNTAX score and outcomes of coronary revascularization in diabetic patients. *Current Cardiology Reports*. 2018;20:28. DOI:10.1007/s11886-018-0967-5.
138. Kwon JM. Usefulness of treadmill test for myocardial ischemia detection in acute stroke patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2019;43(6):703-709. DOI:10.5535/arm.2019.43.6.703.
139. Lam CSP. Cardiac microvascular dysfunction and non-cardiac fibrosis and inflammation in the community. *Circulation*. 2019;140(4):2742-2753. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041367.
140. Langer NB, Hill L, Rader F. Electrocardiographic screening in high school athletes: A retrospective analysis. *Clinical Pediatrics*. 2022;61(1):29-34. DOI:10.1177/00099228211052845.
141. Lanza GA. Diagnosis and management of angina pectoris without obstructive coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):311-322. DOI:10.1038/s41569-019-0312-6.
142. Lazoryshynets VV. Cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*(4)(41):96-117. 2020.

143. Lee JM. Comparative effects of nicorandil and nitroglycerin on coronary artery function. *International Journal of Cardiology*. 2018;265:56-60. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.020.
144. Lee JM. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in intermediate coronary stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1158-1169. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.053.
145. Lee SH. Clinical relevance of INOCA according to coronary microvascular dysfunction: ILIAS Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(9):e025171. DOI:10.1161/JAHA.121.025171.
146. Li C. Nicorandil reduces myocardial injury in patients with non-obstructive coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2019;277:116-120. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.11.105.
147. Li D. Pregabalin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt/eNOS. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:566. DOI:10.3389/fphar.2020.00566.
148. Cui L. Prevalence and characteristics of coronary microvascular dysfunction in post-PCI patients. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2022;12(2):166-176. DOI:10.21037/cdt-21-626.
149. Li Y. Therapeutic effect and safety of nicorandil in refractory angina pectoris. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;11(7):6993-6998.
150. Li Y. miR-200a mediates protection of thymosin β -4 in cardiac microvascular endothelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(11):19098-19106. DOI:10.1002/jcb.28989.
151. Li X. Effect of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with microvascular angina. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14153. DOI:10.1097/MD.00000000000014153.
152. Ljungman C. Patients with T2DM and microvascular angina exhibit an atherogenic lipid profile and higher systemic inflammation. *Journal of Diabetes Research*. 2021;2021:6663217. DOI:10.1155/2021/6663217.

153. Matsuo A. The association between anxiety symptoms and microvascular angina. *Journal of Cardiology*. 2020;76(4):360-367. DOI:10.1016/j.jjcc.2020.01.015.
154. Marinho FS. Treatment adherence in type 2 diabetes: Rio de Janeiro cohort study. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:8970190. DOI:10.1155/2018/8970190.
155. Maron DJ. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1395-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
156. McGrady M. Associations among pain, depression, and anxiety symptoms and HRQoL in neuropathic pain. *Journal of Pain Research*. 2017;10:2907-2916. DOI:10.2147/JPR.S139946.
157. Mehta PK. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. *Atherosclerosis*. 2022;363:8-21. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015.
158. Honigberg MC. Preventive management of nonobstructive CAD after CCTA in ED. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2020;13(2):437-448. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.06.030.
159. Kontos MC. 2022 ACC expert consensus decision pathway on acute chest pain in ED. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(20):1925-1960. DOI:10.1016/j.jacc.2022.08.758.
160. Mitchell JD. Impact of statins on cardiovascular outcomes after CAC scoring. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(25):3233-3242. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.003.
161. Mohammed AA. Effect of nonobstructive coronary stenosis on CMD and long-term outcomes in INOCA. *Clinical Cardiology*. 2023;46(2):204-213. DOI:10.1002/clc.23980.
162. Mone P. Stress hyperglycemia drives hospitalization risk in INOCA patients. *Diabetes Care*. 2023;46(2):450-454. DOI:10.2337/dc22-1773.

