

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧМУЛЬ КАРІНА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.12-005.4-06:616-008.9:[577.112.386+577.161.2]]-089.168

ДИСЕРТАЦІЯ

**РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ
ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ВІТАМІНУ D**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ К.О. Чмуть

Науковий керівник – **Никоненко Андрій Олександрович**, доктор медичних
наук, професор

Запоріжжя - 2021

АНОТАЦІЯ

Чмуть К.О. Результати хірургічного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Робота виконана на базі Запорізького державного медичного університету на кафедрі госпітальної хірургії та Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради на базі відділення кардіохірургії протягом 2017 – 2021 років.

Дисертація присвячена вдосконаленню протоколу діагностики ІХС перед хірургічним втручанням та поліпшенню результатів хірургічного втручання в пацієнтів, хворих на ІХС, шляхом диференційованої терапії порушень метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну.

В основу дисертаційної роботи покладені результати власних клінічних, інструментальних та лабораторно-біохімічних методів дослідження та спостереження оперативного лікування хворих.

У роботі проаналізовано результати діагностики та лікування 133 пацієнтів, хворих на ІХС. Вік пацієнтів від 27 до 74 років, середній вік – $(59,34 \pm 8,37)$ років. Відзначалося статистично значуще переважання чоловіків – 117 (87,96 %) над жінками – 16 (12,04 %), $p > 0,05$.

Пацієнти, що входили до групи досліджуваних залежно від даних аналізів крові на гомоцистеїн та вітамін D (25 ОН), були розподілені на три групи: 1-а група – 25 хворих з нормальним рівнем ГЦ (до 10 мкмоль/л) та нормальним рівнем вітаміну D (більше 30 нг/мл): середній вік – $(58,16 \pm 7,32)$ років. Чоловіків – 22 (88 %), жінок – 3 (12 %).

2-а група – 71 хворий з гіпергомоцистеїнемією (від 10,0 до 40,08 мкмоль/л) та нормальним рівнем вітаміну D (більше 30 нг/мл): середній вік (59,73 ± 7,8) років. Чоловіків - 62 (87,32 %), жінок – 9 (12,67 %).

3-я група – 37 хворих з гіпергомоцистеїнемією (більше 10,0 мкмоль/л) та дефіцитом вітаміну D (менше 30 нг/мл): середній вік - (59,16 ± 8,24) років. Чоловіків - 33 (89,1 %), жінок – 4 (10,8 %).

У 70 % обстежених пацієнтів зазначено підвищений рівень гомоцистеїну крові: більше 15 мкмоль/л. Виявлена кореляція рівня ГЦ плазми крові з рівнем вітаміну D ($r = -0,191$).

Підвищення рівня гомоцистеїну до середніх значень достовірно знижує поздовжню й циркулярну деформацію верхівки, але не змінює ротацію в базальних відділах ЛШ та істотно не впливає на циркулярну деформацію в перетинковому й боковому сегментах ЛШ. При подальшому збільшенні гомоцистеїнемії до високих цифр та зі зниженням рівня вітаміну D відбувається істотне зниження поздовжньої й циркулярної деформації верхівки, а також деформації в базальних відділах.

Встановлена кореляція підвищення відкладення кальцію в стінках коронарних артерій з віком ($r = 0,35$), рівнем гомоцистеїну ($r = 0,51$) та кількістю уражених коронарних артерій ($r = 0,50$). Але достовірного зв'язку коронарного індексу з рівнем вітаміну D не виявлено ($r = 0,04$).

Була зазначена кореляція між глікованим гемоглобіном та рівнем гомоцистеїну ($r = 0,38$) й рівнем вітаміну D ($r = 0,32$), що може вказувати на безпосередню причетність порушень вуглеводного обміну в пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну й вітаміну D при вираженому атеросклерозі.

Вивчена морфологічна картина фрагментів аорти та великої підшкірної вени в пацієнтів з різними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові. Зразки були отримані під час проведення операції аортокоронарного шунтування. У кожному спостереженні досліджувався внутрішній шар (інтима), при цьому приділяли увагу ендотелію, субендотеліальному шару та середньому

шару (медії). Пацієнти з 1-ї групи дослідження мали у 78,5 % випадків гістологічну картину в межах норми зі збереженням структури венозної стінки, 2-ї групи – у 6 (22,2 %) пацієнтів та 3-ї групи – у 1 (7,69 %) випадку будова венозної стінки залишалася без змін. Також відзначено, що у пацієнтів 3-ї групи дослідження була більш виражена запальна інфільтрація стінки вени.

Щодо фрагментів стінки аорти, у 71,4 % пацієнтів з нормальними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D виявлена нормальна будова судинної стінки, і тільки у 14,8 % пацієнтів мало місце незначне потовщення середнього шару.

Більшість пацієнтів 2-ї групи дослідження (51,85 %) мали більш виражені морфологічні зміни судинної стінки, а також запальну інфільтрацію: у середньому по 3–4 малих лімфоцити на 10 полів зору.

У пацієнтів 3-ї групи дослідження виявлено виражену запальну інфільтрацію, у середньому до 5–7 малих лімфоцитів та до 4–6 нейтрофілів на 10 полів зору, а також більш виражений склероз середнього шару з ділянками крововиливу та розривів внутрішньої еластичної мембрани.

За результатами аналізу був підтверджений зв'язок між рівнями ГЦ і вітаміну D з якісними змінами в атеросклеротичній бляшці, такими як розриви, крововиливи: у пацієнтів 2 та 3 груп дослідження з ГГЦ зв'язок склав ($P = 0,47$ та $P = 0,54$) та кальциноз ($P = 0,52$ та $P = 0,44$) бляшки. Усі кальциновані бляшки були виявлені в осіб з рівнем гомоцистеїну більше 15,3 мкмоль/л.

Цим дослідженням було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ГЦ ($\gamma = 0,92$) та ступенем запальної реакції атеросклеротичної бляшки. Також виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D ($\gamma = -0,81$) та ступенем запалення атеросклеротичної бляшки. Пацієнти всіх груп дослідження мали хронічне запалення в атеросклеротичній бляшці, проте переважна кількість пацієнтів як 2-ї, так 3-ї груп дослідження мали загострення запального процесу атеросклеротичної бляшки, яке підтверджувалося наявністю сегментоядерних нейтрофілів (7-10 сегментів у 2 мм² бляшки), що відповідало 3 ступеню запальної реакції.

У 126 (96 %) пацієнтів була виконана пряма реваскуляризація міокарда.

Корекція метаболічних порушень після хірургічного втручання пацієнтам починалась відразу після відновлення ентерального харчування. Потім пацієнтам рекомендували проведення такого лікування протягом 3-4 місяців після виписки, з наступним контролем рівня гомоцистеїну та вітаміну D.

Усі хворі перенесли операцію добре. Інтраопераційних ускладнень не було, а післяопераційні ускладнення в ранньому п/о періоді склали 15,87 %. Летальність у ранньому післяопераційному періоді склала 3,96 %.

Зі стаціонару було виписано 121 (96,03 %) пацієнт, яким було виконано аортокоронарне шунтування. В хорошому стані виписано 106 (87,6 %) пацієнтів, у задовільному стані - 15 (12,4 %) пацієнтів.

Повторне обстеження пацієнтів після виписки зі стаціонару здійснювали через 3, 6 та 12 місяців. У віддаленому періоді приділяли увагу динаміці змін рівнів ГЦ, вітаміну D та динаміці показників деформації міокарда у хворих на ІХС після отриманого лікування.

У віддаленому періоді після операції, через 3-6 місяців, у пацієнтів із порушенням метаболізму ГЦ та вітаміну D відмічалось достовірне зниження рівня ГЦ і підвищення рівня вітаміну D ($p < 0,05$) у плазмі крові.

За даними спекл-трекінг Ехо-Кс, у пацієнтів із порушенням метаболізму ГЦ та вітаміну D спостерігалось статично достовірне підвищення ФВ ЛШ ($p < 0,05$). Було виявлено достовірне збільшення всіх показників функціонального стану міокарда ($p < 0,05$), проте деякі показники, незважаючи на лікування, залишалися достовірно нижчими у порівнянні з 1 групою дослідження, що говорить про вплив ГЦ та вітаміну D на показники деформації міокарда.

Використання диференційованого підходу до комплексного лікування порушень метаболізму ГЦ та вітаміну D сприяло нормалізації біохімічних показників у 48 % пацієнтів вже через 3 місяці, через 6 місяців – у 78 % пацієнтів та через 12 місяців - у 99 % пацієнтів безперервного лікування.

Застосування в комплексній терапії вітамінів групи В та D у хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда позитивно вплинуло на показники його деформації.

Аналіз якості життя пацієнтів у віддаленому періоді (через 6 місяців після втручання) шляхом опитування за анкетною «SF-36» показав статистичну різницю у фізичному та психічному здоров'ї між хворими, які приймали призначену терапію, та пацієнтами, які самостійно відмінили прийом призначених препаратів ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про перевагу метаболічної терапії, що підтверджується покращенням деформаційних показників лівого шлуночка, нормалізацією рівнів ГЦ і вітаміну D та покращенням якості життя.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше доведений вплив ГГЦ і дефіциту вітаміну D на ступінь запальної реакції атеросклеротичної бляшки вінцевої артерії та вивчений вплив на судинну стінку аорти й вени у пацієнтів, хворих на ІХС.

Вперше вивчені особливості функціонального стану міокарда у пацієнтів із ГГЦ та гіповітамінозом D. Встановлено, що показники деформації міокарда передують розвитку його ремоделювання.

Показано ефективність методу МСКТ коронарних артерій відносно визначенні ступеня кальцинозу коронарних артерій у хворих з порушенням метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну.

Доведений вплив дефіциту вітаміну D та ГГЦ на поширеність атеросклерозу.

Удосконалений діагностичний протокол передопераційного обстеження хворих на ішемічну хворобу серця.

Розроблено диференційований підхід щодо включення метаболічних препаратів (вітаміни групи В, вітамін D) до базисної терапії у хворих на ІХС до та після реваскуляризації міокарда.

Науково обґрунтовані принципи комплексного лікування хворих на ІХС із порушеннями метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D після аортокоронарного шунтування, що дозволило покращити якість життя зі статистично достовірною

нормалізацією функціональних характеристик серця та показників метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну.

Практичне значення одержаних результатів. З урахуванням даних, що отримані під час досліджень, удосконалений алгоритм діагностики, лікування та профілактики ІХС у пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну.

Показано, що комплексне обстеження пацієнтів у різні періоди перебігу ішемічної хвороби серця має включати визначення рівня ГЦ і вітаміну D до хірургічного лікування хворих, що дозволить спрогнозувати та покращити ранні та віддалені результати лікування хворих на ІХС з критичними стенозами коронарних артерій після хірургічного лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати проведеного дослідження впроваджені у практику кардіохірургічних стаціонарів.

Результати впроваджені в практичну діяльність відділення кардіохірургії КНП «ЗОКЛ» ЗОР, в практичну діяльність КНП «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР, в практичну діяльність КНП "Одеська обласна клінічна лікарня» ООР", в навчальний процес кафедр госпітальної хірургії ЗДМУ, трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гомоцистеїн, вітамін D, гіпергомоцистеїнемія, селективна коронарографія, аортокоронарне шунтування, спекл-трекінг Echo-Kc, стрейн.

ABSTRACT

Chmul K.O The results of surgical treatment of coronary heart disease in patients with impaired homocysteine and vitamin D metabolism. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in 222 "Medicine" (22 Health Care). - Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

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

The work was done on the basis of Zaporizhzhia State Medical University at the Department of Hospital Surgery and communal non-profit enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" Zaporizhzhia regional council on the basis of the Department of Cardiac Surgery, during 2017 – 2021.

The dissertation is devoted to the improvement of the diagnostic protocol for the diagnosis of coronary heart disease before surgery and to the improvement of the results of surgical intervention among patients with coronary heart disease by drug treatment of disorders of vitamin D and homocysteine metabolism.

The dissertation was based on the results of own clinical, instrumental and laboratory - biochemical methods of research and observation as for surgical treatment of patients.

The results of diagnosis and treatment of 133 patients with coronary heart disease were analyzed.

The age of patients ranged from 27 to 74 years, the average age - (59.34 ± 8.37) years. There was a statistically significant predominance of men - 117 (87.96 %) over women - 16 (12.03 %), $p > 0.05$.

Patients included in the study, depending on the blood tests for homocysteine and vitamin D (25 OH) were divided into three groups:

1st group - 25 patients with normal level of hyperhomocysteinemia (up to 10 $\mu\text{mol} / \text{l}$) and vitamin D (more than 30 ng / ml): average age - (58.16 ± 7.32). Men - 22 (88 %), women - 3 (12 %).

2nd group - 71 patients with hyperhomocysteinemia (from 10.9 to 40.08 $\mu\text{mol}/\text{l}$) and normal vitamin D level (more than 30 ng / ml): average age (59.73 ± 7.8). Men - 62 (87.32 %), women - 9 (12.67 %).

3rd group - 37 patients with hyperhomocysteinemia (more than 10.38 $\mu\text{mol} / \text{l}$) and vitamin D deficiency (less than 30 ng / ml): average age - (59.16 ± 8.24). Men - 33 (89.1 %), women - 4 (10.8 %).

About 70 % of the examined patients had elevated level of homocysteine in their blood more than 15 $\mu\text{mol} / \text{l}$. The correlation of the plasma hyperhomocysteinemia level with age ($r = 0.20$) and with the level of vitamin D ($r = -0.191$) was revealed.

Increasing the level of homocysteine to average values significantly reduces the longitudinal and circular deformation of the apex, but does not change the rotation in the basal parts of the left ventricle and does not significantly affect the circular deformation in the membranous and lateral segments of the left ventricle. With a further increase in homocysteinemia to high numbers and with a decrease in vitamin D level there is a significant decrease in longitudinal and circular deformation of the apex, in the basal parts as well.

The correlation of increased calcium deposition in the walls of the coronary arteries with age ($r = 0.35$), homocysteine level ($r = 0.51$) and the number of affected coronary arteries ($r = 0.50$) was found. But a significant relationship between the coronary index and the level of vitamin D was not noticed ($r = 0.04$).

We also revealed a correlation between glycated hemoglobin and homocysteine level ($r = 0.38$) and vitamin D level ($r = 0.32$), which may indicate a direct involvement of carbohydrate metabolism disorders among patients with impaired homocysteine and vitamin D metabolism in patients with more visible atherosclerosis.

The morphological picture of aorta fragments and great saphenous vein in patients with different levels of homocysteine and vitamin D in plasma was studied. Samples were obtained during coronary artery bypass graft surgery. In each observation, the

inner layer (intima) was examined and attention was paid to the endothelium, subendothelial layer and middle layer (media). Patients from the 1st group of the study had in 78.5 % of cases a histological picture within the norm with the preservation concerning the structure of the venous wall, from the 2nd group - in 6 (22.2 %) patients, and from the 3rd group - 1 (7, 69 %) of the case, the structure of the venous wall remained unchanged. It was also seen that in patients of the 3rd group of the study inflammatory infiltration of the vein wall was more obvious.

Taking into account aorta wall fragments, 71.4 % of patients with normal homocysteine and vitamin D levels had a normal vascular wall structure and only 14.8 % of patients had a slight thickening of the middle membrane.

In the majority of patients of the 2nd group of the study (51.85 %) more severe morphological changes of the vascular wall were seen, as well as inflammatory infiltration was detected - on average 3-4 small lymphocytes per 10 fields of vision.

Patients of the 3rd group of the study showed severe inflammatory infiltration, on average up to 5-7 small lymphocytes and up to 4-6 neutrophils per 10 fields of vision, as well as more severe sclerosis of the middle layer, with areas of hemorrhage and rupture of the inner elastic membrane.

During the analysis we confirmed the relationship between the levels of hyperhomocysteine and vitamin D with qualitative changes in atherosclerotic plaque, such as ruptures, hemorrhages - in patients of the 2nd and 3rd groups of the study with hyperhomocysteinemia, the relationship was $P = 0.47$ and $P = 0.54$) and calcification ($P = 0.52$ and $P = 0.44$) of plaque. All calcined plaques from the coronary arteries were found in individuals with homocysteine level higher than 15.3 $\mu\text{mol/l}$.

In our study, a positive correlation was set between the concentration of hyperhomocysteinemia ($r = 0.92$) and the degree of inflammatory reaction of atherosclerotic plaque. A negative correlation was also found between the level of vitamin D ($r = -0,81$) and the degree of inflammation of the atherosclerotic plaque. Patients in all study groups had a chronic inflammatory reaction. However, the vast majority of studied patients from 2nd and 3rd groups had an exacerbation of the inflammatory process of atherosclerotic plaque, which was confirmed by the presence

of segmental neutrophils (7-10 segments in 2 mm² of the plaque), which corresponds to the 3rd degree of inflammatory response.

Due to the results of selective coronary angiography and multispiral computed tomography of the coronary arteries the most common were lesions of the proximal segments of the right coronary artery (n = 64) and the anterior interventricular artery (n = 67). A correlation between the number of affected coronary arteries and myocardial deformity changes (average global strain), which was $-r = 0.7$ ($p < 0.05$) was also found.

Direct myocardial revascularization was performed for 126 (96 %) patients.

Correction of metabolic disorders, after surgery, patients received immediately after the restoration of enteral nutrition. Then, it was recommended to take this therapy for 3-4 months after discharge, followed by monitoring of homocysteine and vitamin D.

All patients underwent surgery well. There were no intraoperative complications, and postoperative complications in the early p / s period were 15.87 %. Mortality in the early postoperative period was 3.96 %.

121 (96.03 %) patients were discharged from the hospital after performing coronary artery bypass grafting. 106 (87.6 %) patients were discharged in good condition, 15 (12.39 %) patients in satisfactory condition.

Patients were re-examined after discharge from the hospital after 3, 6 and 12 months. In the distant term, we paid attention to the dynamics of changes in the levels of hyperhomocysteinemia, vitamin D and the dynamics of indexes of myocardial deformity in patients with coronary heart disease after given treatment.

In the distant period after surgery, in 3-6 months, in patients with impaired metabolism of hyperhomocysteine and vitamin D there was a significant decrease of the level of hyperhomocysteine and increase of the level of vitamin D ($p < 0.05$) in blood plasma.

According to speckle-tracking echocardiography among patients with impaired metabolism of hyperhomocysteine and vitamin D, there was a statically significant increase of emission fraction of LV ($p < 0.05$). We set a significant increase in all

indicators of myocardial function ($p < 0.05$), but some indicators, despite the treatment, remained significantly lower, compared with group 1 of the study. It appeals to the dependence of hyperhomocysteine and vitamin D on myocardial deformity indexes.

The use of an algorithm of differentiated approach to drug treatment of disorders of hyperhomocysteine and vitamin D metabolism contributed to the complete normalization of biochemical parameters among 48 % of patients after 3 months, after 6 months - in 78 % of patients, and after 12 months in 99 % of patients in continuous treatment.

The use of B and D vitamins in complex therapy in patients with coronary heart disease after myocardial revascularization influenced positively on myocardial deformity parameters.

Analysis of the quality of life of patients in the remote period (6 months after intervention) by poll according to the questionnaire "SF-36" showed a statistical difference in physical and mental health between patients receiving prescribed therapy and patients who cancelled drug intake on their own ($p < 0.05$).

The obtained data indicate the advantage of metabolic therapy, which is confirmed by the improvement of left ventricular deformity, normalization of levels of homocysteine and vitamin D and improved quality of life.

Scientific novelty of the obtained results. The influence of hyperhomocysteine and vitamin D deficiency on the degree of inflammatory reaction of atherosclerotic plaque of the coronary artery was proved for the first time and the effect on the vascular wall of the aorta and vein in patients with coronary heart disease was studied.