163. Nastenka EA. Algorithmic approaches using speckle-tracking echocardiography and coronary angiography. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*(2)(43):23-28. 2021.
164. Näslund U. Visualization of asymptomatic atherosclerosis for prevention: VIPVIZA trial. *The Lancet*. 2019;393(10167):133-142. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32818-6.
165. Newby DE. Coronary CT angiography and 5-year MI risk. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:924-933. DOI:10.1056/NEJMoa1805971.
166. Sidik NP. Rationale and design of the BHF CorCTCA study. *American Heart Journal*. 2020;221:48-59. DOI:10.1016/j.ahj.2019.12.001.
167. Ong P. Diagnosis of microvascular angina using cardiac MRI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(2):197-198. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.059.
168. Ong P. Coronary artery spasm and microvascular dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:1-8. DOI:10.3389/fcvm.2018.00106.
169. Ong G. Diagnosis of INOCA: a practical guide. *Heart*. 2021;107(6):509-515. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317444.
170. Ong P. Prognostic value of CMD in angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(5):462-472. DOI:10.1016/j.jacc.2021.11.027.
171. Ong P. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology*. 2018;250:16-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
172. Otte C. Anxiety and depression in CAD patients: MI vs chronic CHD. *Annals of General Psychiatry*. 2018;17:29. DOI:10.1186/s12991-018-0196-6.
173. Ouellette ML. Outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10):e007515. DOI:10.1161/JAHA.117.007515.
174. Pauly DF. Microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(12):132. DOI:10.1007/s11892-018-1106-1.

175. Patel RB. Predictors of lead failure during laser sheath extraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2021;44(2):203-209. DOI:10.1111/pace.14181.
176. Picard F. Vasospastic angina: literature review. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2019;112(1):44-55. DOI:10.1016/j.acvd.2018.08.002.
177. Piccolo R. Reduced CFR in diabetes and microvascular angina. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(6):e015576. DOI:10.1161/JAHA.119.015576.
178. Pimple P. Microvascular angina and anxiety disorder: Is there an association?. *Indian Heart Journal*. 2018;70(1):117-120. DOI:10.1016/j.ihj.2017.03.006.
179. Perez-Zepeda MU. Microvascular dysfunction and glycemic control in prediabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2020;44(5):430-435. DOI:10.1016/j.cjcd.2020.01.001.
180. Potashev SV. Dobutamine stress echo with speckle tracking post-ACS. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*(3)(40):28-37. 2020.
181. Potashev SV. Longitudinal strain during stress echo in CAD. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*(4)(41):15-25. 2020.
182. Indraratna P. Aspirin and statin therapy in nonobstructive CAD: CONFIRM registry 5-year outcomes. *Radiology:Cardiothoracic Imaging*. 2022;4(2). DOI:10.1148/ryct.210225.
183. Qiao Y. Intravascular imaging in LMCA disease. *International Journal of Cardiology*. 2019;292:98-105. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.06.073.
184. Qiu Z. Effects of pregabalin on myocardial I/R injury via PI3K/Akt. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;128:110325. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110325.
185. Rahmouni H, Fadel BM. Predictors of abnormal treadmill test in patients without known CAD. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021;8(1):1-7. DOI:10.3390/jcdd8010003.
186. Reeh J. Prediction of obstructive CAD and prognosis in stable angina. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1426-1435. DOI:10.1093/eurheartj/ehy806.

187. Reiberger T. Anxiety and depression in patients with microvascular angina: A cross-sectional study. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:23-28. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.08.032.
188. Reynolds HR. INOCA insights from the ISCHEMIA trial. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2023;16(1):63-74. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.07.024.
189. Reynolds HR. Mechanisms of MI in women without obstructive CAD. *Circulation*. 2021;143(5):465-477. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008.
190. Turgeon RD, Graham MM. Pharmacologic treatment in INOCA. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(7):888-895. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.12.012.
191. Turgeon RD, Sedlak T. Use of preventive medications in nonobstructive CAD: PROMISE trial analysis. *CJC Open*. 2021;3(2):159-166. DOI:10.1016/j.cjco.2020.09.016.
192. Rittger H. Sirolimus- vs zotarolimus-eluting stents in LMCA disease: MAIN COMPARE study. *JACC:Cardiovascular Interventions*. 2018;11(11):1053-1063. DOI:10.1016/j.jcin.2018.03.012.
193. Soufer R, Krantz DS. Biology-emotion interaction in nonobstructive CAD. *Biological Psychiatry*. 2022;91(7):606-608. DOI:10.1016/j.biopsych.2021.10.006.
194. Mathew RC, Gottbrecht M, Salerno M. CT-FFR to guide coronary intervention. *Interventional Cardiology Clinics*. 2018;7(3):345-354. DOI:10.1016/j.iccl.2018.02.003.
195. Ruddy TD, Tavoosi A, Taqueti VR. Role of nuclear cardiology in CMD diagnosis and risk stratification. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. DOI:10.1007/s12350-022-03051-z.
196. Rush CJ. Prevalence of CAD and CMD in HFpEF patients. *JAMA Cardiology*. 2021;6(10):1130-1143. DOI:10.1001/jamacardio.2021.2582.

197. Safdar B. Definition, pathophysiology, and management of microvascular angina. *European Heart Journal*. 2018;39:104-106. DOI:10.1093/eurheartj/ehx458.
198. Salvatore T. CMD in diabetes: Mechanisms and therapeutic options. *Biomedicines*. 2022;10(9):2274. DOI:10.3390/biomedicines10092274.
199. Sattar N. Outcomes with GLP-1 receptor agonists in T2DM: systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(10):653-662. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00232-6.
200. Schindler TH, Dilsizian V. CMD: clinical considerations and noninvasive diagnosis. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):140-155. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.04.018.
201. SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(10):924-933. DOI:10.1056/NEJMoa1805971.
202. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetes mellitus and chronic coronary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(1):43-55.
203. Shabbir A. Coronary artery calcium score: assessment of SYNTAX score. *Cureus*. 2021;13(1):e12528. DOI:10.7759/cureus.12528.
204. Alizadeh NS, Maracy MR, Yadollahie M. Pregabalin for generalized anxiety disorder: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Practice*. 2018;24(5):331-345. DOI:10.1097/PRA.0000000000000329.
205. Sharma A. Adenosine vs dipyridamole for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(2):734-742. DOI:10.1007/s12350-020-02319-4.
206. Shimokawa H. International prospective cohort study on microvascular angina. *European Heart Journal*. 2021;42(44):4592-4600. DOI:10.1093/eurheartj/ehab282.
207. Sicari R. Stress echocardiography consensus statement. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):415-437. DOI:10.1093/ejechocard/jen175.

208. Sinha A. Coronary microvascular disease: current concepts. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2020;10(1):22-30. DOI:10.1097/XCE.0000000000000202.
209. Schumann CL. Functional and economic impact of INOCA and CMD. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2021;14(7):1369-1379. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.08.016.
210. Shuvy M. Syntax score II and long-term mortality in diabetics after PCI. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):2. DOI:10.1186/s12933-019-0984-0.
211. Siontis GCM. Predictors of pacemaker implantation after TAVR. *JACC:Cardiovascular Interventions*. 2018;11(5):491-503. DOI:10.1016/j.jcin.2017.11.014.
212. Song J. Insulin therapy and CAD in type 2 diabetes. *Journal of Interventional Cardiology*. 2022;2022:7184042. DOI:10.1155/2022/7184042.
213. Spertus JA. Health-status outcomes with invasive vs conservative care in CAD. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1408-1419. DOI:10.1056/NEJMoa1916370.
214. Kumar AS, Sinha N. Cardiovascular disease in India: a 360 overview. *Medical Journal Armed Forces India*. 2020;76:1-3. DOI:10.1016/j.mjafi.2019.12.005.
215. Stanetic BM. Appropriateness of revascularization in T2DM: the PROUST study. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2020;16(2):153-161. DOI:10.5114/aic.2020.96360.
216. Sueda S. Long-term nicorandil therapy in microvascular angina. *Journal of Cardiology*. 2018;71(5):560-565. DOI:10.1016/j.jjcc.2017.10.006.
217. Takeji Y. Diabetes and heart failure risk after coronary revascularization. *Circulation Journal*. 2020;84(3):471-478. DOI:10.1253/circj.CJ-19-0854.
218. Tamarappoo B. LV strain and CMD in women: WISE-CVD project. *International Journal of Cardiology*. 2021;327:25-30. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.11.034.