For the first time the peculiarities of the functional state of the myocardium in patients with hyperhomocysteine and hypovitaminosis D were studied.

It was fixed that the indicators of myocardial deformation precede the development of its remodeling.

The effectiveness of the MSCT CA method in determining the degree of coronary artery calcification in patients with impaired metabolism of vitamin D and homocysteine has been shown.

The role of vitamin D and hyperhomocysteine deficiency in the prevalence of atherosclerosis has been proved.

The diagnostic protocol for preoperative examination of patients with coronary heart disease was improved.

A differentiated approach to the inclusion of metabolic drugs (B vitamins, vitamin D) in the basic therapy of patients with coronary heart disease before and after myocardial revascularization.

The principles of complex treatment of patients with coronary heart disease with disorders of homocysteine and vitamin D metabolism after coronary artery bypass grafting have been scientifically proved, which allowed to improve the quality of life with statistically significant normalization of cardiac functional characteristics and indexes of vitamin D and homocysteine metabolism.

The practical significance of the obtained results. Taking into account the data obtained during the research, the algorithm for the diagnosis, treatment and prevention of coronary heart disease with impaired metabolism of vitamin D and homocysteine has been improved.

It was shown that a comprehensive examination of patients in different periods of coronary heart disease should include determination of HC and vitamin D levels before surgery, which will predict and improve early and long-term treatment of patients with coronary heart disease with critical coronary stenosis after surgery.

Implementation of research results into practice. The main results of the study are implemented in the practice of cardiac surgery and cardiac hospitals.

The results are implemented into the practical activities of the Department of Cardiac Surgery of communal non-profit enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" Zaporizhzhia regional council, in the practical activities of communal non-profit enterprise "Dnipropetrovsk Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiac Surgery" Dnipropetrovsk regional council, in the practical activities of communal non-profit enterprise "Odessa Regional Clinical Hospital" Odessa Regional Council, in the educational process of the departments of hospital surgery of Zaporizhzhia State Medical University, transplantology and endocrine surgery with a course of

cardiovascular surgery of the State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Key words: *ischemic heart disease, homocysteine, vitamin D, hyperhomocysteinemia, selective coronary angiography, coronary artery bypass grafting, speckle tracking echocardiography, strain.*

Список научных работ здобувача

1. Первый опыт аортокоронарного шунтирования на основании данных мультисрезовой компьютерной томографии сердца в сочетании с симультанными операциями (анализ непосредственных результатов) / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуль, В. В. Осауленко, Е. В. Ермолаев. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2017. № 1. С. 29-33. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).
2. Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis / O. S. Nykonenko, K. O. Chmul, A. O. Nykonenko, V. V. Osaulenko, N. F. Efimenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 1(106). С. 31-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121880>. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).
3. Сократительная функция миокарда ЛЖ при нарушении метаболизма гомоцистеина у больных ИБС / А. С. Никоненко, К. О. Чмуль, А. А. Никоненко, А. В. Молодан, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2018. № 3(32). С. 17-23. [https://doi.org/10.30702/ujcvvs/18.32/04\(017-023\)](https://doi.org/10.30702/ujcvvs/18.32/04(017-023)). (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).
4. Стимулирующий фактор роста (ST2) как предиктор развития сердечной недостаточности у больных ИБС после аорто-коронарного шунтирования / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуль и др. *Science sof Europe* (Praha, Czech

Republic). 2019. № 38-2. С. 58-62. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

5. Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуть, О. В. Молодан, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 1. С. 62-68. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3803/014062-068>. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

6. Nikonenko O. S., Nikonenko A. O., Chmul K. O., Osaulenko V. V. The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance. *Запорозький медичинський журнал*. 2020. Т. 22, № 3. С. 303-309. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204887>. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

7. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуть К. О., Осауленко В. В. Алгоритм диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця до та після аорто-коронарного шунтування з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 2. С. 22-28. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3905/020022-028>. *(Дисертант*

проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

8. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Вивчення впливу порушення метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на розвиток деструктивних процесів судинної стінки. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 3(40). С. 22-27. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/050022-027/11.9>. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

9. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки коронарної артерії у хворих з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 363-368. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221824>. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

10. Оцінка якості життя пацієнтів на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну, після аортокоронарного шунтування у віддаленому післяопераційному періоді / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль, В. В. Осауленко. *Український медичний часопис*. 2020. Т. 2, № 6(140). С. 25-27. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.140.194752>. *(Дисертант проводила збір клінічного матеріалу та його статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

11. Исследование уровней ГЦ и витамина D у больных ИБС и мультифокальным атеросклерозом и их прогностическое значение / К. О. Чмуль, А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, В. В. Осауленко. *Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (26-28 вересня 2018 р.)*. Київ, 2018. С. 403-404. *(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила тези).*

12. Чмуль К. О. Вивчення нових маркерів ураження міокарду у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну. *Травневі наукові читання: XXX Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Луцьк, 12 травня 2020 р. Ч. 4.* Дніпро: ГО «НОК», 2020. С. 41-45.

13. Никоненко А. О., Чмуль К. О. Вивчення коронарного кальцію методом МСКТ серця у пацієнтів ІХС з гіпергомоцистеїнемією та гіповітамінозом D. *Медична наука в практику охорони здоров'я : Всеукр. наук-практ конф. (м. Полтава, 27 лист. 2020 р.)*. Полтава, 2020. С. 26-27. *(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила тези).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез ішемічної хвороби серця.....	33
1.2 Сучасні уявлення про фактори ризику ішемічної хвороби серця	36
1.3 Гомоцистеїнемія й серцево-судинні захворювання	39
1.3.1 Метаболізм гомоцистеїну	40
1.3.2 Фактори, що впливають на метаболізм гомоцистеїну	42
1.3.3 Визначення гіпергомоцистеїнемії	44
1.3.4 Механізми пошкодження судин при гіпергомоцистеїнемії.....	44
1.3.5 Гіпергомоцистеїнемія - фактор ризику ішемічної хвороби серця й атеросклерозу.....	46
1.3.6 Гомоцистеїн як фактор ризику рестенозу після операції.....	48
1.3.7 Способи зниження гомоцистеїну плазми.....	49
1.4 Вітамін D - фактор ризику ішемічної хвороби серця й атеросклерозу.....	52
1.4.1 Метаболізм і механізм дії вітаміну D.....	54
1.4.2 Вплив вітаміну D на атерогенний процес	56
1.4.3 Дефіцит вітаміну D і ризик серцево-судинних захворювань.....	57
1.4.4 Корекція дефіциту вітаміну D	59
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64
2.1 Клінічна характеристика обстежуваних хворих	64
2.2 Методи дослідження хворих на ішемічну хворобу серця	69
2.2.1 Загальноклінічні методики дослідження	70
2.2.2 Спеціальні лабораторні методи обстеження.....	71
2.2.2.1 Визначення рівня гомоцистеїну плазми крові	71
2.2.2.2 Визначення рівня вітаміну D	72

2.2.2.3	Визначення рівня sST 2	73
2.2.2.4	Визначення рівня NT-proBNP.....	73
2.2.3	Інструментальні методи обстеження	73
2.2.3.1	Селективна коронарографія.....	73
2.2.3.2	Мультиспіральна комп'ютерна томографія коронарних артерій	74
2.2.3.3	Спекл-трекінг Ехо-Кс.....	74
2.2.3.4	Гістологічне дослідження.....	76
2.3	Розподіл пацієнтів на групи	76
2.4	Методи хірургічного лікування хворих на ішемічну хворобу серця	79
2.4.1	Методика проведення ендоваскулярної реваскуляризації міокарда.....	84
2.4.2	Методика проведення прямої реваскуляризації міокарда.....	86
2.5	Аналіз віддалених результатів лікування	90
2.6	Методи статистичного аналізу	93
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА		
ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ ІХС		
94		
3.1	Оцінка ступеня кальцинозу коронарних артерій методом МСКТ КА серця у хворих із гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D.....	94
3.2	Вивчення впливу метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на розвиток деструктивних процесів судинної стінки.....	98
3.3	Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки в пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D	107
РОЗДІЛ 4 ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА		
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА НОВИХ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ		
МІОКАРДАВ ОЦІНЦІ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ		
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ		
114		
4.1	Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка в пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну.....	114
4.2	Вивчення нових маркерів ураження міокарда у пацієнтів із порушенням	

метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну.....	122
РОЗДІЛ 5 АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ	
ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ІХС, ДО ТА ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО	
ШУНТУВАННЯ ІЗ ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ	
ТА ВІТАМІНУ D	127
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ РАННІХ ТА ВІДДАЛЕНИХ	
РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО	
ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ІХС, ІЗ	
ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ D ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ	
ТА ВИВЧЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ	131
6.1 Аналіз ранніх результатів хірургічного лікування хворих на	
ішемічну хворобу серця	131
6.2 Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів після	
АКШ за даними біохімічних показників та даними спекл-трекінг Ехо-Кс	135
6.3 Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів після	
АКШ з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D за	
даними коронарошунтографії	152
6.4 Оцінка якості життя пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D	
та гомоцистеїну після аорто-коронарного шунтування у	
віддаленому післяопераційному періоді.....	163
6.4.1 Оцінка якості життя пацієнтів підгрупи А у долікувальному	
та у віддаленому післяопераційному періоді після	
аортокоронарного шунтування.....	164
6.4.2 Оцінка якості життя пацієнтів підгрупи В у долікувальному	
та у віддаленому післяопераційному періоді після	
аортокоронарного шунтування	166
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	168
ВИСНОВКИ	191

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	193
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	194
ДОДАТОК А. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ	223
ДОДАТОК Б. ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ	227
ДОДАТОК В. АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	232
ДОДАТОК Г. БЛАНК АНКЕТА ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ «SF-36»	233
ДОДАТОК Д. БЛАНК «МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ІХС З ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ D ТА ГОМОЦИСТЕЇНУ» ...	237

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКШ	– аортокоронарне шунтування
АТ	– артеріальний тиск
АШК	– апарат штучного кровообігу
ВОЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПВ	– велика підшкірна вена
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ГЗС	– гемодинамічнозначущий стеноз
ГІМ	– гострий інфаркт міокарду
ГТК	– гілка тупого краю
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГЦ	– гомоцистеїн
ЕКГ	– електрокардіограма
Ехо-КС	– ехокардіоскопія
ЗССС	– захворювання серцево-судинної системи
ІМТ	– індекс маси тіла
ІАПФ	– інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коронарні артерії
КАГ	– коронарографія
КДО ЛШ	– кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР ЛШ	– кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КІМ	– комплекс інтим-медіа
ККІ	– коронарний кальцієвий індекс
КСО ЛШ	– кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР ЛШ	– кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
КХС	– коронарна хвороба серця
ЛВГА	– ліва внутрішня грудна артерія
ЛКА	– ліва коронарна артерія

ЛШ	– лівий шлуночок
МКШ	– мамарно-коронарне шунтування
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МСКТ	– мультиспіральна компю’терна томографія
ОА	– огинаюча артерія
ПД ЛШ	– поздовжня деформація лівого шлуночка
ПКС	– післяінфарктний кардіосклероз
ПКА	– права коронарна артерія
ПМША	– передня міжшлуночкова артерія
СГД ЛШ	– середня глобальна деформація лівого шлуночка
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перегородки
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас (за класифікацією NYHA)
ФР	– фактори ризику
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ХСК	– хвороби системи кровообігу
ЦД	– цукровий діабет
ЦДАВ ЛШ	– циркулярна деформація апікального відділу лівого шлуночка
ЦДБВ ЛШ	– циркулярна деформація базального відділу лівого шлуночка
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ЕАСТS	– Європейська асоціація кардіоторакальних хірургів
ESC	– Європейське товариство кардіологів
НУ	– одиниця Хаунсфілда
NYHA	– New York Heart Association (Нью-Йоркська асоціація кардіологів)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останніми роками збільшується поширення захворювань серцево-судинної системи (ЗССС), у першу чергу ішемічної хвороби серця (ІХС), смертність та інвалідність від якої постійно зростає. За показниками смертності від хвороб системи кровообігу (ХСК) Україна посідає перше місце серед європейських держав, що становить близько 65,8 % [16].

Але, незважаючи на сучасні досягнення в кардіології та кардіохірургії у сфері діагностики та лікування ІХС, смертність продовжує зростати [51].

Тому й сьогодні вивчення причин, механізмів виникнення та прогресування ІХС зберігає свою актуальність. Останнім часом велику кількість експериментальних та клінічних досліджень було спрямовано на вивчення патогенезу, підвищення ефективності лікування та розробку нових методів профілактики ІХС. Науковою концепцією профілактики ССЗ залишається концепція факторів ризику (ФР), які пов'язані з розвитком і прогресуванням захворювання [9].

Нині значно зріс інтерес дослідників до так званих "неліпідних" факторів ризику атеросклерозу й ІХС [8].

Було виявлено, що високий рівень гомоцистеїну все більше привертає увагу дослідників, оскільки є незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу в коронарних артеріях [154]

Ендотеліальна дисфункція є головною патогенетичною ланкою при підвищенні рівня гомоцистеїну в плазмі крові, яка пов'язана з прогресуванням атеросклеротичного процесу вінцевих артерій, оклюзією аутовенозних шунтів після реваскуляризації міокарда, рестенозом після ангіопластики й стентування коронарних артерій, а також є прогностичним маркером високого ризику смертності хворих після коронарного шунтування [13, 60].

Сьогодні складним й актуальним завданням залишається можливість передбачення ризику розвитку рестенозу в пацієнтів після реваскуляризації

міокарда. За даними деяких досліджень у хворих із підвищеним рівнем гомоцистеїну в крові частота рестенозів коронарних артерій після хірургічних втручань значно варіює [128, 188]. За даними Morita, 2010 рік, у пацієнтів із рестенозом після коронарної ангіопластики середній рівень гомоцистеїну значно вище, ніж без рестенозу. За даними G. Schnyder і співавторів (2008), при гомоцистеїнемії менше 9 мкмоль/л частота рестенозів виникає майже в 2 рази рідше, ніж у пацієнтів з більш високим рівнем гомоцистеїну.

Недавні результати досліджень показали, що дефіцит вітаміну D (VDD) призводить до розвитку різних кардіометаболічних станів, таких як гіпертонія, цукровий діабет і хвороба коронарних артерій [233].

Данськими дослідниками на чолі з доктором Peter Brondum-Jacobsen (Університетський госпіталь Копенгагена, Данія) була опублікована стаття, яка вказує на тісний зв'язок низьких рівнів вітаміну D і підвищеною частотою розвитку ІХС, ІМ і ранньої смерті [122, 188].

В іншому дослідженні 1739 учасників з когорти Framingham Offspring були проспективно оцінені, щоб визначити, чи можуть низькі концентрації вітаміну D призвести до розвитку серцево-судинних захворювань. Було доведено, що рівень вітаміну D нижче 15 нг/мл постійно пов'язаний з підвищеним ризиком захворювань серцево-судинної системи, і ці показники зберігають статистичну значущість після коригування відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи артеріальний тиск, концентрацію ЛПНЩ, ниркову функцію й лікарську терапію. Було підраховано, що 5-річна частота розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з VDD у два рази вище, ніж в осіб із достатнім запасом вітаміну D [233].

Дефіцит вітаміну D має безліч несприятливих ефектів, впливаючи на ендотеліальну дисфункцію, проліферацію гладком'язових клітин, кальцифікацію стінок артерій. Таким чином, можна стверджувати, що дефіцит вітаміну D, безпосередньо або опосередковано має безліч ефектів впливу на функціональний стан клітин і тканин, залучених до атерогенного процесу [233].

Дослідження останніх років підтверджують такі припущення й вимагають більш детального вивчення цієї проблеми. Однак в медичних публікаціях недостатньо висвітлено вивчення впливу ГГЦ і дефіциту вітаміну D на судинну стінку артерії, ступінь кальцинозу коронарних артерій, функціональний стан міокарда та результатів медикаментозного лікування.

Проаналізувавши дані світової тематичної наукової літератури, що й нині не повною мірою вирішені проблемні питання медикаментозного лікування порушень метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну у хворих на ІХС після хірургічного втручання, тому й виникла потреба у подальших дослідженнях з цього напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана за планом науково-дослідної роботи кафедри госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету «Реконструктивно-відновлювальні операції з використанням мініінвазивних технологій в торако-абдомінальній та ендокринній хірургії» (№ державної реєстрації 0117U006963). Автор є співвиконавцем роботи. В рамках роботи автором проведено відбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами після оперативного втручання.

Мета дослідження: поліпшити результати хірургічного лікування хворих на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну шляхом удосконалення діагностичного протоколу й диференційованого підходу до лікування до та після аортокоронарного шунтування.

Для вирішення вказаної мети були поставлені такі **завдання** дослідження:

1. Дослідити ступінь запалення атеросклеротичної бляшки коронарних артерій у хворих з ГГЦ і гіповітамінозом D, та з'ясувати вплив цих порушень на судинну стінку аорти й вени, взятих під час аортокоронарного шунтування.
2. Виявити ступінь кальцинозу коронарних артерій при порушенні метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну перед реваскуляризацією міокарда.
3. Дослідити функціональний стан міокарда при порушенні метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну в до та післяопераційному періодах.

4. Розробити диференційований підхід до лікування хворих на ІХС з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D, до та після операції аортокоронарного шунтування.

5. Вивчити найближчі результати хірургічного лікування пацієнтів з ІХС при порушенні метаболізму гомоцистеїну й вітаміну D.

6. Оцінити віддалені результати хірургічного лікування хворих на ІХС з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця у 133 хворих.

Предмет дослідження: рівень вітаміну D і гомоцистеїну в сировотці крові, патологічні зміни з боку міокарда, ступінь кальцинозу коронарних артерій та ступінь реакції запалення атеросклеротичної бляшки, зміни стану судинної стінки артерії та вени.

Методи дослідження: клінічне дослідження: збір анамнезу хвороби; лабораторні: дослідження показників рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові; МСКТ коронарних артерій та селективна КАГ для виявлення уражень коронарних артерій. Дуплексне сканування сонних артерій для виявлення стенотичних уражень останніх. Ехокардіоскопія та спекл-трекінг для виявлення показників гемодинаміки та функціонального стану міокарда. Статистичні методи обробки результатів дослідження проводились з використанням параметричних і непараметричних методів для визначення достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше доведено вплив ГГЦ та дефіциту вітаміну D на ступінь запальної реакції атеросклеротичної бляшки вінцевої артерії, вивчений вплив на судинну стінку аорти та вени у пацієнтів із ІХС.

Вперше вивчені особливості функціонального стану міокарда у пацієнтів із ГГЦ та гіповітамінозом D та встановлено, що показники деформації міокарда передують розвитку його ремоделювання.

Показана ефективність методу МСКТ коронарних артерій у визначенні ступеня кальцинозу коронарних артерій у хворих при порушенні метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну.

Доведена роль дефіциту вітаміну D та ГГЦ на поширеність атеросклерозу.

Удосконалений діагностичний протокол передопераційного обстеження хворих на ішемічну хворобу серця. Розроблено диференційований підхід до включення метаболічних препаратів (вітаміни групи B, вітамін D) до базисної терапії у хворих на ІХС до та після реваскуляризації міокарда.

Науково обґрунтовані принципи комплексного лікування хворих на ІХС з порушеннями метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D після аортокоронарного шунтування, що дозволило покращити якість життя з статистично достовірною нормалізацією функціональних характеристик серця та показників метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну, відсутністю нападів стенокардії.

Практичне значення отриманих результатів. З урахуванням даних, які були отримані під час дослідження, вдосконалений протокол діагностики пацієнтів на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну.