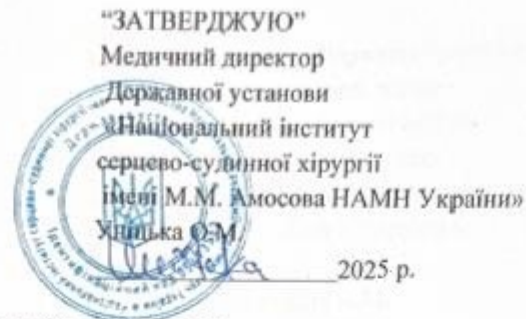
219. Horvath TL. Metabolism connects body, brain, and behavior. *Biological Psychiatry*. 2022;91(10):854-855. DOI:10.1016/j.biopsych.2021.11.015.
220. Targher G. CVD and CKD in diabetic patients with NAFLD. *Diabetes & Metabolism*. 2020;46(5):438-445. DOI:10.1016/j.diabet.2019.101119.
221. Taqueti VR. Diagnosing and managing microvascular angina. *Circulation*. 2018;137(3):282-284. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032295.
222. Taqueti VR, Di Carli MF. CMD: mechanisms and therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(21):2625-2641. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.072.
223. Taqueti VR. CMD and risk of HFpEF. *European Heart Journal*. 2018;39(10):840-849. DOI:10.1093/eurheartj/ehx721.
224. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary microvascular dysfunction: clinical considerations. *JACC:Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):140-155. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.04.018.
225. Ford TJ. 1-year outcomes of angina management guided by coronary function testing (CorMicA). *JACC:Cardiovascular Interventions*. 2020;13(1):33-45. DOI:10.1016/j.jcin.2019.09.026.
226. Timmis A. ESC cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41:12-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehz859.
227. Toya T. Risk stratification in INOCA using resistive reserve ratio. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e020464. DOI:10.1161/JAHA.120.020464.
228. Vancheri F. Coronary microvascular dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2880. DOI:10.3390/jcm9092880.
229. Visseren FLJ. 2021 ESC guidelines on CVD prevention. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(1):5-115. DOI:10.1093/eurjpc/zwab154.
230. Vitola B. CAD in women: lessons and directions for INOCA. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(9):1139. DOI:10.3390/medicina58091139.
231. Viridis A. Microvascular endothelial dysfunction in obesity. *Current Hypertension Reports*. 2019;21:32. DOI:10.1007/s11906-019-0936-7.