Розроблений диференційований підхід лікування пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну дозволяє спрогнозувати та покращити результати лікування хворих на ІХС.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені у практику кардіохірургічних стаціонарів.

Результати впроваджені в практичну діяльність відділення кардіохірургії КНП «ЗОКЛ» ЗОР, в практичну діяльність КНП «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ДОР та КНП "Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради", в навчальний процес кафедри трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. За допомогою наукового керівника дисертантом була вибрана тема та складена програма дослідження. Здобувач самостійно визначив мету, завдання та планування дослідження, провів інформаційно-патентний пошук. Безпосередньо відбір, клінічне обстеження та ведення хворих робив автор, який у подальшому визначав лікувальну тактику, контроль діагностики лікування та обстеження. Особисто дисертант провів

електронний облік, статистичну обробку матеріалів, інтерпретацію результатів дослідження, текстове та графічне оформлення дисертаційної роботи. Здійснював спостереження за хворими після виписки зі стаціонару, викликав на обстеження протягом віддаленого періоду після виписки зі стаціонару. Виконав аналіз й узагальнення отриманих результатів, підготував наукову працю до захисту. Більш ніж 75 % ідей і розробок у спільних надрукованих роботах належить автору. Дисертантом сформульовані висновки та практичні рекомендації. Результати досліджень викладені автором у статтях, матеріалах наукових конференцій і доповідях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені: на VII Українсько-польському кардіохірургічному форумі в м. Івано-Франківськ, 2017 рік; на 78-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; на XXIV з'їзді хірургів України (м. Київ, 2018 рік); на 25 з'їзді серцево-судинних хірургів України з міжнародною участю в м. Одеса, 2019 рік; на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 2020 рік.

Апробація дисертаційної роботи проводилася на спільному засіданні кафедр госпітальної хірургії, медицини катастроф та військової медицини Запорізького державного медичного університету МОЗ України й кафедри трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «Запорізька медична академія МОЗ України» 08.06.2021 року.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 236 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, що містить 238 джерел (із них 92 кирилицею, 146 латиною). Робота ілюстрована 39 таблицями, 45 рисунками.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них:

- статті, надруковані у фахових виданнях: 6;

- статті, надруковані у виданнях, що включені до наукометричних баз Scopus та (або) Web of Science: 3;
- статті в закордонних виданнях: 1;
- тези: 3.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Незважаючи на успіхи фундаментальної та клінічної медицини, летальність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) залишається однією з головних причин демографічних втрат [7, 25, 47, 49, 61, 81, 109, 155, 218].

За останні 10 років в Україні питома вага смертності від серцево-судинних захворювань зросла з 56,5 до 62,5 % [44, 155, 218], тому ця проблема є однією з провідних у цій галузі.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) являється однією із найпоширеніших і домінуючих причин захворюваності та смертності в різних країнах світу і залишається важливою проблемою охорони здоров'я [25, 82, 135].

Незважаючи на значні успіхи в розробці новітніх технологій лікування, котрі привели до покращення ранніх і віддалених результатів терапії, якості життя (ЯЖ) пацієнтів [20, 173, 217], втрати внаслідок ССЗ для населення залишаються дуже значними. Причинами цього зростання темпів життя, екології та порушення харчового й рухового режимів, що впливає на прогресування хвороб системи кровообігу [20, 196].

Перші кроки до вивчення епідеміології ІХС були зроблені в США, у місті Фремінгем, штат Массачусетс, 1948-1949 рр., коли розпочалося проспективне дослідження за участю 5209 жителів міста віком від 20 до 69 років, основною метою якого було оцінювання значення коронарних факторів ризику. І виявилось, що одним із найбільш значущих механізмів, через який реалізується дія всіх інших факторів ризику розвитку ІХС, являлась ендотеліальна дисфункція. Недавно потенційними факторами ризику розвитку й прогресування атеросклерозу стали вважати гіпергомоцистеїнемію та дефіцит вітаміну D. Взаємозв'язок підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові й збільшення ризику серцево-судинної патології достовірно встановлений у ході Фремінгемського дослідження (1996 р.), у результаті чого цей зв'язок виявився

настільки суттєвим, що став основою для створення гомоцистеїнової теорії атеросклерозу [5, 66, 192, 234].

Ефективне лікування ІХС є однією з найскладніших проблем у сучасній медицині, що спричинено не тільки поширеністю цієї патології, труднощами діагностики, відсутністю єдиних стандартів лікування, але й тим, що залишаються до кінця не з'ясованими механізми утворення ІХС, а особливо її ускладнених форм.

1.1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез ішемічної хвороби серця

ССЗ, які обумовлені атеросклерозом, протягом багатьох років являються головною причиною захворюваності й смертності населення в усьому світі (складаючи 55 % від загальної популяції), за даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [99]. Поширеність стенокардії стрімко зростає в результаті старіння популяції. Захворювання серцево-судинної системи скоротили життя населення України на 3,6 року (5,4 року в чоловіків і 0,9 року у жінок). У структурі смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) провідну роль займає ІХС – 68,9 %. Слід зазначити, що у світі з 1990 р. смертність від ІХС зросла на 30 % [172]. Також констатують зловісну тенденцію летальності: передбачається, що до 2030 р. смертність збільшиться до 23,6 млн осіб на рік [37]. На підставі всього сказаного можна зробити висновок, що людство стоїть на порозі нової неінфекційної пандемії третього тисячоліття [47, 49].

Термін «ішемічна хвороба серця» був запропонований Комітетом експертів ВООЗ у 1962 році для визначення гострих і хронічних захворювань серця, зумовлених недостатністю коронарних артерій, в результаті невідповідності між потребами міокарда в кисні й величиною коронарного кровотоку через недостатнє постачання міокарда кров'ю. Перебіг ІХС являється незворотнім і одним із найбільш смертоносних захворювань планети: згідно зі статистикою, дев'ять із десяти раптових смертей пов'язані саме з ішемічною хворобою серця [22, 62].

Головним фактором розвитку ІХС є прогресуючий атеросклероз [4, 3, 52, 89]. Тому розробка нових діагностичних методів дозволить, з одного боку, прогнозувати перебіг ІХС, а з іншого - достовірно оцінити ефективність лікування, що залишається одним із значимих напрямків розвитку кардіології та кардіохірургії [6].

Як зазначає Д.М. Аронов [22, 33], один із провідних фахівців галузі, коронарна хвороба серця (КХС) – це стан, при якому атеросклероз коронарних артерій (КА) викликає дисбаланс потреби міокарда в кисні з його доставкою, що призводить до гіпоксії міокарда та концентрації метаболітів.

Ще в кінці ХХ ст. з'явилися докази, що основою для формування артеріального тромбу є активація тромбоцитів, гіперкоагуляція та пригнічення системи фібринолізу. Ці процеси тісно пов'язані з формуванням, зростанням й розривом атеросклеротичної бляшки, а також із тромбоутворенням на поверхні пошкодженої атеросклеротичної бляшки. Артеріальний тромбоз визначає кінцеві точки розвитку атеросклерозу: інфаркт міокарда (ІМ), гострий коронарний синдром (ГКС) [37].

Також загальноприйнятою стає точка зору, згідно з якою найбільш реальним фактором прогресування ІХС є запалення, а дестабілізація атеросклеротичної бляшки визначається високою активністю хронічного запального процесу, в якому головну роль відіграють цитокіни. Основним механізмом, що на тлі атеросклерозу призводить до розвитку гострих коронарних подій, таких як нестабільна стенокардія (НС), інфаркт міокарда та раптова смерть, являється ушкодження атеросклеротичної бляшки в коронарній судині в результаті її запалення та розриву [48].

Також в патогенезі ІХС важливу роль відіграють порушення ліпідного обміну, порушення функції ендотелію, зміни в системі перекисного окислення ліпідів, агрегаційної здатності тромбоцитів й еритроцитів. В основі різних клінічних проявів ІХС лежить загальний анатомічний субстрат у вигляді дисфункції ендотелію артерій, хронічного запалення та пошкодження покриття

атеросклеротичної бляшки, що призводить до уповільнення кровотоку та формування внутрішньосудинного тромбу (атеротромбозу) [9, 30, 35, 49, 54, 72].

Основою для формування атеросклерозу в артеріях будь-якого калібру є ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується патологічною зміною продукції біологічно активних речовин в ендотелії, що призводить до порушення судинного тонуусу, патологічного спазму або дилатації з підвищенням проникності судинної стінки [56].

Останніми десятиліттями велика кількість клінічних досліджень була спрямована на вивчення патогенезу, нових методів діагностики й профілактики та підвищення ефективності лікування ІХС. Основною науковою концепцією профілактики серцево-судинних захворювань залишається концепція факторів ризику (ФР), під якими розуміють чинники, пов'язані з розвитком і прогресуванням ІХС [8].

Упровадження хірургічних та ендоваскулярних методів лікування атеротромбозу коронарних артерій серця за останнє десятиліття дозволило суттєво вплинути на результати лікування ІХС, але післяопераційні ускладнення, що виникають після аортокоронарного шунтування (АКШ) на цей час становлять серйозну проблему [45].

Але, незважаючи на впровадження різноманітних хірургічних методів у практику лікування ІХС, лікарі не можуть повністю вирішити проблему ІХС. Оскільки хірургічні методи лікування не впливають на етіологію та не вирішують проблему подальшого прогресування атеросклерозу, а тільки запобігають виникненню ІМ, тому актуальною залишається з'ясування проблем виникнення нападів стенокардії після реваскуляризації міокарда [51].

На думку експертів Американської Асоціації Серця, потрібно поглибити наукові дослідження, котрі будуть спрямовані на вивчення системи гемостазу й запальної реакції в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах після реваскуляризації міокарда. Особливого значення в цьому плані надається впливу на фактори ризику ІХС після АКШ. Тому зменшення негативного впливу факторів ризику ІХС у пацієнтів після проведеної реваскуляризації міокарда

дозволить не тільки домогтися більш оптимального функціонування судинних шунтів, а й буде сприяти уповільненню прогресування ІХС. Останнім часом значно зріс інтерес дослідників до так званих "нових" факторів ризику атеросклерозу при ІХС [38].

1.2 Сучасні уявлення про фактори ризику ішемічної хвороби серця

Створена ще в другій половині ХХ століття, концепція чинників ризику дозволила внести не тільки в наукову, а й у клінічну практику способи оцінки вірогідності наближення значущих подій та виникнення захворювання та його ускладнень.

Модифікація факторів ризику (ФР) і зміна способу життя за допомогою немедикаментозних методів (правильного харчування, підвищення фізичної активності, відмови від куріння) і лікарських засобів є простою й ефективною профілактичною тактикою в зниженні захворюваності й смертності від ССЗ [37].

Нині відомо, що близько 60 % серцево-судинної смертності залежить від поширеності в популяції так званих факторів ризику (ФР). У кінці 40-х років (США) було введено в практику наукових досліджень поняття «чинники ризику», яке зараз стало загальноприйнятим. Фактори ризику (ФР) – це ще не причини захворювання. Ймовірно вони відображають якийсь не відомий на даному етапі розвитку науки зв'язок з більш певними причинними факторами. І цей зв'язок настільки тісний, що, усуваючи фактор ризику або послаблюючи його дію, ми робимо реальний крок у профілактиці захворювань [54].

Виникненню коронарної недостатності сприяє дія будь-яких факторів, що викликають значне збільшення потреби міокарда в кисні, зниження перфузійного тиску в коронарній системі й не супроводжуються адекватним збільшенням коронарного кровотоку [50].

В основі розвитку ІХС лежить атеросклеротичне пошкодження стінок коронарних артерій. Зараз відомо понад 200 чинників, які сприяють виникненню

й поширенню атеросклерозу. Але приблизно у 30 % осіб, які страждають на ІХС, не установлюється жодного «традиційного» фактора ризику [77].

До числа найбільш значущих факторів ризику виникнення ІХС відносяться [50]:

1. Немодифіковані ФР:

- вік старше 50-60 років;
- стать (чоловіча);
- обтяжена спадковість.

2. Модифіковані ФР:

- дисліпідемія (підвищений вміст у крові холестерину, тригліцеридів і атерогенних ліпопротеїнів і / або зниження вмісту антиатерогенних ЛПВЩ);
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- куріння;
- надлишкова вага тіла;
- гіперглікемія, цукровий діабет;
- малорухомий спосіб життя;

За даними одного з досліджень ВООЗ - MONICA, котра охопила 38 популяцій у 21 країні світу, було доведено, що класичні фактори ризику (куріння, артеріальна гіпертензія, ожиріння й гіперхолестеринемія) не можуть повністю пояснити динаміку серцево-судинних ускладнень, оскільки їх поширеність досягає 15 % у жінок і 40 % у чоловіків [76].

Одним із основних вирішень проблеми захворюваності на серцево-судинну патологію вважається своєчасне виявлення й усунення ФР ІХС. Сьогодні значну увагу приділяють виявленню нових станів, що провокують розвиток атеросклеротичного ураження судин. Особливе місце в цьому ряду займає гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) - підвищений вміст у плазмі крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ). Ще 1969 року патологоанатом Mc Cully запропонував розглядати підвищений рівень ГЦ як ще один етіологічний фактор розвитку атеросклерозу. У зв'язку з чим у наступні роки було проведено велику кількість досліджень, присвячених вивченню ролі ГЦ у виникненні кардіоваскулярної

патології, що достовірно було доведено в ході відомого Фремінгемського дослідження (1996 р.) [1, 55, 73, 76, 80].

Було показано, що підвищена концентрація ГЦ крові має негативну дію на механізми, які беруть участь у регуляції тонуусу судинної стінки, ліпідному обміні та коагуляційному каскаді. Результати ретроспективних досліджень показали, що незначне підвищення рівня ГЦ плазми (на 3 мкмоль/л) було асоційоване зі збільшенням ризику розвитку ІХС на 49 % [73].

Наведені вище дані свідчать про те, що діапазон втручань, потенційно здатних знизити частоту серцево-судинних ускладнень, не повинен обмежуватися впливом на класичні фактори ризику.

За даними результатів сучасних клінічних досліджень, виконаних відповідно до вимог доказової медицини, доведено, що усунення або корекція деяких факторів ризику дозволяє знизити захворюваність і смертність при ІХС. Світовий досвід показує, що профілактична робота більш ефективна, ніж клінічний підхід до вирішення проблем. Саме тому державна підтримка важлива для запобігання смертності та інвалідності працездатного населення внаслідок серцево-судинних захворювань. Безумовно, для реалізації профілактичних методів потрібні великі матеріальні затрати, але в будь-якому випадку це значно менше, ніж той збиток, який завдає зростання захворюваності нашому суспільству. В результаті досліджень виявилось, що пандемія серцево-судинних захворювань здебільшого пов'язана з особливостями способу життя населення, тому хвороби серцево-судинної системи можна не тільки зупинити, а й попередити. Дана концепція лягла в основу профілактики хвороб серцево-судинної системи [54].

Попри доведене прогностичне значення факторів ризику та їх участі у розвитку ССЗ, показники результатів захворюваності в окремих популяціях відрізняються і по-різному впливають на тривалість життя. Тому ця проблема не є до кінця вивченою, але з'являються дослідження, які дають підстави для детального вивчення цього питання.

Запровадження в практику методів виявлення нових факторів ризику з ще більшою вірогідністю показують найважливіше значення гіпергомоцистеїнемії як фактора ризику атеросклерозу, а також їх усунення, дає можливість впливати на рівень гомоцистеїну, знижувати ймовірність настання смерті від ІХС й ускладнень ІХС.

1.3 Гомоцистеїнемія й серцево-судинні захворювання

В останнє десятиліття з'явилося багато нових даних, які дозволили значно розширити уявлення про патогенез ІХС. Сьогодні основну роль в патогенезі ІХС відводиться ендотеліальній дисфункції, яка сприяє розвитку атерогенезу [120]. Ендотелій виробляє величезну кількість біологічно активних речовин, що регулюють функцію судин і серця. При збільшенні таких факторів, як окислення ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїду-а, ендотеліну-1 (ЕТ-1), гомоцистеїну (ГЦ), спостерігається пошкодження ендотелію. З'ясовано, що наявність гіпергомоцистеїнемії підвищує ризик раннього розвитку атеросклерозу й тромбозу КА незалежно від традиційних факторів ризику і є прогностичним маркером летальності [166].

Нині гіпергомоцистеїнемія привертає все більшу увагу дослідників, бо збільшення рівня гомоцистеїну в сироватці крові є одним з провідних факторів ризику розвитку й смертності від серцево-судинних захворювань [1, 11, 55, 60, 185].

Дослідження Europe an Collaborative Study показало, що гіпергомоцистеїнемія є важливим і незалежним модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань. За даними мета-аналізу, виконаного Homocysteine Studies Collaboration 2002 р., який включав більше 16 тисяч пацієнтів, показано, що підвищення рівня ГЦ на 25 % призводить до зростання ризику розвитку ішемічної хвороби серця на 11 % та ішемічного інсульту - на 19 % [152]. Найбільш ймовірні докази зв'язку між серцево-судинними захворюваннями й рівнем гомоцистеїну отримані під час проспективних

когортних досліджень — Physicians Health Study, British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study [152].

На 27-й міжнародній конференції, присвяченій проблемам серцево-судинних захворювань (Bethesda, США), та за даними відомого Фремінгемського дослідження було визнано й віднесено гіпергомоцистеїнемію до незалежних факторів ризику ІХС.

У великому мета-аналізі С. Bousheu і співавт. [165] було доведено, що при підвищенні концентрації гомоцистеїну на 5 мкмоль/л на третину зростає ризик інфаркту міокарда, і це призводить до збільшення ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин у 1,6 рази у жінок і в 1,8 рази у чоловіків [1, 10, 13, 17, 70].

Встановлено достовірний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та смертністю пацієнтів з ангіографічно підтвердженим атеросклерозом коронарних артерій [76]. Також гіпергомоцистеїнемія корелює з ризиком смерті в перші 5 років із моменту діагностики серцево-судинного захворювання [86]. Отже, високий рівень гомоцистеїну в плазмі крові має негативний вплив на механізми, які беруть участь у регуляції судинного тонуусу, обміну ліпідів і коагуляційного каскаду. Ці дані свідчать про те, що діапазон ймовірних втручань, які потенційно здатні знизити частоту серцево-судинних ускладнень, не повинні обмежуватися впливом тільки на класичні фактори ризику [77].

Нині існують такі точки зору щодо ролі гіпергомоцистеїнемії в патогенезі судинної патології. Низка авторів вважають ГЦ маркером процесів атеротромбозу: чим більше поширеність атеросклерозу у хворого, тим вище показник ГЦ. Інші експерти вважають, що помірна гіпергомоцистеїнемія є незалежним предиктором розвитку ІХС [86, 165].

1.3.1 Метаболізм гомоцистеїну

Гомоцистеїн - це сірковмісна амінокислота, що містить сульфгідрильну групу [SH-CH₂-CH₂CH (NH₂) COOH], яка утворюється в процесі обміну метіоніну й цистеїну. Незамінна амінокислота метіонін, яка потрапляє в організм

із їжею, вважається єдиним джерелом гомоцистеїну в організмі. Метіонін метаболізується з утворенням S-аденозилгомоцистеїна, який у результаті гідролізу перетворюється на гомоцистеїн. У нормальних умовах ГЦ метаболізується в процесі двох основних реакцій: реметилювання в метіонін і сульфювання в цистатіонін. Підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові відбувається в результаті порушення перетворення останнього в метіонін і цистеїн. Відповідно до проведених проспективних когортних досліджень частота виявлення гіпергомоцистеїнемії становить близько 5 % у загальній популяції й досягає 13-47 % серед пацієнтів із ІХС і цереброваскулярними захворюваннями [1, 10, 13, 17, 70].

Гомоцистеїн не є структурним елементом білків, а тому не надходить в організм із їжею. Гомоцистеїн має виражену токсичну дію на клітину. Для захисту клітини від шкідливої дії гомоцистеїну існують спеціальні механізми виведення його з клітини в кров. Кофакторами ферментів метаболічних шляхів метіоніну в організмі виступають вітаміни, головними з яких є піридоксин (вітамін В₆), ціанокобаламін (вітамін В₁₂), рибофлавін (вітамін В₂) і фолієва кислота [39].

При низькому споживанні білка ГЦ первинно метаболізується за допомогою одного з двох метіонін зберігаючих шляхів реметилювання. Значна частина ГЦ реметилюється в печінці за допомогою бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази. Печінка й нирки є важливими органами для абсорбції й метаболізму ГЦ [218]. Однак ниркова екскреція не є важливим шляхом виведення ГЦ, і з сечею в нормі гомоцистеїну виділяється від 3 до 9,5 мкмоль на добу, що становить лише 0,3 % від фільтрованого гомоцистеїну. Інша частина ГЦ реабсорбується й повторно метаболізується. Таким чином, у нирках швидше йде метаболізм, ніж екскреція ГЦ [215].

1.3.2 Фактори, що впливають на метаболізм гомоцистеїну

До патологічного накопичення гомоцистеїну можуть призводити як генетично детерміновані дефекти в ферментах, так і нестача вітамінів В₁, В₆, В₁₂ і фолієвої кислоти в харчовому раціоні [32, 127].

За даними Н. Gellekink і співавт. (1995), гіпергомоцистеїнемія приблизно у 40 % обумовлена генетичними дефектами ферментів, які забезпечують процеси обміну гомоцистеїну. Найчастішим генетичним дефектом є мутація гена цистатіонін-синтази (вроджена гомоцистинурія), що веде до порушення перетворення гомоцистеїну в цистеїн і є причиною високої гіпергомоцистеїнемії. Вона виявляється з частотою 1 на 100 000 новонароджених. Проявом цього дефекту є дислокація кришталіка й інші очні ускладнення, порушення інтелектуального розвитку, деформації скелета, ранній атеросклероз і судинні (атеротромботичні) ускладнення. Зазначені зміни супроводжуються підвищенням рівня гомоцистеїну до 100 мкмоль/л і більше. Дефіцит ЦТС успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Гетерозиготні носії зазначеного гена (близько 1 на 150 осіб у популяції) зазвичай мають нормальний базальний рівень гомоцистеїну, і порушення його метаболізму можна виявити тільки за допомогою проби навантаження з метіоніном. Клінічне значення гетерозиготного носійства цього гена і зв'язок його з ризиком судинних ускладнень в даний час не з'ясовані. У літературі описано не менше 60 мутацій гена ЦТС. Найчастішими вважають I278T і G307S, хоча частота їх прояву в популяціях із різних географічних місцевостей помітно відрізняється [10, 13, 89].

Також до збільшення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові веде мутація гена 5,10-метілентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), яка обумовлює дефект вітаміну В₁₂. Розвиток гіпергомоцистеїнемії найбільш часто пов'язаний із точковою мутацією (заміна С на Т в нуклеотиді 677) гена МТГФР. У 10-13 % людей білої популяції є гомозиготами за цією мутацією (ТТ-генотип), і при субоптимальному споживанні фолату у них помірно (приблизно на 50 %) підвищується рівень гомоцистеїну [39, 53, 54].

Недостатність вітамінів групи В є досить поширеним явищем в Україні, що створює передумови для поширення гіпергомоцистеїнемії в популяції [32, 102, 128]. Як показано вище, кофакторами основних ферментів, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну, являються вітамін В₁₂, В₆ та фолати. Тому будь-яка людина з харчовим дефіцитом, що призводить до низьких концентрацій в крові фолатів, вітаміну В₁₂ та В₆, має підвищений ризик гіпергомоцистеїнемії. За даними різних досліджень близько дві третини випадків підвищеного рівня гомоцистеїну пов'язані з дефіцитом у крові одного або більше з названих вітамінів [216].

Однією з основних причин розвитку гіпергомоцистеїнемії є порушення функції нирок. При підвищенні сироваткового креатиніну підвищується рівень гомоцистеїну натщесерце. При цьому провідний механізм накопичення гомоцистеїну в плазмі крові - це порушення його метаболізму в нирковій паренхімі. Загальний рівень гомоцистеїну у хворих із хронічною нирковою недостатністю, особливо які отримують замісне лікування програмним гемодіалізом, набагато вищий [60, 87].

Миттєве підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові обумовлено прийомом метилпреднізолону, протисудомних препаратів, антагоністів вітаміну В₆ (теофілін, азарабін, естроген, що містять оральні контрацептиви, куріння сигарет, алкоголь). ГГЦ спостерігається при псоріазі, системному червоному вовчаку, лімфобластному лейкозі, злоякісній пухлині молочної залози, яєчників, підшлункової залози. Причиною порушення метаболізму гомоцистеїну при перерахованих вище захворюваннях, є наявність великої кількості клітин, які діляться в організмі і яким потрібна для ділення значна кількість метильних груп. Також до числа захворювань, що супроводжуються ГГЦ внаслідок зниження всмоктування вітамінів В₆, В₁₂, фолієвої кислоти, відносять виразковий коліт, хвороба Крона, целиакія, ентерит, гастрит, виразкова хвороба [146, 183, 215].

1.3.3 Визначення гіпергомоцистеїнемії

Гіпергомоцистеїнемія є важливим і потенційно модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань. 2007 року С.Г. Сухановим і О.Н. Таубером було виявлено, що збільшення рівня гомоцистеїну в плазмі крові призводить до пошкодження судинного ендотелію з розвитком тромбофілії і прогресування атеросклеротичного процесу [84].

Розглядаючи гомоцистеїн як предиктор багатьох захворювань, сучасні дослідження показують, що слід вважати за «нижню» межу норми більш низькі показники. Centers for Disease Control and Prevention, США, рекомендують значення ГЦ для жінок молодше 60 років - 4,5-8,1 мкмоль/л, для чоловіків - 6,3-11,2 мкмоль/л [72, 87].

Рівень гомоцистеїну плазми крові в нормі становить 5-15 мкмоль/л. Протягом життя середній рівень амінокислоти збільшується на 3-5 мкмоль /л [39].

Зниження активності печінкових ферментів, що беруть участь у процесах обміну гомоцистеїну, супроводжується розвитком гіпергомоцистеїнемії. Підвищений вміст гомоцистеїну в крові збільшує ризик виникнення хвороби Альцгеймера [5, 13, 41].

Гіпергомоцистеїнемія є самостійним чинником розвитку й прогресування атеросклерозу й тромбозу [53].

1.3.4 Механізми пошкодження судин при гіпергомоцистеїнемії

Гомоцистеїн відіграє важливу роль на ранніх стадіях атерогенезу, що призводить до інгібування росту ендотеліальних клітин, мітогенного впливу на клітини гладких м'язів, стимулювання акумуляції білків в атеромі й біосинтезу колагену [72].

Ендотеліальна дисфункція є результатом цих процесів, а також і структурно-геометричних змін судинної стінки. До негативних ефектів гомоцистеїну відносять його токсичну дію на ендотелій судин, здатність стимулювати тромбоутворення, активуючи систему згортання крові, викликаючи посилення

адгезії й агрегації тромбоцитів, що несприятливо впливають на фактори згортання крові [1, 10, 13, 74, 75, 148].

У патогенезі пошкодження судин в умовах гіпергомоцистеїнемії значну роль відіграють окислювальний стрес, порушення метаболізму оксиду азоту, реакцій метилювання. У плазмі гомоцистеїн піддається окисленню, в результаті чого утворюються вільні радикали, які токсичні для клітин ендотелію [1, 10, 74].

Гомоцистеїн порушує нормальну продукцію оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами, знижує біодоступність NO, оскільки зменшується синтез останнього. Гомоцистеїн сприяє накопиченню ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, а також зменшенню синтезу сірковмісних глікозаміногліканів, що призводить до зниження еластичності судинної стінки, знижується їх здатність до дилатації [10, 13, 18, 38, 74, 75].

Також гомоцистеїн впливає на тромбогенез. З одного боку, пошкодження ендотелію спричиняє активацію деяких факторів гемостазу, з іншого - пригнічує експресію тромбомодуліна на поверхні клітин [38, 55, 75].

Дані наукової літератури свідчать, що гомоцистеїн підвищує агрегаційні та адгезивні властивості тромбоцитів, порушує функцію тканинного активатора плазміногену, збільшує спорідненість ліпопротеїну з фібрином, а також пригнічує функцію природних антикоагулянтів, таких як антитромбін III і протеїн C та стимулює фактор згортання – V (за рахунок гомоцистеїн-індукованого ушкодження ендотелію), X і XII [1, 55, 75].

В умовах гомоцистеїнемії знижується синтез простагліцину, а також посилюється зростання артеріальних гладком'язових клітин [13, 55, 74].

Отже, можна підсумувати, що гіпергомоцистеїнемія шкідливо впливає на стінку судин і систему згортання крові, створюючи умови для прогресування атеросклерозу.

1.3.5 Гіпергомоцистеїнемія - фактор ризику ішемічної хвороби серця і атеросклерозу

Більшість досліджень, присвячених вивченню зв'язку гіпергомоцистеїнемії з судинним ураженням, є епідеміологічними й ретроспективними. У цих дослідженнях встановлений незалежний зв'язок між наявністю гіпергомоцистеїнемії й розвитком ІХС, інфаркту міокарда, церебрального атеросклерозу й ураженням сонних артерій, інсульту, смертністю від ІХС. Крім того, з'ясовано, що у пацієнтів, які перенесли ангіопластику коронарних судин, рестеноз виникає достовірно частіше в групі хворих з гіпергомоцистеїнемією [132, 154].

Boushey С.І., і співавт. (1995) встановили, що ступінь і частота атеросклеротичного ураження залежить від концентрації гомоцистеїну плазми, що було доведено кількісно: підвищення рівня гомоцистеїну в крові натщесерце на кожні 5 мкмоль/л збільшує ризик розвитку ІХС в 1,6-1,8 рази [103].

При великомасштабному дослідженні European Concerted Action Project, яке включало 750 чоловіків і жінок із різними судинними захворюваннями, а також контрольну групу з 800 осіб, було з'ясовано, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним чинником ризику судинної патології. Встановлено, що в осіб із високим рівнем гомоцистеїну ризик розвитку цереброваскулярного захворювання в 2,2 разу вище, ніж у осіб з відносно нормальним вмістом гомоцистеїну в крові [102, 133, 202, 223].

За даними дослідження Physician's Health Study [77], стандартизований показник відносного ризику подальшого розвитку ІМ у хворих із рівнем гомоцистеїну вище 95-го перцентилля ($> 15,8$ мкмоль/л) становить 3,4 у порівнянні з тими хворими, у яких рівень гомоцистеїну знаходиться в межах від 90-го до 95-го перцентилля.

Схожі результати отримані Nygard O. і колегами (1997) при проспективному спостереженні 587 пацієнтів із ІХС протягом 4,6 років. Летальність за період спостереження у пацієнтів з гомоцистеїном плазми нижче 9 мкмоль/л становила

3,8 %, число померлих різко зросло в групі хворих з рівнем гомоцистеїну плазми вище 15 мкмоль/л - 24,4 % за 4 роки [135].

І ще в одному дослідженні, як і в наведеному вище, виявлено залежність відносної смертності від рівня гомоцистеїну. У групі пацієнтів, що мають концентрацію гомоцистеїну плазми від 9 до 14,9 мкмоль/л, він склав 1,9, при концентрації від 15 до 19,9 мкмоль/л - 2,8, а при рівні більше 20 мкмоль/л - 4,5 [95].

Більшість авторів знаходять зв'язок між рівнем гомоцистеїну плазми й розвитком ураження артерій, перш за все коронарних і церебральних. Від рівня гомоцистеїну залежить летальність від ІХС та її ускладнень, крім того, визначена його концентрація 15 мкмоль/л, вище якої ризик зазначених захворювань значно зростає.

У результаті проведення більше 100 контрольованих досліджень, виконаних останніми роками, показано, що помірна ГГЦ передуює розвитку коронарної недостатності. ГГЦ призводить не тільки до більш ніж 3-кратного збільшення ризику ІХС, а є важливим критерієм несприятливого її клінічного перебігу [119]. При підвищенні рівня ГЦ крові на 3 мкмоль/л смертність від серцево-судинних захворювань у таких хворих зростає на 20 % [95].

У 5 % осіб із найбільшими рівнями гомоцистеїну відносний ризик розвитку ІМ був у 3 рази вище в порівнянні з іншими обстежуваними групами [80].

Підвищення концентрації ГЦ у крові понад 20 мкмоль/л призводить до збільшення смертності більш, ніж у 4 рази [192]. Як продемонстрували проспективні дослідження, у хворих на ІХС із рівнем гомоцистеїну більше 20 мкмоль/л смертність становить 25 % у порівнянні з 4 % при його рівні менше 9 мкмоль/л [195].

Встановлено, що загальна смертність і смертність від серцево-судинних захворювань знаходиться в прямій залежності від рівня ГЦ в крові, причому незалежно від того, є чи ні у пацієнтів інші класичні фактори ризику. За приблизними оцінками зниження рівня гомоцистеїну до 10 мкмоль /л могло б

запобігти або відстрочити розвиток церебральної патології у 15-40 % населення [88].

1.3.6 Гомоцистеїн як фактор ризику рестенозу після операції

Широке впровадження хірургічних та ендоваскулярних методів лікування ІХС останніми роками дозволило вплинути на результати лікування, але післяопераційні ускладнення, які виникають після аортокоронарного шунтування (АКШ), становлять велику проблему [45].

Одними з головних факторів ризику ранніх післяопераційних ускладнень (у перші 3 місяці після АКШ) вважають тромбоз шунтів або неповна реваскуляризація міокарда. На пізні післяопераційні ускладнення більше впливають прогресування атеросклеротичних змін у нативних коронарних артеріях і шунтах, а також наявність і вираженість факторів ризику атеросклерозу [236].

Аналіз стану шунтів виявив погіршення їх функції зі збільшенням тривалості післяопераційного періоду, що справедливо відносять до головних причин зростаючої з часом частоти рецидивів ІХС. У найбільш короткі терміни після операції, при дисфункції аутовенозних шунтів, виявляють такі процеси, як тромбоз, гіперплазія інтими й атеросклероз. При аутовенозному шунтуванні в 10-20 % випадків тромботична оклюзія шунта розвивається вже на першому тижні після операції [64].

Основною причиною тромбоутворення в шунтах є порушення цілісності судинної стінки та зміни реологічних властивостей крові. Навіть при оптимальному накладанні анастомозів відбувається вогнищеве ураження ендотелію, що призводить до відкладання фібрину на внутрішній поверхні судини, яке в подальшому супроводжується адгезією тромбоцитів і нейтрофілів та зниженням продукції тканинного активатора плазміногену. В термін від 1 місяця до 1 року після операції найбільш частими причинами рестенозів служить гіперплазія інтими, в основі якої лежить ендотеліальна дисфункція, яка

обумовлена міграцією гладком'язових клітин, збільшенням позаклітинного матриксу, порушенням синтезу вазодилатуючих субстанцій та втратою антиадгезивних, дезагрегантних і протизапальних властивостей [64, 197].

З огляду на велику значимість стану ендотелію як в трансплантата, так і в нативних коронарних артеріях, при оцінці прогнозу після хірургічного лікування слід брати до уваги наявність у хворого факторів, які викликають ендотеліальну дисфункцію. Особливе значення в цьому плані надається впливу на фактори ризику ІХС після реваскуляризації міокарда, що дозволить досягти уповільнення прогресування ІХС та тривалого функціонування аутовенозних шунтів [197].

За даними досліджень відзначено, що гіпергомоцистеїнемія є маркером високого ризику атеросклеротичного ураження коронарних, мозкових і периферичних судин та смертності хворих після прямої реваскуляризації міокарда. Підвищена концентрація гомоцистеїну призводить до прогресування атеросклеротичного процесу коронарних артерій, оклюзії венозних шунтів після аортокоронарного шунтування, рестенозу після стентування коронарних артерій. Гомоцистеїн розглядається також як фактор ризику тромботичних ускладнень після операцій на аорті та магістральних артеріях у пацієнтів молодого віку [60].

За даними G. Schnyder і співавторів (2008), при гомоцистеїнемії менше 9 мкмоль / л частота рестенозів виникає майже в 2 рази рідше, ніж у пацієнтів із більш високим рівнем гомоцистеїну.

1.3.7 Способи зниження гомоцистеїну плазми

Численні дослідження доводять ефективність лікування гіпергомоцистеїнемії, у більш ніж 90 % хворих комплексом вітамінів (фолієва кислота, вітамін В₆, вітамін В₁₂) протягом 2-3 місяців, незалежно від причини [75, 101, 113, 181].

Фолієва кислота (птеролімоноглютамінова кислота) - це синтетична термостабільна хімічна речовина, яка має біодоступність приблизно у 2 рази

більшу, ніж фолат, який є природним компонентом їжі. Основні джерела харчового фолату - це збагачений хліб, фрукти й овочі. Навіть у людей, які не мають явного вітамінного дефіциту, терапія однією фолієвою кислотою або в комбінації з вітаміном В₆ і вітаміном В₁₂ - значно знижує рівень гомоцистеїну плазми крові [114].

Дані мета-аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень (1114 обстежених) впливу додавання фолієвої кислоти на базальний рівень гомоцистеїну показав, що абсолютне й відносне зниження рівня гомоцистеїну під дією фолієвої кислоти було тим більше, чим вище рівень гомоцистеїну в крові до лікування. Після стандартизації базальних показників до лікування з'ясовано, що при рівні гомоцистеїну 12 мкмоль/л (середні рівні для західних популяцій) додавання до дієти фолієвої кислоти (0,5-5 мг) було пов'язано зі зниженням базального гомоцистеїну приблизно на 25 % (95 % довірчий інтервал 23-38 %); додавання вітаміну В₁₂ (в середньому 0,5 мг в день) було пов'язано з додатковим зниженням базального гомоцистеїну на 7 % (3-10 %), а додавання вітаміну В₆ (у середньому 16,5 мг у день) не давало значимого додаткового ефекту [114].

На підставі висновків мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень Xin Y. та співав. (2014) доведено, що 5 мг фолієвої кислоти на добу протягом чотирьох тижнів покращують ендотеліальну функцію, тим самим знижуючи концентрацію ГЦ крові в пацієнтів із ішемічною хворобою серця [195].

Мінімальна ефективна добова доза фолієвої кислоти для досягнення максимального зниження рівня гомоцистеїну становить близько 400 мкг. Більш високі дози не є ефективнішими (за винятком хворих на хронічну ниркову недостатність). Доцільність застосування доз менших, ніж 400 мкг, залишається спірною. Відповідь на гомоцистеїнзнижувальну терапію у різних людей не однакова і залежить від таких факторів, як генотип, який визначає ферменти, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну, вітамінний статус і харчові потреби.

Тому дози комплексу вітамінів, необхідних для лікування гіпергомоцистеїнемії, можуть варіюватися залежно від індивідуальних потреб пацієнтів [97].

Комбіноване застосування вітамінів групи В значно покращують прогноз у пацієнтів після аортокоронарного шунтування, причому, результати досліджень показали ефективність невисоких доз [228]. Крім того, поєднання базисної терапії з уведенням нейробіону (вітаміни В₁, В₆, В₁₂) та фолієвої кислоти (5 мг/день) супроводжувалось зниженням вмісту ГЦ крові та покращенням перебігу ішемічного інсульту та біохімічних показників крові в цілому [28].