232. von Spiczak J. Fusion of CTCA and 3D MR perfusion. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34:649-660. DOI:10.1007/s10554-017-1256-4.
233. Wang W. Anxiety and depression with microvascular angina: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20:356. DOI:10.1186/s12872-020-01652-4.
234. Wang J. Global burden of cardiovascular disease in 2019. *The Lancet Global Health*. 2019;7(11):1442-1453. DOI:10.1016/S2214-109X(19)30384-X.
235. Boden WE. PCI vs CABG in diabetes: biological plausibility and biases. *European Heart Journal*. 2022;43(1):68-70. DOI:10.1093/eurheartj/ehab756.
236. Windecker S. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541-2619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
237. Wei J. Safety and reproducibility of CFR in women with CMD (WISE-CVD). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25:374-385. DOI:10.1007/s12350-017-0876-y.
238. Wu Q. Pregabalin attenuates MI-induced injury via NF- κ B pathway. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(9):6017-6025.
239. Xie Q. PCI vs CABG in CAD with type 2 diabetes: meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2021;44(7):899-906. DOI:10.1002/clc.23601.
240. Xu H. Pregabalin's effects on cardiac and endothelial function in MVA. *Clinical Cardiology*. 2020;43(10):1084-1089. DOI:10.1002/clc.23443.
241. Xu K. Pregabalin and pressure-overload-induced cardiac dysfunction. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;41(6):3310-3320. DOI:10.3892/ijmm.2018.3531.
242. Xu L. Nicorandil before PCI improves AMI outcomes. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:1389-1400. DOI:10.2147/DDDT.S195918.
243. Yan C. Dipyridamole stress echo and MVO after PCI. *Cardiovascular Ultrasound*. 2021;19(1):1. DOI:10.1186/s12947-020-00231-w.

244. Yeh RW. Lesion complexity and outcomes of extended DAPT after PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(9):1053-1062. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.043.
245. Zhang Y. Pregabalin reduces cardiac hypertrophy by inhibiting calcineurin/NFAT. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:1739-1750. DOI:10.2147/DDDT.S193305.
246. Zhang L. Pregabalin for GAD: updated meta-analysis of RCTs. *General Hospital Psychiatry*. 2021;70:1-7. DOI:10.1016/j.genhosppsy.2021.01.002.
247. Zhang Y. Nicorandil in MVA: protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e23888. DOI:10.1097/MD.00000000000023888.
248. Zhao L. LV function in INOCA via stress contrast echo. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2023;39(2):349-357. DOI:10.1007/s10554-022-02709-2.
249. Zhou J. Adjunctive nicorandil therapy in PCI: meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(10):300060520967856. DOI:10.1177/0300060520967856.
250. Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier, Philadelphia. 2018.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва запропонованого впровадження: “Діагностика мікроvasкулярної стенокардії методом стрес-ехокардіографії”.

Назва запропонованого впровадження: «Діагностика мікроvasкулярної стенокардії методом стрес-ехокардіографії».

1. Установа-розробник: Державна установа «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України»;

2. Джерело інформації: Марушко Є. Ю., Маньковський Г. Б., Зубович І. В. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики №4 (110)/2024 С: 95-99 DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320819>;

3. Де і коли впроваджено: Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» м. Київ, вул. Амосова. Період впровадження: березень 2025 року

4. Під час впровадження в умовах щоденної роботи з хворими на ішемічну хворобу серця було введено в рутинний діагностичний алгоритм проведення стрес-ехокардіографії для визначення ішемії міокарду на тлі нестенозуючого атеросклерозу коронарних артерій за даними коронарографії та порушеного резерву коронарного кровотоку, що підтверджувало мікроvasкулярну стенокардію.

5. Отримані результати підтвердили, що впровадження даної методики дозволяє одночасно об'єктивно підтвердити ішемію міокарду та виявити порушення резерву коронарної вазодилатації – діагностичне поєднання ознак мікроvasкулярної стенокардії

6. Зауваження, пропозиції та рекомендації: стрес-ехокардіографія рекомендована до використання в клінічній практиці для діагностики мікроvasкулярної стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та інтактними вінцевими судинами чи нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій. Подальше використання методу потребує мультидисциплінарного обговорення та включення до стандартів локальних клінічних маршрутів. Подальше використання алгоритму потребує мультидисциплінарного обговорення та включення до стандартів локальних клінічних маршрутів.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділення реперфузійної кардіології
з ренгеноопераційною
к. мед. наук



Сало С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор Державної установи
«Національний науковий центр
«Інститут кардіології, клінічної та
регенеративної медицини імені
академіка М. Д. Стражеска Національної
академії медичних наук України»,

к. мед. н. Дорохін А.М.
2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва запропонованого впровадження: "Діагностика мікроvasкулярної стенокардії методом стрес-ехокардіографії".

1. Установа-розробник: Державна установа «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України».

2. Джерело інформації: Марушко С. Ю., Маньковський Г. Б., Зубович І. В. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики №4 (110)/2024 С: 95-99 DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320819>.

3. Де і коли впроваджено: Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»: березень 2025 року.

4. Під час впровадження в умовах щоденної роботи з хворими на ішемічну хворобу серця було введено в рутинний діагностичний алгоритм проведення стрес-ехокардіографії для визначення ішемії міокарду на тлі нестенозуючого атеросклерозу коронарних артерій за даними коронарографії та порушеного резерву коронарного кровотоку, що підтверджувало мікроvasкулярну стенокардію.

5. Отримані результати підтвердили, що впровадження даної методики дозволяє одночасно об'єктивно підтвердити ішемію міокарду та виявити порушення резерву коронарної вазодилатації – діагностичне поєднання ознак мікроvasкулярної стенокардії.

6. Зауваження, пропозиції та рекомендації: стрес-ехокардіографія рекомендована до використання в клінічній практиці для діагностики мікроvasкулярної стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та інтактними вітцевими судинами чи нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій. Подальше використання методу потребує мультидисциплінарного обговорення та включення до стандартів локальних клінічних маршрутів. Подальше використання алгоритму потребує мультидисциплінарного обговорення та включення до стандартів локальних клінічних маршрутів.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач спеціалізованого відділення інтенсивної терапії
та реанімації кардіологічного профілю,
лікар-кардіолог, к. мед. наук



Ю.В. Корнацький

2025



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Медичний директор
 ДУ “Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України”
 Максименко А.В.
 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва запропонованого впровадження: «Діагностика мікроvasкулярної стенокардії методом стрес-ехокардіографії».

1. Установа-розробник: Державна установа «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України»;

2. Джерело інформації: Марушко Є. Ю., Маньковський Г. Б., Зубович І. В. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики №4 (110)/2024 С: 95-99 DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320819>;

3. Де і коли впроваджено: ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» м. Київ, вул. Ілленка, 24. Період впровадження: лютий–грудень 2025 року;

4. Під час впровадження в умовах щоденної роботи з хворими на ішемічну хворобу серця було введено в рутинний діагностичний алгоритм проведення стрес-ехокардіографії для визначення ішемії міокарду на тлі нестенозуючого атеросклерозу коронарних артерій за даними коронарографії та порушеного резерву коронарного кровотоку, що підтверджувало мікроvasкулярну стенокардію.

5. Отримані результати підтвердили, що впровадження даної методики дозволяє одночасно об’єктивно підтвердити ішемію міокарду та виявити порушення резерву коронарної вазодилатації – діагностичне посвідчення ознак мікроvasкулярної стенокардії

6. Зауваження, пропозиції та рекомендації: стрес-ехокардіографія рекомендована до використання в клінічній практиці для діагностики мікроvasкулярної стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та інтактними вінцевими судинами чи нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій. Подальше використання методу потребує мультидисциплінарного обговорення та включення до стандартів локальних клінічних маршрутів.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділення інтервенційної кардіології

Г.Б. Маньковський

ДОДАТОК Б**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ
ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ*****Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації***

1. Марушко АВ, Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Кузьменко СО, Руденко НМ. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання на стовбурі лівої коронарної артерії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020;1(38):13-18. doi:10.30702/ujcvvs/20.3803/017013-018.

2. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Mankovsky B, Marushko Y. The effect of increased adherence to glycemetic control on coronary heart disease and quality of life in patients with concomitant impaired glucose metabolism. Georgian Medical News. 2021;(318):86-93.

3. Маньковський ГБ, Джуль ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Використання постійного моніторингу глюкози у пацієнта з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):83-88. doi:10.30702/ujcvvs/22.30(01)/MD011-8388.