Сьогодні відомо, що комбінація 2,5 мг фолієвої кислоти, 25 мг вітаміну В₆ і 250 мкг вітаміну В₁₂ на добу знижує прогресування атеросклерозу (вимірювалася бляшка в сонній артерії), але потрібно ще підтвердити, чи гомоцистеїнзнижувальна терапія дає можливість уникнути значних судинних ускладнень в осіб з помірною гіпергомоцистеїнемією [191]. Нині проводяться кілька рандомізованих клінічних досліджень, присвячених цьому питанню. G. Schynder зі співавт. (2003) опублікували результати власного проспективного спостереження за пацієнтами з атеросклеротичними бляшками в коронарних судинах, які перенесли ангіопластику. Розмір бляшок не перевищував 2,9 мм в діаметрі. Всі учасники після рандомізації отримували або активне лікування (фолієва кислота 1 мг/добу, вітамін В₁₂ 400 мкг/добу, піридоксин 10 мг/добу), або плацебо. До групи дослідження увійшли 58 пацієнтів (75 бляшок), до групи плацебо - 55 хворих (73 бляшки). Через 6 місяців рівні гомоцистеїну в групі активного лікування значно зменшилися: до 7,2 мкмоль / л проти 9,4 мкмоль / л у групі плацебо. Крім того, в групі втручання рідше розвивався рестеноз (50 % і вище): 11 % проти 39 % ($p = 0,0002$). Ці розбіжності зберігали статистичну значущість і після поправки на інші чинники. Іншим фактором, який незалежно прогнозує ризик рестенозу, був рестеноз в анамнезі. Серед пацієнтів, які отримували активне лікування, лише 11 % знадобилася повторна реваскуляризація. У групі плацебо цей показник досягав 28 % [122].

Вплив названого способу модифікації дієти на прогноз залишається неясним. Слід підкреслити, що добова доза фолієвої кислоти, необхідної для

максимального зниження гомоцистеїну, в 4 рази вище, ніж 100 мкг на добу, які одержують при вживанні збагаченій круп дієтичного харчування [105].

Показано, що хоча злаки, що дають додатково 127 мкг на добу фолієвої кислоти, підвищують рівень фолату в плазмі на 30 %, рівень гомоцистеїну при цьому знижується тільки на 3,7 %. Навпаки, злаки, що дають додатково до 400 мкг фолієвої кислоти в день, знижують гомоцистеїн у середньому не менше, ніж на 11 %, підтверджуючи, що й більш високі дози добавок фолієвої кислоти в їжу можуть бути виправдані [114].

1.4 Вітамін D - фактор ризику ішемічної хвороби серця й атеросклерозу

Ще в 20-і роки минулого століття у Великобританії Wolff L. і White P.D., аналізуючи показники смертності від ССЗ, звернули увагу на те, що летальність від «артеріосклеротичних захворювань серця» в середині зими на 50 % вища, ніж в літні місяці. В подальшому аналогічні асоціації були встановлені й в інших дослідженнях. Так, Geoffrey Rose, проаналізувавши сезонні коливання смертності від інфаркту міокарда протягом 1950-1962 рр., показав, що ці показники в червні стабільно на 20-70 % нижче, ніж у грудні [230].

Проведені дослідження встановили можливий вплив температурного чинника на тяжкість перебігу інфаркту міокарда в зимовий час та переохолодження, змін в раціоні харчування, зниження фізичної активності й підвищення вживання алкоголю. Вченими виявлено лінійну залежність між показниками серцево-судинної захворюваності, летальності від інфаркту міокарда та географічною широтою. А проведені епідеміологічні та клінічні спостереження дозволили зробити висновок, що саме дефіцит вітаміну D може бути одним із факторів, що визначають географічні й сезонні коливання захворювань серцево-судинної системи [23, 230].

Спираючись на результати різних досліджень, з'ясовано, що функція вітаміну D не обмежується лише контролем кальцій-фосфорного обміну. Він

також впливає на модуляцію клітинного росту, імунітет, нервово-м'язову провідність, запалення. На цей час виявлений взаємозв'язок між гіповітамінозом D і розвитком серцево-судинних захворювань [96].

Також з'явилися роботи, які свідчать про те, що дефіцит VD асоційований з розвитком змін у стані здоров'я, які сприяють формуванню серцево-судинної патології. Martins D. і співавт. [130] вивчили зв'язок між сироватковими рівнями 25 (ОН) D і наявністю факторів ризику ССЗ серед дорослого населення США. Індійські вчені також виявили, що дефіцит 25 (ОН) D має незалежну асоціацію з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту.

Тепер ми маємо незаперечні докази того, що дефіцит VD відіграє певну роль у патогенезі ССЗ. Численні дослідники демонструють тісний зв'язок між низькими значеннями VD і підвищеним ризиком розвитку АГ, атеросклерозу, СД, метаболічного синдрому і їх більш важким перебігом. Дефіцит VD по праву називають фактором ризику кардіоваскулярних розладів. І це набуває особливої актуальності у зв'язку зі значним поширенням гіповітамінозу D [121].

Проспективні дослідження показують, що низькі концентрації VD пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та смертності від них [40, 133, 206, 220].

Систематичний огляд, проведений у 2010 році Intermounta in Heart Collaborative Study Group, виявив взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і ризиком виникнення кардіоваскулярної патології [194].

Керуючись отриманими даними, вчені схиляються до думки, що корекція дефіциту вітаміну D має велике прогностичне значення. Лікування вітаміном D має низьку собівартість, простоту в застосуванні, а профілактика сприяє формуванню здорового способу життя. Тому зараз потрібні подальші клінічні та експериментальні дослідження для більш детального вивчення механізмів негативного впливу дефіциту вітаміну D на серцево-судинну систему [121, 221].

1.4.1 Метаболізм і механізм дії вітаміну D

Вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів, він потрапляє в організм із їжею й здатний синтезуватися в шкірі під дією ультрафіолетових (УФ) променів сонячного світла. Найбільш досліджені форми вітаміну D у людини - вітамін D₂ (ергокальциферол), що отримується з їжі, і вітамін D₃ (холекальциферол), який виробляється в шкірі за допомогою попередника 7-дегідрохолестеролу під дією ультрафіолетового сонячного випромінювання. Вітамін D депонується в жировій тканині й потрапляє в циркуляцію разом з вітамінозв'язуючим білком [130]. Вітамін D₃ неактивний, тому йому необхідні дві окремі реакції гідроксилювання, щоб стати біологічно активним з'єднанням [184]. Пройшовши два процеси гідроксилювання, вітамін D стає активним. Перша фаза протікає в печінці, де холекальциферол під впливом 25-гідроксилази перетворюється на кальцидіол - 25 (ОН) D₃. Друга фаза відбувається в нирках, в результаті чого за участю 1 α -гідроксилази утворюється фізіологічно активна форма D-гормону - 1,25 (ОН) 2D (1,25-дигідроксивітамін D) [23, 108, 143, 174, 185].

Рецептори чутливі до вітаміну D (VDR), виявляються у багатьох внутрішніх органах. Так, в серцево-судинній системі вони визначаються на гладких м'язах судин [159, 123], ендотелію [159] й кардіоміоцитах [204]. Експериментальні дослідження продемонстрували, що *in vitro* активна форма вітаміну D впливає на діяльність кардіоміоциту й на клітини гладких м'язів судин, а також на їх проліферацію [93, 94], пригнічує систему ренін-ангіотензину [94], відіграє роль при всмоктуванні кальцію в клітинах гладких м'язів судин [111], пригнічує виділення цитокінів з лімфоцитів [232] та впливає на запалення й метаболізм ліпідів [173].

Сироватковий вміст 25 (ОН) D₃ (основна циркулююча форма вітаміну D) відображає як шкірний синтез, так і засвоєння вітаміну D з продуктів харчування [174]. Згідно з даними ВООЗ, більше 1 млрд. людей у світі страждають на дефіцит вітаміну D. У таб. 1.1 представлені ключові моменти для оцінки вмісту кальцидіолу в організмі людини [174].

Таблиця 1.1 - Забезпеченість організму людини вітаміном D при різному рівні 25 (ОН) D3 у сироватці крові

Показник	Забезпеченість організму людини вітаміном D
Вміст 25(ОН)D (нг/мл) < 25	Дефіцит
25–50	Недостатній вміст
50–70	Гіповітаміноз D
70–250	Фізіологічний вміст
>250	Токсичність

За даними різних авторів, таких як M. Holic і співавт. [151], визначають, що концентрація 25 (ОН) D у плазмі більше 50 нмоль/л розглядається як оптимальна, менше 25 нг/мл - як важкий дефіцит. H. Dobnig і співавт. [162] вказують, що рівень плазмового 25 (ОН) D в межах 20-29,9 нг/мл слід вважати як недостатній вміст, нижче 20 нг/мл - як дефіцит вітаміну D.

Ендотелій вважається основним регулятором судинного гомеостазу, що впливає на вазоконстрикцію й вазодилатацію, проліферацію гладких м'язів, запалення, тромбогенез і фібриноліз [121, 221]. Будь-яке пошкодження шару судинної стінки може призвести до ендотеліальної дисфункції, яка в підсумку відіграє ключову роль у розвитку атеросклерозу. Захисна функція вітаміну D у зниженні частоти ризику розвитку атеросклерозу полягає [220] в збільшенні продукції ендотеліального оксиду азоту (NO), зменшенні адгезії та агрегації тромбоцитів, зниженні окисного стресу, регуляції м'язового тону судин, зменшенні виділення вазоконстриктивних метаболітів, модуляції імунної відповіді, проліферації й міграції гладком'язових клітин [31]. Все це супроводжується наступним розростанням в інтимі сполучної тканини й розвитком кальцинозу, що призводить до деформації й звуження просвіту судин аж до їх повної облітерації [121, 221, 220].

1.4.2 Вплив вітаміну D на атерогенний процес

Клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що важливим фактором розвитку атеросклерозу є активний метаболіт вітаміну D - 1,25 (ОН) D, який у свою чергу зменшує відкладення мінеральних депозитів у внутрішній оболонці артерій, регулює вміст у сироватці крові кальцію й фосфору, що веде до збільшення жорсткості судинної стінки. У результаті досліджень дійшли висновку, що дефіцит вітаміну D впливає на ригідність артеріальної стінки. Чим нижче рівень вітаміну D, тим більше жорсткість артерій, а підтримання нормального рівня вітаміну D сприяє дворазовому зменшенню ризику розвитку атеросклерозу [205]. Доведено, що у пацієнтів із рівнем 25 (ОН) D менше 20 нг/мл швидкість пульсової хвилі в аорті склала понад 9 м/с (при нормі 4-6 м/с). Збільшення швидкості пульсової хвилі безпосередньо корелює зі збільшенням ризику розвитку атеросклерозу [153, 169, 184]. Збільшення концентрації 25 (ОН) D до 30-60 нг/мл знижує ризик виникнення облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок на 80 % [151].

На розвиток атеросклерозу значно впливають запальні процеси. Високочутливий С-реактивний білок (СРБ) є одним із найбільш широко вивчених біомаркерів серцево-судинного запалення з доведеною протизапальною дією. Численні дослідження підтвердили, що рівень вітаміну D в сироватці крові обернено пропорційній концентрації СРБ [158, 222, 231].

Протизапальна дія вітаміну D полягає ще й у тому, що висока концентрація в крові 25 (ОН) D достовірно асоціюється з високою концентрацією інтерлейкіну (ІЛ) -10 [31]. Кардіопротективна дія ІЛ-10 полягає в приглушенні продукції протизапальних цитокінів. Доведено, що низька концентрація ІЛ-10 призводить до вираженого атеросклерозу. Вітамін D здатний усунути цей дефіцит і тим самим сповільнити прогресування атеросклерозу [46, 189].

Роль вітаміну D в запаленні незаперечна ще й тому, що виявлена його здатність пригнічувати вивільнення фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) [131, 149]. Відомо, що дефіцит вітаміну D призводить до збільшення синтезу холестеролу, який у свою чергу провокує розвиток атеросклерозу. Важливим

ферментом у патогенезі атеросклерозу є ГМГ-КоА-редуктаза-3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, яку вітамін D здатний пригнічувати, надаючи синергічну дію зі статинами. Є публікації, які рекомендують одночасний прийом статинів із вітаміном D для потенціювання їх ефектів [234]. Деякі автори рекомендують для профілактики розвитку атеросклерозу використовувати високі дози вітаміну D (більше 800 МО на добу) [219].

1.4.3 Дефіцит вітаміну D і ризик серцево-судинних захворювань

Гіповітаміноз D виявляється приблизно у 30-50 % населення у всьому світі. Значною мірою цю проблему асоціюють із патологією опорно-рухового апарату, однак останніми роками отримані переконливі дані про взаємозв'язок дефіциту вітаміну D із патологією серцево-судинної системи [23].

Низький рівень вітаміну D у людини пов'язаний з такими несприятливими факторами ризику серцево-судинної патології, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, дисліпідемія, які є предикторами серцево-судинних катастроф, у тому числі інсультів й інфарктів. Доведено, що вітамін D має вазопротекторний ефект, який приводить до поліпшення ендотеліальної дисфункції, перешкоджає ремодулюванню судин і міокарда, покращує параметри артеріального тиску, сприяє зниженню ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, уповільнює процеси фіброзу, знижує ризик розвитку атеросклерозу, зменшує резистентність до інсуліну, а також впливає на запалення та імунітет [23, 133]

За даними Framingham Offspring Study було виявлено кореляцію між дефіцитом вітаміну D і несприятливими судинними порушеннями серед 1739 учасників. Вимірювалися рівні 25 (ОН) D на початку дослідження й після 5,4 року. Частота фатальних і нефатальних випадків (ішемії, інсульту або серцевої недостатності) склала 53 і 80 % відповідно, вище вона виявилася у обстежуваних із низькими рівнями вітаміну D. Також була виявлена кореляція дефіциту вітаміну D й артеріальної гіпертензії (АГ) [133].

За результатами іншого дослідження встановлено, що у пацієнтів із низьким рівнем 25 (ОН) D (<37,5 нг/мл) в порівнянні з піддослідними з достатнім рівнем

25 (ОН) D (≥ 75 нг/мл) ризик розвитку інфаркту міокарда підвищувався більш, ніж у два рази [99].

J. Kendrick і співавт. [100] в ході дослідження NHANES III констатували, що у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця достовірно частіше виникає дефіцит вітаміну D у порівнянні зі здоровими однолітками. Тому вчені зробили висновок, що дефіцит вітаміну D можна віднести до факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

За результатами NHANES 2001-2004 рр., у 89 % пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що супроводжується серцевою недостатністю, констатовано дефіцит вітаміну D [187]. Проспективні дослідження виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і відстроченим виникненням серцево-судинних захворювань у здорових людей. Так, T. Wang і співавт. [133], обстеживши 1739 чоловік без попередніх кардіоваскулярних захворювань, продемонстрували поступове підвищення ризику розвитку серцево-судинної катастрофи протягом п'ятирічного періоду спостереження в осіб, що мали виражений дефіцит 25 (ОН) D.

C. Dreschler і співавт. [226], обстеживши 1108 пацієнтів, що страждали на цукровий діабет і перебували на гемодіалізі, з'ясували, що виражений дефіцит вітаміну D високо корелює з раптовою серцевою смертю, серцево-судинними катастрофами й загальною смертністю.

H. Dobnig і співавт. [162] констатували, що виражений дефіцит 25 (ОН) D і 1,25 (ОН) D пов'язаний із ризиком інфаркту міокарда, серцевою недостатністю, раптовою серцевою смертю.

Когортне дослідження, проведене в Німеччині, де було залучено 3258 пацієнтів старше 20 років із серцево-судинними захворюваннями тривалістю 7,7 року підтвердило, що у пацієнтів із низьким рівнем 25 (ОН) D вдвічі збільшується ризик смерті кардіоваскулярного генезу на відміну від пацієнтів з нормальним рівнем 25 (ОН) D [162]. Аналізуючи отримані дані про прогностично несприятливі наслідки дефіциту вітаміну D, медичне

співтовариство дійшло висновку про необхідність корекції цього гіповітамінозу [46].

На думку авторів, збільшення концентрації 25 (ОН) D у плазмі крові в два рази в порівнянні з низьким вихідним рівнем пов'язано зі зниженням смертності від серцево-судинних захворювань на 20 % і зниженням на 23 % загальної смертності [214].

1.4.4 Корекція дефіциту вітаміну D

На основі вищеперерахованих доказів можна констатувати, що корекція гіповітамінозу D буде сприяти зниженню ризику виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань, зниженню ризику раптової серцевої смерті та загальної смертності населення [46].

При проведенні рандомізованого дослідження G. Major і співавт. дійшли висновку, що щоденний прийом 400 МО холекальциферолу й 1200 мг кальцію приводив до зниження рівня загального холестерину. A. Zitterman і співавт. рандомізували молодих людей з надмірною вагою тіла, які протягом 12 місяців отримували вітамін D та показали достовірне зниження рівня тригліцеридів у крові в порівнянні з групою плацебо. Результати систематичного огляду L. Wang і співавт. свідчили про те, що включення в комплекс лікувально-реабілітаційних заходів вітаміну D в середньовисоких дозах може знизити ризик серцево-судинних захворювань [22, 134, 172, 211, 229, 231].

Американський інститут медицини визначив максимальну добову дозу вітаміну D для немовлят від 0 до 6 міс. життя 1000 МО; для дітей від 7 до 12 міс. життя - 1500 МО; від 1 року до 3 років - 2500 МО; від 4 до 8 років - 3000 МО; для підлітків від 9 до 18 років і дорослих - 4000 МО [178].

Найкращим показником статусу вітаміну D, який відображає сумарну кількість останнього, є концентрація 25 (ОН) D, що виробляється в шкірі й одержується з харчових продуктів і харчових добавок (вітамін D у вигляді

монопрепарату або мультивітамінних мінеральних комплексів) і має досить тривалий період напіврозпаду в крові - близько 15 днів [186].

Рекомендованим препаратом для лікування дефіциту вітаміну D є холекальциферол (D3). Перевагу надають формі D3, оскільки вона має порівняно більшу ефективність у досягненні й збереженні цільових значень 25 (ОН) D в сироватці крові [24].

Лікування дефіциту вітаміну D у сироватці крові менше 20 нг/мл у дорослих рекомендується починати з сумарної дози насичення холекальциферола 400 000 МО з використанням однієї з запропонованих схем із подальшим переходом на підтримуючі дози (таб. 1.2) [24].

Таблиця 1.2 - Схеми лікування дефіциту й недостатності вітаміну D

№	Доза холекальциферолу	Приклади схеми лікування
1	2	3
Корекція дефіциту вітаміну D (при рівні 25 (ОН) D менше 20 нг/мл)		
1	50 000 МО щотижня протягом 8 тижнів всередину	Аквадетрим: 100 крапель на тиждень або по 50 крапель 2 рази на тиждень. Девіт: 1 таблетка 1 раз на тиждень незалежно від прийому їжі.
2	150 000 МО щомісяця протягом 3 місяців всередину	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) всередину 1 раз на місяць - 3 місяці. Девіт: 3 таблетки 1 раз на місяць - 3 місяці.
3	7000 МО на добу протягом 8 тижнів всередину	Вігантол: 14 крапель всередину в день - 8 тижнів. Аквадетрим: 14 крапель всередину - 8 тижнів. Девіт: 1 таблетка 1 раз на 2 тижні - 8 тижнів.
Корекція нестачі вітаміну D (при рівні 25 (ОН) D 20–29 нг/мл)		

Продовження таблиці 1.2

1	2	3
1	50 000 МО щотижня протягом 4 тижнів всередину	Аквадетрим: 100 крапель на тиждень або по 50 крапель 2 рази на тиждень. Девіт: 1 таблетка 1 раз на тиждень незалежно від прийому їжі
2	7000 МО на добу, протягом 4 тижнів всередину	Аквадетрим: 14 крапель всередину на тиждень - 4 тижні. Девіт: 1 таблетка 1 раз на 2 тижні - 4 тижні.
Підтримка рівнів вітаміну D більше 30 нг / мл		
1	1000–2000 МО щодня всередину	Аквадетрим: 2-4 краплі на добу Девіт: 1 таблетка 1 раз на 2-3 тижні.
2	6000–14 000 МО один раз на тиждень всередину	Аквадетрим: 15-30 крапель на тиждень; Девіт: 1 таблетка 1 раз на 2-3 тижні

Результати низки досліджень та клінічні міжнародні рекомендації, які існують сьогодні, свідчать, що для підтримки рівня 25 (ОН) D більше 20 нг/мл (50 нмоль/л) для більшості індивідуумів необхідний прийом 600-800 МО на добу, підтримка оптимальних рівнів вітаміну D крові більше 30 нг/мл вимагатиме щоденний прийом більш 1500-2000 МО на добу, а при ожирінні та порушеннях метаболізму вітаміну D - більш 6000-8000 МО на добу [24, 68, 108, 137, 158, 238].

Слід відзначити, що пацієнти з ожирінням (ІМТ > 30) мають підвищений ризик розвитку дефіциту вітаміну D у результаті того, що жирова тканина являється депо для жиророзчинних вітамінів. За даними дослідження Wortsman J. і співав., при ожирінні біодоступність перорального вітаміну D може бути знижена на 50 % у порівнянні з особами без ожиріння [24].

Пацієнти, які вживають тривало препарати проти епілепсії, СНІДу, глюкокортикоїди, протигрибкові засоби, мають підвищений ризик дефіциту вітаміну D через підвищення руйнування 25 (ОН) D [42, 43, 153, 176, 233].

На тлі прийому профілактичних і підтримуючих доз вітаміну D контроль 25 (ОН) D у крові доцільно проводити кожні 6-12 місяців, що пов'язано, перш за все,

з побоюваннями щодо зниження його рівня нижче цільових значень, ніж підвищення вище рекомендованих [24].

Проведений Р. Autier і співавт. [106] і McNally J. і співавт. [225] мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень з вивчення впливу додаткового використання вітаміну D у комплексі лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями показав, що включення вітаміну D сприяє зниженню загальної смертності.

Аналіз наявних даних свідчить про те, що вітамін D відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної системи. Проведені дослідження найчастіше мають експериментальний характер, у той час як дані клінічних досліджень нечисленні й суперечливі, що говорить про необхідність подальших наукових розробок у цьому напрямку [46].

Резюме:

Зараз існують два основні види лікування хворих на ІХС: реваскуляризація міокарда та консервативна терапія, яка спрямована на нормалізацію судинного тону, скорочувальної функції міокарда та корекцію метаболічних порушень (гіпергомоцистеїнемія та гіповітаміноз D) та ін. [16, 136, 142].

За даними Асоціації серцево-судинних хірургів, в Україні функціонують лише 24 кардіохірургічних центри, які виконують більше 20000 операцій на серці при розрахунковій потребі майже 200 тис. на рік [92]. Тому подальший розвиток кардіохірургії в нашій державі є актуальним і потребує вдосконалення діагностики, хірургічного втручання та реабілітації кардіохірургічних пацієнтів для оптимізації результатів.

Наявність обтяжувальних факторів значно погіршує результати операцій через розвиток системних та органних ускладнень, причиною чого стає не тільки безпосередньо оперативне втручання на серці, але й умови, в яких воно виконується, а саме: застосування апарату штучного кровообігу (ШК), тимчасового затискання аорти, кардіоплегічного арешту та ін. [117]. Однак на сьогодні жоден із запропонованих способів профілактики рестенозу аортокоронарних шунтів не забезпечує достатнього захисту від цього ускладнення.

На основі даних світової наукової літератури можна зробити висновок, що проблема виникнення рецидиву стенокардії в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах після аортокоронарного шунтування залишається відкритою: не розроблено алгоритму обстеження пацієнтів, хворих на ІХС із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну. Недостатньо вивчений вплив медикаментозної (метаболічної) терапії у пацієнтів після реваскуляризації міокарда.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежуваних хворих

Робота виконана на базі кафедри госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету. До дослідження включені 133 хворих із діагнозом ІХС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіохірургії КНП Запорізької обласної клінічної лікарні ЗОР з вересня 2017 до липня 2019 року.

Критеріями включення до дослідження були пацієнти, хворі на ішемічну хворобу серця з підтвердженою патологією коронарних артерій.

Критеріями вилучення із дослідження були:

- 1) вік старше 75 років;
- 2) онкологічна патологія;
- 3) хронічні захворювання у стадії декомпенсації;
- 4) інфекційні захворювання (туберкульоз, сифіліс, ВІЛ-інфекція, прогресуючий перебіг вірусних гепатитів В та С);
- 5) цироз печінки;
- 6) ниркова недостатність;
- 7) ревматичні захворювання;
- 8) захворювання шлунково-кишкового тракту;
- 9) тютюнопаління;
- 10) небажання пацієнта брати участь у дослідженні.

До групи обстеження хворих відбирали поступово, з їх надходженням до кардіохірургічного відділення.

Діагноз ІХС формулювався відповідно до клінічних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) і підтверджувався даними лабораторного та інструментального обстеження.

Усі хворі давали письмову інформовану згоду на участь у даному дослідженні, яке включало в себе на першому етапі – загальне клінічне обстеження, збір анамнезу з виявленням факторів ризику ІХС, огляд і фізикальне

обстеження в динаміці. При зборі анамнестичних даних аналізувалися також тривалість захворювання, наявність або відсутність у минулому перенесеного інфаркту міокарда. Лабораторне обстеження рівня гомоцистеїну, вітаміну D, ліпідного профілю, реологічних властивостей крові, продуктів перекисного окислення ліпідів, а також інструментальні методи дослідження коронарних судин та функціональний стан міокарда. На другому етапі за даними клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень вивчався вплив рівнів ГЦ і вітаміну D на течію та поширеність атеросклерозу. Також вивчали вплив метаболічних порушень на процес ремоделювання міокарда, на ступінь кальцинозу КА.

На третьому етапі дослідження вдосконалювали діагностично-лікувальний підхід. Вивчали ступінь запальної реакції атеросклеротичної бляшки у пацієнтів з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D і зміни стінки аорти та ПСВ. Оцінювали ранні результати хірургічного лікування ІХС у пацієнтів з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D.

На четвертому етапі вивчалися віддалені результати після прямої реваскуляризації міокарда та диференційований підхід до терапії у пацієнтів із ГГЦ та дефіцитом вітаміну D.

У роботі дотримані основні положення Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Дизайн роботи узгоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, отримано висновок про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики.

На рис. 2.1 представлений дизайн дослідження.

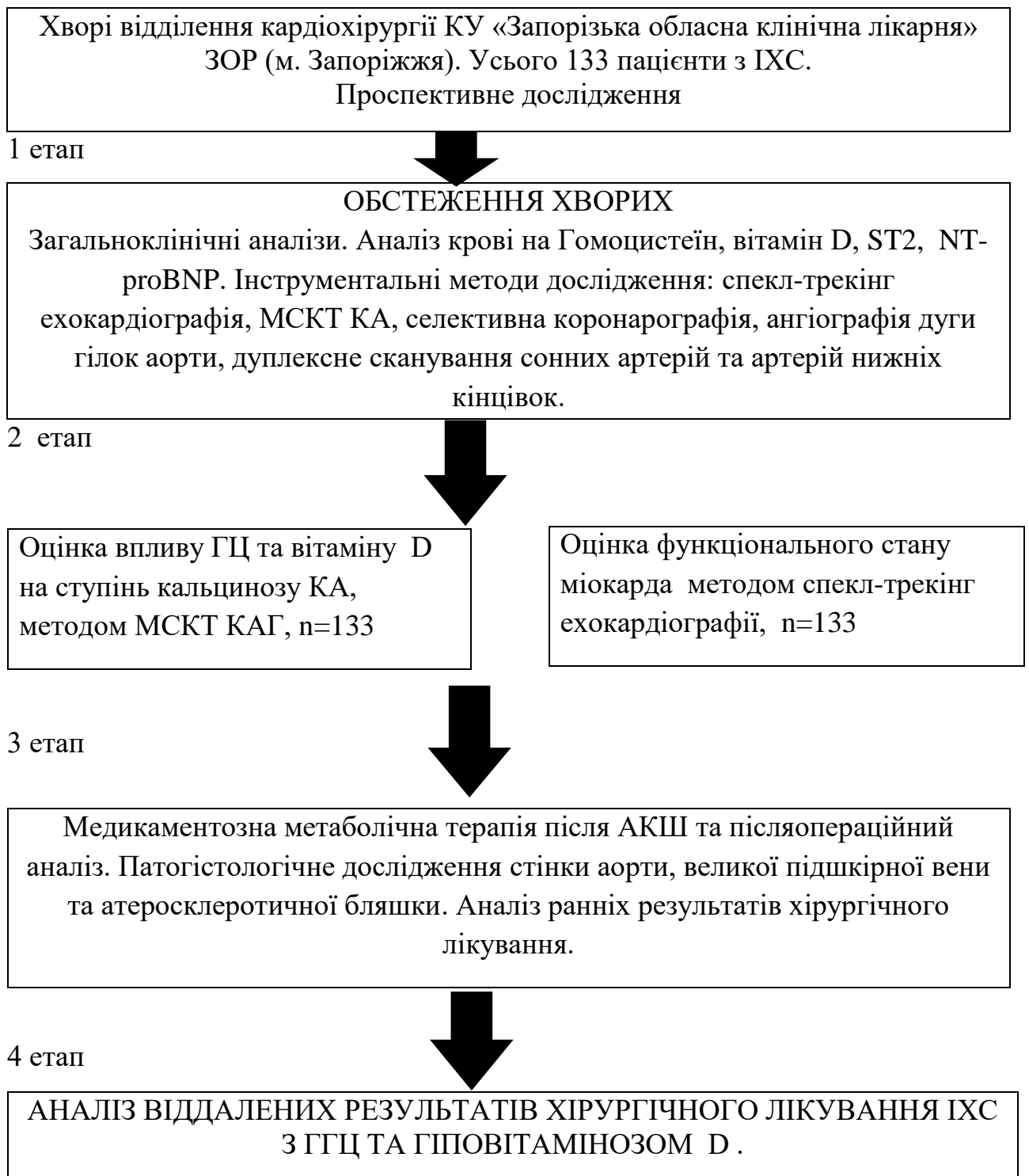


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Дослідження було заплановане як моноцентрове, відкрите, проспективне, когортне.

Вік пацієнтів коливався від 27 до 74 років, середній вік – $(59,34 \pm 8,37)$ років.

Відзначалося статистичне переважання чоловіків – 117 (87,96 %) над жінками – 16 (12,03 %), $p > 0,05$. Ранжування хворих за віковими групами проводилося згідно з класифікацією ВООЗ (табл. 2.1)

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих за віком (n=133)

Показник	22 - 44, n=7		45 - 59, n=51		60 - 74, n=75	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі	7	5,26	51	38,34	75	56,4

Розподіл пацієнтів за віком представлено на рис. 2.2

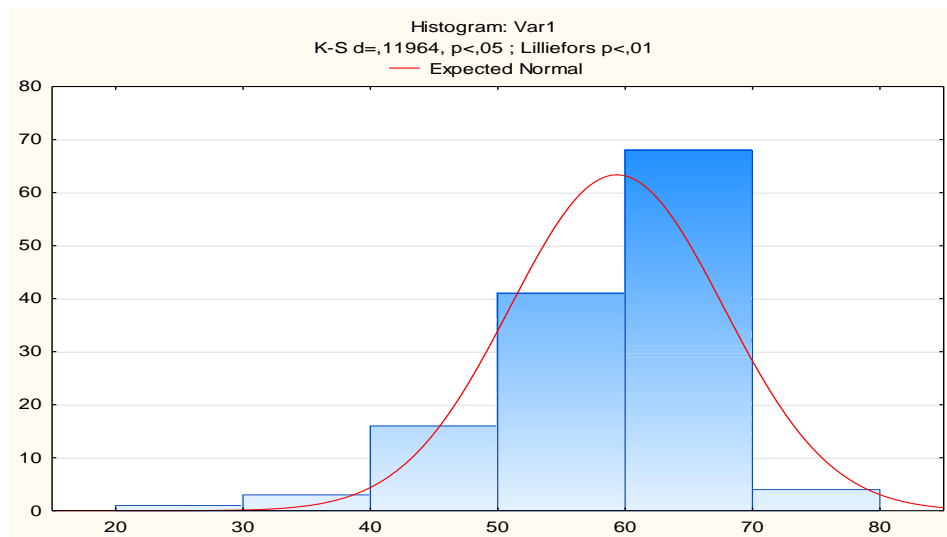


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих за віком.

Висновок: більшу частину досліджуваних (80 %) становили хворі від 50 до 70 років. Групу більш молодих хворих віком до 50 років становили 15 пацієнтів. До групи старше 70 років увійшли 11 пацієнтів, що становили 8,27 % від загальної кількості досліджуваних хворих.

Згідно з Канадською класифікацією (CCSA) пацієнтів з IV ФК стенокардії було 41 (30,8 %), стенокардії III ФК – 81 (60,9 %). Нестабільна стенокардія була виявлена у 11 (8,27 %) пацієнтів.

Проведено розподіл хворих залежно від функціонального класу серцевої недостатності за NYHA: серцева недостатність (СН) 1 стадії була виявлена у

9 (6,76 %) пацієнтів, II стадія СН була виявлена у 124 (93,23 %) хворих. Перенесли інфаркт міокарда 88 (66,16 %) хворих. Тривалість захворювання до моменту госпіталізації склала $20,3 \pm 18,9$ місяця.

Хронічні захворювання були виявлені в 130 (97,74 %) хворих, одна патологія - в 29 (21,83 %), дві й більше в 101 (75,93 %) хворих.

Із супутніх захворювань у 128 (96,24 %) осіб була гіпертонічна хвороба (ГХ). У 62 (46,62 %) хворих була надлишкова вага тіла, у 42 (31,50 %) – ожиріння 1 ступеня, у 15 (11,27 %) – ожиріння 2 ступеня, у 12 (9,02 %) - патологія щитоподібної залози, в 5 (3,75 %) хворих була патологія печінки, у 23 (17,29 %) хворих було ХОЗЛ. Цукровий діабет 2 типу був виявлений у 27 (20,30 %) пацієнтів, середні значення глікованого гемоглобіну – $6,43 \pm 1,35$ %. У 7 (5,26 %) в анамнезі перенесений інсульт у минулому.

Гіперхолестеринемія була виявлена у 21 (15,78 %) хворого, середні значення холестерину – $4,6 \pm 1,46$ ммоль/л. У 71 (53,38 %) хворого – облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок. У 74 (55,63 %) хворих - ураження брахіоцефальних артерій, а 11 (8,27 %) хворих мали критичний стеноз прецеребральних судин за даними дуплексного сканування (> 70 %).

Розподіл супутньої патології представлений на рисунку 2.3

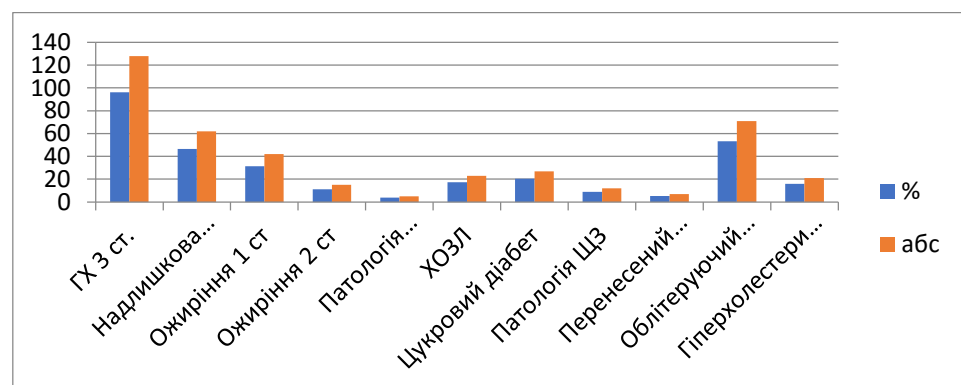


Рисунок 2.3 – Діаграма розподілу супутньої патології за нозологіями.

Зважаючи на викладене вище, можна зробити висновок, що більшість пацієнтів з ІХС мали супутню патологію дихальної, ендокринної систем.

За даними різних досліджень показано, що високий рівень гомоцистеїну та дефіцит вітаміну D впливає на розвиток серцево-судинних захворювань. Середні значення гомоцистеїну – $17,25 \pm 8,87$ мкмоль/л (від 6,3 до 50 мкмоль/л), вітаміну D $45,83 \pm 17,78$ нг/мл (від 4 до 73,3 нг/мл).

Була виявлена кореляція рівня ГЦ плазми крові з віком ($r = 0,20$) та з рівнем вітаміну D ($r = -0,191$), що представлено на табл. 2.2

Таблиця 2.2 – Визначення кореляційних зв'язків рівня ГЦ та вітаміну D із різними показниками у хворих на ІХС (n=133)

Показники	Гомоцистеїн р-значення	Вітамін D р-значення
Вік	$r = 0,205^*$	$r = 0,125$
Тривалість захворювання	$r = -0,084$	$r = 0,021$
ІМТ	$r = 0,128$	$r = -0,015$
Вітамін Д	$r = -0,191^*$	$r = 1,000$
Холестерин	$r = 0,022$	$r = 0,097$
Фібриноген	$r = 0,078$	$r = 0,066$
НbA1c	$r = 0,003$	$r = 0,0307$
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками ($p < 0,05$).		

2.2 Методи дослідження хворих на ішемічну хворобу серця

Були вивчені медичні карти стаціонарних хворих. На кожного пацієнта заведена індивідуальна карта, куди вносилися дані з історії хвороби: паспортні, скарги, анамнез хвороби та життя, дані об'єктивного та додаткових методів обстеження, медикаментозного і хірургічного лікування та рекомендації при виписці зі стаціонару.

Віддалені результати після лікування вивчалися за таким принципом: пацієнти запрошувались у кардіохірургічне відділення через 3, 6 та 12 місяців після виписки із стаціонару, де їм проводилося об'єктивне клінічне обстеження,

ЕХО КГ + спекл-трекінг, аналіз крові на гомоцистеїн, вітамін D та, якщо можна, виконували МСКТ коронарних артерій.

Для оцінки якості життя обстежених осіб із різними рівнями гомоцистеїнемії та вітаміну D використовували опитувальник «SF-36», який характеризує суб'єктивну оцінку пацієнтами свого стану.

2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження

Пацієнтам усіх груп при госпіталізації до стаціонару проводили стандартні клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні дослідження, а також проводили збір скарг, анамнезу хвороби та життя, де виявляли всі супутні захворювання, що були наявні на період обстеження.

Об'єктивний огляд розпочинався одночасно зі збором скарг та анамнезу, що включало огляд, пальпацію, перкусію, аускульту.

Антропометричне дослідження. Усім пацієнтам виконували антропометричне дослідження, де визначали масу тіла (кг) та зріст (см). Ступінь ожиріння визначали шляхом обчислювання індексу маси тіла (індекс Кетле), який проводили за допомогою обчислення співвідношення ваги тіла у кілограмах до квадрату зросту у метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Якщо ІМТ був від $25 \text{ кг}/\text{м}^2$, це розцінювалось як надлишкова вага тіла, а при показнику від $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ та більше як наявність ожиріння.