4. Джуль ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Вплив дапагліфлозину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та варіабельність глікемії у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(3):35-43. doi:10.30702/ujcvvs/22.30(03)/DM031-3543.

5. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Marushko Y, Saenko Y, Mankovsky B. Glycemic Variability and its Echoes: Unveiling the Link to Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes. Journal of Diabetes and its Complications. 2023;108519. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108519.

6. Марушко ЄЮ, Джунь ЯЮ, Руденко НМ. Алгоритм діагностики хворих з ішемічною хворобою серця залежно від стану коронарного кровообігу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023;31(4):34-39. doi:10.30702/ujcvcs/23.31(04)/MR055-3439.

7. Марушко ЄЮ, Руденко НМ, Джунь ЯЮ. Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1(56):72. doi:10.30978/TB2024-1-72.

8. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Левадська АА. Застосування інклісірану в пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику з дисліпідемією, резистентною до комбінації статинів з езетимібом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(2):33-37. doi:10.30702/ujcvcs/24.32(02)/MM040-3337.

9. Марушко ЄЮ, Стичинський ОС. Поширеність коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів після аортокоронарного шунтування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(1):26-29. doi:10.30702/ujcvcs/24.32(01)/MS011-2629.

10. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому. Медична наука України. 2024;20(2):39-44. doi:10.32345/2664-4738.2.2024.

11. Саєнко ЯА, Марушко ЄЮ, Зубович ІВ, Маньковський БМ. Цукровий діабет 2-го типу: мікро- та макросудинні ускладнення через призму клінічного випадку. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(3):34-39. doi:10.57105/2415-7252-2024-3-02.

12. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Мікрovasкулярна стенокардія як причина ішемічної хвороби серця при відсутності значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Медична наука України. 2024;20(3):4-9. doi:10.32345/2664-4738.2.2024.

13. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джуль ЯЮ. Патологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(59):63. doi:10.30978/ТВ2024-4-63.

14. Марушко ЄЮ, Джуль ЯЮ. Лікування мікровазулярної стенокардії при відсутності значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих із кардіоренальним метаболічним синдромом. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(5):45-49. doi:10.57105/2415-7252-2024-5-02.

15. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Віддалені результати лікування різних форм ішемічної хвороби серця у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(6):27-32. doi:10.57105/2415-7252-2024-6-01.

16. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Джуль ЯЮ, Сичинський ОС. Механізми розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу залежно від ниркової функції. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(4):61-66. doi:10.30702/ujcvvs/24.32(04)/ММ069-6166.

17. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Кучерява МВ. Роль ішемії міокарда в розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду в пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(3):38-44. doi:10.30702/ujcvvs/24.32(03)/ММ047-3844.

18. Марушко ЄЮ, Левадська АА. Мікровазулярна стенокардія у пацієнтів із кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2024;20(4). doi:10.32345/2664-4738.4.2024.

19. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;4(110):95-99. doi:10.30841/2786-720X.4.2024.320819.

20. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ. Алгоритм ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2025;33(1):48-53. doi:10.63181/ujcvvs.2025.33(1).

21. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання. Одеський медичний журнал. 2024;6(191):22-26. doi:10.32782/2226-2008-2024-6-4.

22. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Ведення пацієнтів з різними типами ішемічної хвороби серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2025;1(21):39-44. doi:10.32345/2664-4738.1.2025.

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на щорічних Кардіофорумах ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (м. Київ):

1. XVI Український форум з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 21- 22 жовтня 2021 р. — усна доповідь.

2. XVII Український форум з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 20- 21 жовтня, 2022 р. — усна доповідь.

3. XVIII Український форум з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 26 -27 жовтня, 2023 р. — усна доповідь.

4. XIX Український форум з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 31 жовтня – 1 листопада, 2024 р. — усна доповідь.

5. XX Міжнародний форум з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 23–24 жовтня, 2025 р. — усна доповідь.