Усім хворим виконували загальноклінічні лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, біохімічні дослідження крові: рівень білірубіну, АЛат, АсАт, загального білка, креатиніну, холестерину з використанням загальноприйнятих стандартних методик), які виконувалися лабораторіями КНП «ЗОКЛ» ЗОР.

За стандартною методикою робили електрокардіографію на апараті "Електрокардіограф Heart Screen 60G".

Виконували рентгенографію органів грудної клітини на апараті "Діагностичний апарат 8ЛЗ "Актюбрентген".

Для отримання стандартних трансторакальних ехокардіографічних позицій був використаний мультичастотний електронний секторний датчик. При доплерографії використовували імпульснохвильовий та кольоровий режими на діагностичному ультразвуковому апараті PHILIPS En Visor C.

Для визначення патології коронарних судин хворим виконувалась селективна коронарографія на агіографічному апараті Toshiba Medical Systems Corporation, INFX-8000V Infinix VF-i/SP. А також для діагностики коронарного атеросклерозу ми використовували 64-хрїзовумультиспїральну комп'ютерну томографїю серця на діагностичному томографї Aquilion «TSX-101A». Згїдно з Європейськими рекомендацїями ESC 2018, звуження коронарної артерїї > 50 % оцїнювалося, як гемодинамічно значущий стеноз (ГЗС).

Для визначення патологїї зі сторони периферичних артерїй нижнїх кїнцївок усїм хворим виконувалося дуплексне сканування артерїй нижнїх кїнцївок на апаратї En Visor C Philips Ultrasound (США) с визначенням товщини КІМ загальної стегнової артерїї.

Дослїдження стану сонних артерїй здїснювали за допомогою діагностичних томографїв «Asteion S4» Toshiba (Японїя) і «TSX-101 A» Toshiba (Японїя) та ультразвукових діагностичних доплерографїчних апаратїв: Philips En Visor HD и Toshiba Xario. Ехолокацїю екстракранїальних артерїй проводили лїнійним датчиком із частотою 10 МГц. Під час дослїдження брахіоцефальних артерїй оцїнювали товщину КІМ сонних артерїй.

2.2.2 Спецїальнї лабораторнї методи обстеження

2.2.2.1 Визначення рївня гомоцистеїну плазми кровї

Рївень гомоцистеїну в сироватцї кровї визначали їмуноферментним методом за допомогою автоматичного їмунохемїлюмінїсцентного аналізатора «Immulite 2000», (Siemens). Взяття кровї проводилося натщесерце. Пїсля венопункцїї витримували вакутайнер при кїмнатнїй температурї протягом 10 хв. Оскїльки синтез гомоцистеїну вїдбувається в еритроцитах, дуже важливо

відцентрифугувати кров при 2,7 т.об/хв. протягом 10 хв., далі сироватку відбирали в епендорф та негайно заморожували при температурі -20°C. Досвід показує, що сироватка крові повинна бути відокремлена від згустку крові протягом 30 хвилин після її забору. Потім її транспортували в спеціальному контейнері на льоді.

Референтні значення гомоцистеїну в сироватці крові. Згідно з рекомендаціями American Heart Association при розрахунках "норми" для гомоцистеїну в крові необхідно користуватися формулою $M \pm 2SD$, "нормальним" прийнято вважати рівень гомоцистеїну в сироватці крові від 5 до 15 мкмоль /л [Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M., 1999]. У той же час низка дослідників рекомендує знижувати рівень гомоцистеїну, якщо його концентрація перевищує 12 мкмоль/л [Jacobsen G.L., 1997]. У даній лабораторії нормальними для гомоцистеїну в сироватці крові є значення від 5,00 до 12,0 мкмоль/л.

2.2.2.2 Визначення рівня вітаміну D

Рівень вітаміну D (25 ОН D) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою автоматичного імунофлюорисцентного аналізатора «AIA 2000», (Tosoh Bioscience). Після венопункції сироватку транспортували в термоконтейнерах, при температурі +2-8°C.

Референтні значення вітаміну D у сироватці крові:

- ризик недостатнього споживання – 8,90 – 15,00 нг/мл;
- ризик дефіциту – менше 8,90 нг/мл;
- оптимальний рівень – 15,0 – 44,7 нг/мл;
- інтоксикація – більше 54,0 нг/мл.

2.2.2.3 Визначення рівня sST 2

Рівень sST2 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою автоматичного імунофлюорисцентного аналізатора «Lazurite», (Dynex Technologies). Взяття крові проводилося натщесерце. Після венопункції витримували вакутайнер при кімнатній температурі 10 хв., далі відцентрифугували при 2,7 т.об/хв. Протягом 10 хв. Потім сироватку відбирали в епандорф та негайно заморожували при температурі -20°C. Транспортували в спеціальному контейнері на льоду. Референтні значення sST 2 у сироватці крові – не більше 35,00 нг/мл.

2.2.2.4 Визначення рівня NT-proBNP

Рівень NT-proBNP (N-кінцевий поліпептид натрійуретичного гормону) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою автоматичного імунофлюорисцентного аналізатора «Lazurite», (Dynex Technologies). Взяття крові проводилося натщесерце. Після венопункції сироватку транспортували в термоконтейнерах при температурі +2-8°C.

Референтні значення NT-proBNP у сироватці крові:

- жінки до 60 років до 144,0 пг/мл; старші 60 років - до 225,0 пг/мл;
- чоловіки до 60 років до 100 пг/мл; старші 60 років - до 172,0 пг/мл.

2.2.3 Інструментальні методи обстеження

2.2.3.1 Селективна коронарографія

Селективну коронарографію виконали у 94 хворих за допомогою агіографічного апарата INFX-8000VINFINIXVF-i/SP.

Коронарографію проводили за стандартною методикою. Після укладки пацієнта на стіл місце пункції обробляли антисептиком і виконували місцеву анестезію місця пункції артерії та під кутом 45⁰ пунктували артерію. Далі вводили провідник 0,038 і 0,035 дюйма, голку витягували та встановлювали інтродюсер, після чого вводили розчин гепарину 5 тис Од болюсно. Потім

вводили катетер та катетеризували гирла коронарних артерій. Розмір катетера коливався в діапазоні від 4 до 8 F (1F = 0,33мм) залежно від доступу. Далі шприцем контрастували селективну ліву й праву коронарні артерії в різних позиціях для виявлення стенотичних уражень. Тип кровопостачання серця визначали за тим, яка артерія утворює задню нисхідну гілку. Гемодинамічно значущим стенозом вважали стеноз більше 50 % просвіту коронарної артерії.

2.2.3.2 Мультиспіральна комп'ютерна томографія коронарних артерій

МСКТ серця виконувалася на 64-хзрізовому спіральному комп'ютерному діагностичному томографі Aquilion «TSX-101A», дослідження проводилося в плановому порядку з ЧСС до 60 ударів на хвилину на фоні медикаментозної терапії. Застосовувався стандартний протокол з ЕКГ синхронізацією: напруга на рентгенівську трубку 120 kVp, сила струму 440 mAs, швидкість обертання трубки 0,35 сек. Товщина зрізів 0,625 мм з інтервалом 0,625 мм. Поле зору від 17 до 20 см. Дослідження виконували за допомогою внутрішньовенного контрастного підсилювання, а пацієнтам з алергічною реакцією на йодовмісні препарати використовували рентгенконтрастні речовини («Ультравіст 300» виробник Байєр Фарма АГ, Німеччина). Швидкість введення - 5 мл/сек. Робота з отриманими зображеннями проводилася на робочій станції Vitrea 2 (version 4.1.1.0, виробник Vitalimages). За допомогою цього методу виконувалася оцінка функції лівого шлуночка, оцінка стану стінки коронарної артерії, встановлювалася наявність стенозу, його ступеня, звитості артерії, анатомічного розташування, можливої інтраміокардіальної локалізації, а також ступінь кальцинозу коронарних артерій. Для визначення локалізації стенозу використовували схему класифікації сегментів коронарної артерії, рекомендовану інструкцією з інтерпретації МСКТ.

2.2.3.3 Спекл-трекінг ехокардіографія

Для оцінки скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка на основі векторного аналізу деформації міокарда хворим виконувалася спекл-трекінг

Ехо-КГ на ультразвуковому діагностичному приладі Acuson X 700 «Siemens» (Німеччина), а для аналізу деформацій стінок серця була застосована патентована система *singo VVI*.

Суть технології полягає в тому, що двомірне зображення розділяється на маленькі сегменти, які в свою чергу дозволяють відстежувати переміщення протягом серцевого циклу, обраних ділянок структур міокарда на рівні ендокарда, міокарда та епікарда. При аналізі зображення спекл-трекінг ЕхоКс використовували показники руху й деформації, що мають принципові відмінності. Зміщенням вважається рух об'єкта без зміни своєї форми, а якщо ж окремі частини об'єкта рухаються з різною швидкістю, и це спричиняє зміну його форми. Такий вид руху називають деформацією (стрейн) із середніми референтними значеннями серед здорових осіб у віці $32,4 \pm 11,9$ року із середньою ЧСС $66,4 \pm 4,2$ уд / хв: в базальних сегментах $21,03 \pm 3,67$ %, в середніх $19,93 \pm 2,7$ %, в апікальних $21,45 \pm 4,35$ %.

Стрейн-рейт – це швидкість зсуву й деформації, що являються похідними від цих показників. Оскільки зміна положення точок базального сегмента міжшлуночкової перетинки й задньої стінки ЛШ проводиться в проекції за довжиною осі, отриманий стрейн є поздовжнім, який широко використовується в практиці. Для оцінки скоротливості ЛШ враховують так званий телесистолічний стрейн, який визначають у момент закриття аортального клапана. Подібно до поздовжнього стрейна, для практичного застосування можна виділяти три різновиди циркулярного стрейна залежно від аналізованої території: сегментарний, середній (середні величини для сегментів, що утворюють зріз), глобальний (середні величини для 3 перетинів - базального, середнього й апікального).

Однією з важливих складових у компенсації функції ЛШ є ротація базальних відділів і верхівки лівого шлуночка. У нормі ротація здійснюється в різних напрямках. Основа шлуночка рухається за годинниковою стрілкою, а верхівка - в протилежний від напрямку бік (проти годинникової стрілки). Такий рух

прийнято називати скручуванням або твістом, і цей показник вимірюється в градусах.

2.2.3.4 Гістологічне дослідження

Гістологічне дослідження проводилося на базі кафедри патологічної анатомії й судової медицини ЗДМУ. Підготовку операційного матеріалу проводили таким методом: висічені фрагменти фіксували в нейтральному 10 % -му розчині формаліну (рН – 7,4) та доставляли в патологоанатомічне відділення. Потім проводили заливку в парафін та готували серійні гістологічні препарати товщиною 5-7 мкм. Пізніше фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном. Для оцінки патогістологічної картини використовували світлові мікроскопи «Ахіорлан 2» з відеокамерою DXС - 151А (Sony, Японія) з використанням імерсійної техніки.

2.3 Розподіл пацієнтів на групи

Залежно від отриманих аналізів крові на гомоцистеїн та вітамін D (25 ОН), пацієнти були поділені на такі групи:

1-а група – 25 хворих із достатнім рівнем гомоцистеїну плазми крові (до 10,0 мкмоль/л), та нормальним значенням вітаміну D (більше 30 нг/мл): середній вік – (58,16 ± 7,32) років. Чоловіків – 22 (88 %), жінок – 3 (12 %).

2-а група – 71 хворий з підвищеним рівнем гомоцистеїну (від 10,0 до 40,08 мкмоль/л) та достатньою концентрацією вітаміна D (більше 30 нг/мл): середній вік (59,73 ± 7,28) років. Чоловіків - 62 (87,32 %), жінок – 9 (12,67 %).

3-я група – 37 хворих із гіпергомоцистеїнемією (більше 10,00 мкмоль/л) та гіповітамінозом D (менше 30 нг/мл): середній вік - (59,16 ± 8,24) років. Чоловіків - 33 (89,1 %), жінок – 4 (10,8 %).

Згідно із Канадською класифікацією (CCSA) пацієнти з ІV ФК стенокардії переважали в 2-ій та 3-ій групах дослідження з високими рівнями гомоцистеїну та дефіцитом вітаміну D. У хворих з нормальними показниками ГЦ та вітаміну D, що входили до 1-ї групи, переважали пацієнти з ІІІ ФК стенокардії. В усіх досліджуваних групах переважала серцева недостатність ІІ-ї стадії (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Порівняльна характеристика пацієнтів досліджуваних груп (n=133)

Супутня патологія	1 група n = 25		2 група n = 71		3 група n = 37	
	абс	%	абс	%	абс	%
Стенокардія напруги III ФК	19	76,0	43	60,5	19	51,3
Стенокардія напруги IV ФК	3	12,0	22	30,9	16	43,2
Нестабільна стенокардія	3	12,0	6	8,45	2	5,4
СН I стадії	3	12,0	3	4,22	3	8,1
СН II стадії	22	88,0	68	95,7	34	91,9
Гіпертонічна хвороба	23	92,0	70	98,6	35	94,6
Післяінфарктний кардіосклероз	14	56,0	46	64,8	28	75,67

При порівнянні груп хворих між собою за віком, статтю та супутніми захворюваннями було виявлено, що найбільшу частину склали хронічні захворювання, такі як гіпертонічна хвороба, облітеруючий атеросклероз периферичних артерій, оскільки більшість хворих були похилого віку і для них характерна саме ця супутня патологія (табл. 2.4, табл. 2.5).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих за віком та статтю по групах залежно від рівня ГЦ та вітаміну D крові (n=133)

Група пацієнтів	Середній вік	Кількість чоловіків		Кількість жінок	
		абс.	%	абс.	%
1 група, n=25	58,16 ± 7,32	22	88,0	3	12,0
2 група, n= 71	59,73 ± 7,8	62	87,32	9	12,67
3 група, n=37	59,16 ± 8,24	33	89,1	4	10,8
Примітка. * – p > 0,05.					

За віком та статтю статистичної різниці в досліджуваних групах не виявлено.

Таблиця 2.5 – Розподіл хворих за супутніми патологіями (n=133)

Супутня патологія	1 група n=25		2 група n= 71		3 група n=37	
	абс	%	абс	%	абс	%
Гіпертонічна хвороба	23	92,0	70	98,6	35	94,6
ПІКС	14	56,0	46	64,8	28	75,67
ХОЗЛ	4	16,0	16	22,5	3	8,1
Цукровий діабет типу 2	7	28,0	13	18,3	7	18,9
ІМТ (%)	28,56± 2,95		29,30 ±3,69		29,89 ±4,54	
Надлишкова маса тіла	14	56,0	37	52,1	11	29,7
Ожиріння І ст.	9	36,0	20	28,2	13	35,1
Ожиріння II ст.	0	0	8	11,26	7	18,9
Гіперхолестеринемія	4	16,0	14	19,7	10	27,02
Атеросклероз сонних артерій	5	20,0	46	64,78	23	62,16
Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок	6	24,0	42	59,1	23	62,16

Різниця за віком, статтю статистично незначуща, а за супутніми патологіями переважали пацієнти з атеросклерозом сонних артерій та периферійних артерій н/к.

У 70 % обстежених хворих був підвищений рівень гомоцистеїну плазми крові більше 15 мкмоль\л, що говорить про ймовірний несприятливий перебіг атеросклерозу. Тому було вирішено провести аналіз маркерів атеросклерозу (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Аналіз показників концентрації ГЦ, вітаміну D, фібриногену, холестерину в досліджуваних групах (n=133)

Показники	1 група n = 25	2 група n = 71	3 група n = 37
Середні значення ГЦ	9,15±1,35 (6,3-10)	17,78±7,62* (11,23-47,39)	21,98±10,21* (10,9 -50)
Середні значення вітаміну D	54,4±8,38 (30-67,99)	56,28±7,42 (36,65-73,3)	19,92±6,90* (4-30)
Середні значення холестерину	4,6±1,23 (2,39-8,02)	4,65±1,59 (1,95-11,16)	4,49±1,35 (2,37-7,78)
Середні значення фібриногену	4,9±1,10* (2,6 -6,9)	5,51±1,18* (2,2-8,2)	5,07±1,05* (2,6-7,5)
Середні значення глікованого гемоглобіну	6,46±1,36 (5,01-12,4)	6,5±1,4 (5,2-11,8)	6,2±0,93 (5,24-8,82)
Середні значення кількості уражених КА	3,31±0,30	3,42±0,59	3,56±0,5
Примітка.* – p<0,05.			

Висновок: при проведенні аналізу, виявлена залежність рівня гомоцистеїну від рівня фібриногену у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп у порівнянні з 1-ю групою досліджуваних (1гр. – p = 0,004, 2 гр. – p = 0,006, 3 гр. – p = 0,01). Отже, чим вище рівень ГЦ плазми крові, тим вищий рівень фібриногену. Тому можна стверджувати, що високий рівень ГЦ впливає на супресію антикоагулянтної системи та ризик розвитку атеротромботичних інфарктів.

2.4 Методи хірургічного лікування хворих на ішемічну хворобу серця

Основними сучасними методами відновлення кровотоку є пряма реваскуляризація міокарда (ЧТКВ або АКШ), що залежить від анатомічних особливостей уражень вінцевих артерій та функціонального стану міокарда. При багатосудинних ураженнях, зокрема у пацієнтів із зниженою функцією ЛШ, є

підстави для виконання АКШ як найефективнішого засобу покращення прогнозу виживання хворих [98]. Однією з найбільш поширених й ефективних методів лікування ІХС являється пряма реваскуляризація міокарда, яка поліпшує клінічний перебіг і прогноз хвороби [55].

За даними Асоціації серцево-судинних хірургів в Україні виконують більше 20000 операцій на серці [69].

Після повного обстеження хворих та підтвердження діагнозу ІХС за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів (EACTS) усіх 133 (100 %) пацієнтів готували до хірургічного втручання («European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2018 р.»).

Перед проведенням операції відміняли аспірин та клопідогрель, а на цей час призначали низькомолекулярні гепарини для профілактики інтраопераційних та післяопераційних ускладнень.

Усі пацієнти в стаціонарі отримували стандартну терапію, яка включала бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, інгібітори АПФ, нітрати.

Ризик анестезії оцінювали за шкалою ASA.

Показаннями для проведення реваскуляризації міокарда служили загальноприйняті критерії, затверджені ESC, EACTS (2018р.), якими користуються в провідних кардіохірургічних центрах.

Показання до реваскуляризації міокарда:

- стеноз стовбура ЛКА > 50 % [126, 166];
- проксимальний стеноз нисхідної гілки передньої міжшлуночкової артерії > 50 % [115, 126, 166, 202];
- стеноз двох і трьох судин > 50% і порушення скоротливої функції ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 35 %) [104, 116, 118, 160, 208, 212, 227];
- велика зона ішемії ЛШ за даними функціонального обстеження (10 %) [32, 127, 141, 170, 207, 209];
- остаточний стеноз основного просвіту коронарної артерії > 50 %.

За результатами селективної КА та МСКТ КА у 132 пацієнтів було виявлено багатосудинне ураження коронарних артерій (табл. 2.8), як лівої, так і правої КА. В одного пацієнта було діагностовано ураження однієї артерії - правої коронарної артерії (ПКА) (70 %), (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 - Розподіл обстежених хворих залежно від числа стенозуючих коронарних артерій (за даними селективної коронарографії або МСКТ КА) (n=133)

Кількість стенозуючих КА	Абс. число	%
Односудинне ураження	1	0,75
Двосудинне ураження	11	8,27
Трисудинне ураження	55	41,35
Чотирисудинне ураження	66	49,62

Раніше, до госпіталізації до стаціонару у різні проміжки часу, 10 пацієнтам були імплантовані стенти (ПКА – 4, ОА - 1 , ПМША – 5).

У цілому загальна кількість уражених КА склала 502 (ступінь стенозування перевищував 50 % вихідного діаметра судин).

Найбільш часто зазначалося ураження проксимальних сегментів ПКА (n = 115) та ПМША (n =125), які представлені в табл. 2.8

Таблиця 2.8 - Результати селективної КАГ та МСКТ КА (n=133)

Коронарні артерії	Абс. число стенозів	Ступінь стенозу	Абс. число
1	2	3	4
Права коронарна артерія	115 (86,4 %)	99-100	49 (42,6 %)
		81-95	25 (21,7 %)
		71-80	15 (13,04 %)
		61-70	12 (10,4 %)

Продовження таблиці 2.8

1	2	3	4
Стовбур лівої коронарної артерії	48 (36,09 %)	99-100	7 (14,5 %)
		81-95	5 (10,4 %)
		71-80	4 (8,33 %)
		61-70	9 (18,75 %)
		50-60	23 (47,9 %)
Огинаюча артерія	95 (71,4 %)	99-100	18 (18,9 %)
		81-95	27 (28,4 %)
		71-80	13 (13,68 %)
		61-70	20 (21,05 %)
		50-60	17 (17,89 %)
Передня міжшлуночкова артерія	125 (93,9 %)	99/100	36 (28,8 %)
		81-95	42 (33,6 %)
		71-80	22 (17,6 %)
		61-70	21 (16,8 %)
		50-60	4 (3,2 %)
Діагональна артерія 1	50 (37,59 %)	91-100	6 (12 %)
		81-90	15 (30 %)
		71-80	12 (24 %)
		61-70	8 (16 %)
		50-60	9 (18 %)
Діагональна артерія 2	9 (6,76 %)	91-100	2 (22,2 %)
		81-90	2 (22,2 %)
		71-80	1 (11,1 %)
		61-70	3 (33,3 %)
		50-60	1 (11,1 %)

Продовження таблиці 2.8

1	2	3	4
Гілка тупого краю 1	52 (39,09%)	91-100	10 (19,2 %)
		81-90	10 (19,2 %)
		71-80	11 (21,15 %)
		61-70	12 (23,07 %)
		50-60	9 (17,3 %)
Гілка тупого краю 2	15 (11,27 %)	100	2 (13,3 %)
		81-95	6 (40 %)
		71-80	3 (20 %)
		61-70	3 (20 %)
		50-60	1 (6,66 %)
Задня міжшлуночкова артерія	10 (7,5 %)	99/100	2 (20 %)
		81-95	2 (20 %)
		71-80	4 (40 %)
		61-70	2 (20 %)

З огляду на дані КАГ та МСКТ КА та повного обстеження, були встановлені показання до реваскуляризації міокарда у 133 хворих, згідно з рекомендаціями 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 - Базові показання до реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Обсяг ураження коронарного русла (анатомічно-функціональний)	Клас	Ступінь
1	2	3
Стеноз стовбура ЛКА більше 50 %	I	A

Продовження таблиці 2.9

1		2	3
Виходячи з прогнозу	Проксимальний стеноз низхідної гілки ПМША більше 50 %	I	A
	Стеноз двох або трьох судин більше 50 % і порушення скоротливої функції ЛШ (ФВ ЛШ \leq 35 %)	I	A
	Велика зона ішемії ЛШ за даними функціонального обстеження (10 %) або зниження ФРК	I	B
	Остаточний стеноз основного просвіту КА більше 50 %	I	C
Виходячи з симптоматики	Гемодинамічно значущий стеноз КА або еквівалент клініки стенокардії, що виявляється при адекватному медикаментозному лікуванні.	I	A

При плануванні операції були дотримані принципи досягнення найбільш адекватної реваскуляризації міокарда та виконані шунтування у всіх коронарних артеріях зі стенозом більш ніж на 50 % і діаметром не менше 1,5 мм.

Але тільки 126 пацієнтам було виконано хірургічне втручання в умовах ШК. У 4 пацієнтів (3 %) було виставлено показання до ендovasкулярної реваскуляризації міокарда, всього було імплантовано 7 елютінг-стентів.

2.4.1 Методика проведення ендovasкулярної реваскуляризації міокарда

Ендovasкулярна реваскуляризація міокарда в нашій клініці виконувалася на агіографічному апараті INFX-8000 VSnfinix VF-i/SP.

Техніка виконання операції: під місцевою інфільтраційною анестезією виконувалась пункція а. Femoralis dextra (sinistra) або а. Radialis dextra (sinistra). У пунктовану артерію за методикою Сельдінгера встановлювався інтродюсер

(найчастіше діаметром 6F), через який вводився провідниковий катетер та за Judkins катетеризуалося устя ПКА чи ЛКА.

Через провідниковий катетер за зону стенозу заводився провідник 0,014", по якому імплантувався стент діаметром та довжиною, відповідною до конкретних розмірів ураженої коронарної артерії. При необхідності до імплантації стента виконувалася предилатація ураженого сегмента коронарної артерії балонним катетером. При недостатньому розкритті імплантованого стента можлива також стенопластика балон-катетером високого тиску. Гемостаз виконувався методом пальцевої компресії або за допомогою пристрою для закриття пункційних отворів.

На рис. 2.4 представлена коронарографія пацієнта з односудинним ураженням коронарної артерії (стеноз ПМША 90 %)

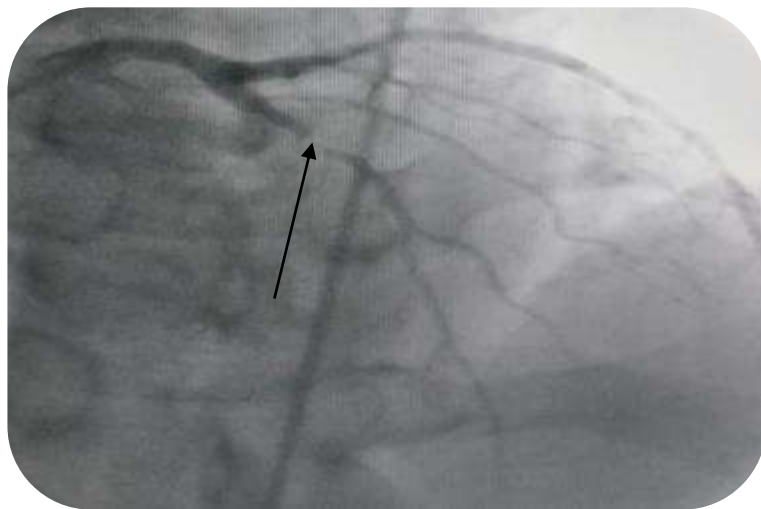


Рисунок 2.4 – Селективна коронарографія: критичний стеноз ПМША.

На рис. 2.5. представлена коронарографія пацієнта з критичним стенозом ПМША – 90 % (рис. 2.4.) після відновлення кровообігу в ПМША.

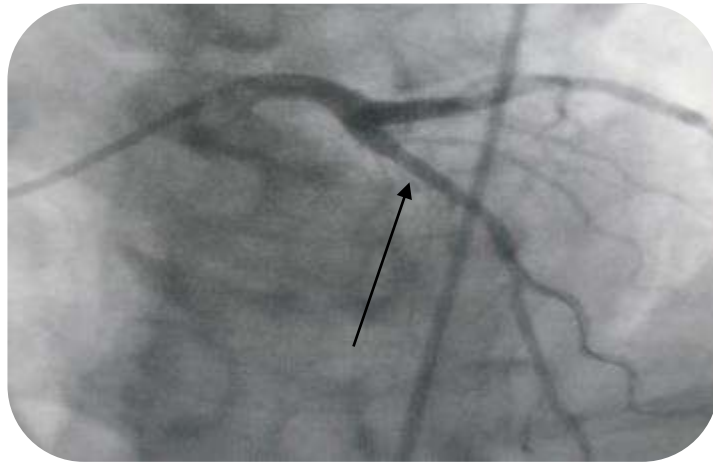


Рис. 2.5 – Селективна коронарографія: стентування ПМША.

2.4.2 Методика проведення прямої реваскуляризації міокарда

У 95 % випадків (126 хворих) було виконано пряму реваскуляризацію міокарда.

У 125 хворих як шунт використовували вену, взяту у пацієнта з системи поверхневих вен стегна та гомілки (рис. 2.6 А, Б).



А

Б

Рисунок 2.6 –Забір великої підшкірної вени: А – забір ВПВ; Б- підготовка ВПВ.

В одному випадку була використана тільки ЛВГА й анастомозована з ПМША у зв'язку з рестенозом стента ПМША. У 18 (14,28 %) пацієнтів використовували ЛВГА (рис. 2.7).

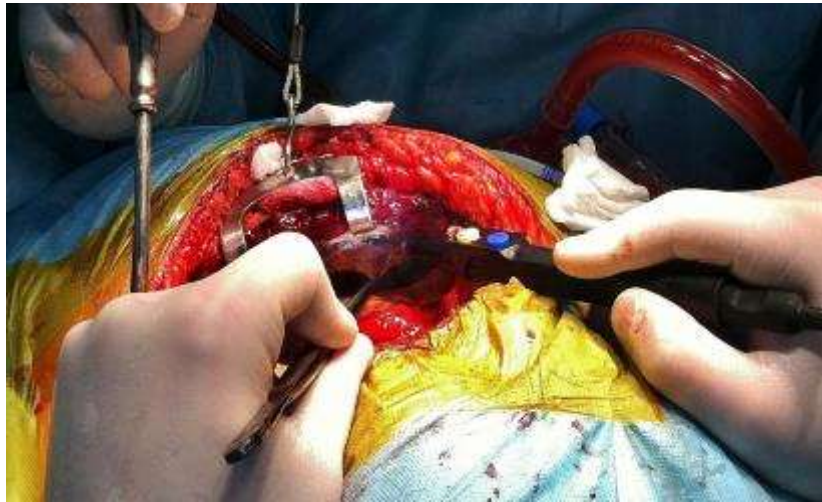


Рисунок 2.7 – Виділення лівої внутрішньої грудної артерії.

Реваскуляризація міокарда проводилася в усіх випадках за допомогою апарата штучного кровообігу, під ендотрахеальним наркозом. Штучний кровообіг виконували за допомогою апарата Maquet Jostra з використанням одноразових мембранних оксигенаторів "Sorin Inspire 8" (рис. 2.8).



Рисунок 2.8 – Апарат штучного кровообігу.

Виконували серединну повздожню стернотомію (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Повздовжня стернотомія.

Потім вводили гепарин із розрахунку 3 мг/кг. Штучний кровообіг проводили за схемою "висхідна аорта - праве передсердя" за стандартною методикою в режимі пасивного охолодження (рис. 2.10).

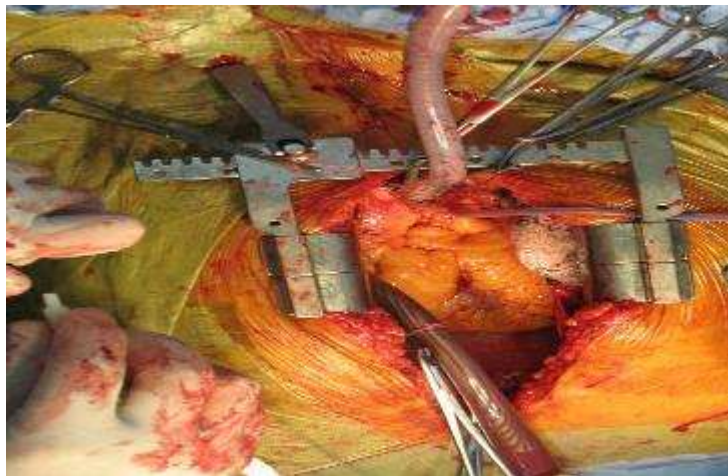


Рисунок 2.10 – Підключення АШК (за схемою "висхідна аорта - праве передсердя").

Об'ємна швидкість перфузії під час ШК становила 2,5 л/хв/м². Систолічний АТ підтримували на рівні не нижче 70 мм.рт.ст. Для захисту міокарда при операціях в умовах ШК використовувалася антеградна кардіopleгія розчином «Кустодіол», а також гіпотермія 32-34⁰ (в середньому 32,3±05 С). Після зупинки серця виконували формування дистальних анастомозів за допомогою ВПШ (рис. 2.11) або ЛВГА (рис. 2.12) безперервним обвивним швом ниткою «Prolene» 7/0.



Рисунок 2.11 – Формування дистального анастомозу аутовени з ПКА.

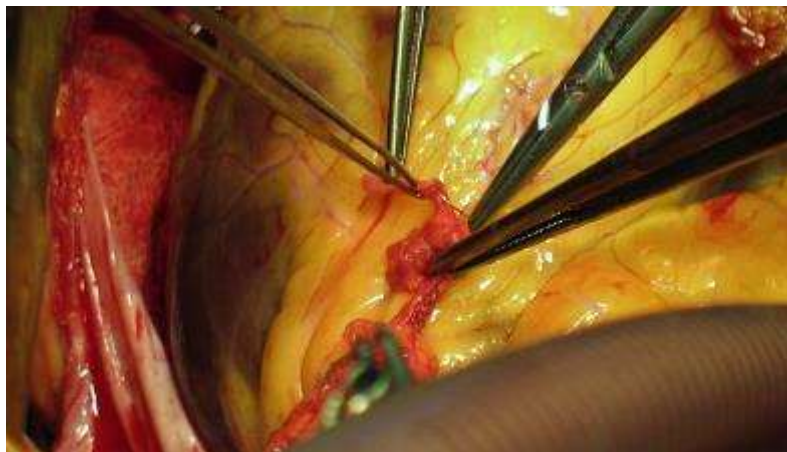


Рисунок 2.12 – Формування дистального анастомозу – ЛВГА з ПМША.

Після формування всіх дистальних анастомозів знімався затискач з аорти, розпочиналося зігрівання хворого до 37° С у стравоході. І починалося формування проксимальних анастомозів (рис. 2.13)

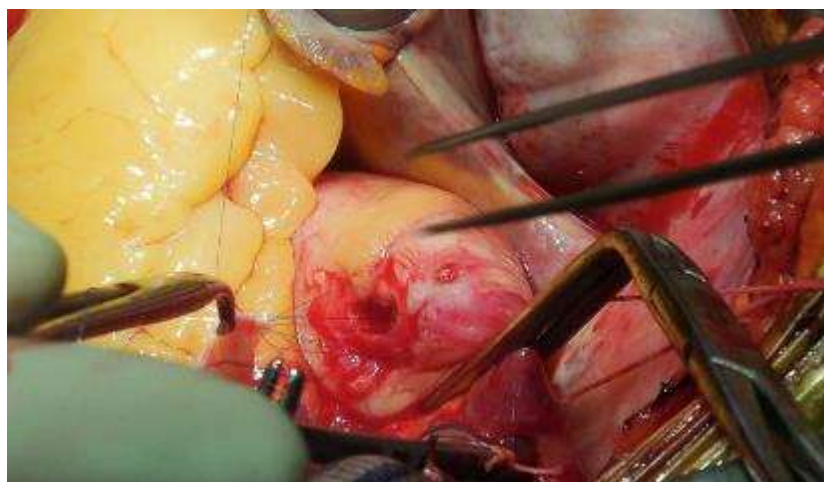


Рисунок 2.13 – Формування проксимального анастомозу – проксимальний кінець шунта від ПМША анастомозований з аортою.

Після припинення ШК ефект гепарину нейтралізували розчином протаміну сульфату. Потім виконували гемостаз, дренажування порожнини перикарду, при необхідності плевральних порожнин. Дротяними швами виконували остеосинтез грудини з наступною пошаровою герметизацією рани.

Усього було виконано 360 дистальних анастомозів, в середньому - $2,5 \pm 1,0$ (1-4) анастомоза на одного пацієнта (табл. 2.10)

Таблиця 2.10 - Аналіз сформованих дистальних анастомозів

Назва КА	Кількість дистальних анастомозів	МКА з ...
Права коронарна артерія	102	0
Передня міжшлуночкова артерія	105	17
Огинаюча артерія	18	0
Гілка тупого краю 1	66	0
Гілка тупого краю 2	16	0
Діагональна артерія 1	10	0
Діагональна артерія 2	25	1

У 9 випадках виконати дистальний анастомоз виявилось неможливим через дифузне ураження всієї артерій та їх дрібного калібру.

2.5 Аналіз віддалених результатів лікування

Повторне обстеження пацієнтів після виписки зі стаціонару здійснювали через 3, 6 та 12 місяців. Під час повторного обстеження пацієнтам проводили огляд, збір скарг, виконували лабораторні методи дослідження, спекл-трекінг ехокардіографію, при необхідності виконували МСКТ КА або селективну КАГ для визначення прохідності аутовенозних шунтів. Після виписки зі стаціонару в подальшому пацієнтам була призначена медикаментозна, в тому числі й

метаболична терапії. Нами реєструвались серцево-судинні події, які виникли в пацієнтів після АКШ у різні проміжки часу.

Важливим чинником визначення тяжкості стану та подальшого лікування пацієнтів із ІХС та серцевою недостатністю є оцінка якості життя. Одним із найважливіших завдань та критеріїв оцінки ефективного лікування є прагнення покращити ЯЖ.

Оцінку показників ЯЖ проводили під час госпіталізації та через 6, 12 місяців після реваскуляризації міокарда методом анкетування «SF-36» Health Status Survey (Ware J. E. et al., 1993), (дивись додаток А).

Анкета складалася з 36 пунктів, які згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психологічне здоров'я, які формують два основні показники: фізичний та психічний компоненти здоров'я. Показники кожної шкали варіюють від 0 до 100 балів, де 100 балів – це повне здоров'я, табл. 2.11.

Таблиця 2.11 – Групування шкал оцінки якості життя за опитувальником «SF-36»

Питання	Шкала	Загальний показник
1	2	3
3а	Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF)	Фізичний компонент здоров'я
3б		
3в		
3г		
3д		
3е		
3ж		
3з		
3і		
3к		

Продовження таблиці 2.11

1	2	3
4а	Рольове функціонування,	
4б	обумовлене 4б фізичною сферою	
4в	(Role- Physical Functioning – RF)	
4г		
7	Інтенсивність болю (Bodily Pain –	
8	BP)	
1		
11а		
11б	Загальний стан здоров'я (General	
11в	Health – GH)	
11г		
9а		
9д	Життєва активність (Vitality – VT)	
9ж		
9і		
6	Соціальне функціонування (Social	
10	Functioning – SF)	
5а	Рольове функціонування,	Психічний компонент здоров'я
5б	обумовлене емоційною	
5в	сферою (Role-Emotional – RE)	
9б		
9в	Психологічне здоров'я (Mental	
9г	Health – MH)	
9е		
9з		

За даними рівня якості життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді при анкетуванні за опитувальником «SF-36» нами проводилася порівняльна оцінка якості життя пацієнтів з ГГЦ і дефіцитом вітаміну D до та після аортокоронарного шунтування з призначенням метаболічної медикаментозної терапії та пацієнтів, які самостійно відмінили прийом деяких препаратів після АКШ.

2.6 Методи статистичного аналізу

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Softwareinc. (ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (ліцензія 00331-10000-00001-AA404) із використанням параметричних та непараметричних критеріїв.

Від виду розподілення та типу досліджуваної ознаки залежав вибір класу статистичних методів (параметричних та непараметричних). За критеріями Шапіро-Уїлка (W) проводився аналіз відповідності виду розподілення ознаки закону нормального розподілення.

Для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин використовувалися непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна-Уїтні (U) для непов'язаних груп та критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп.

Для аналізу зв'язку використовували коефіцієнт гамма (γ), а для бінарних змінних використовували аналіз асоціації на основі таблиць спряженості Пірсона та коефіцієнту контингенції (K) (якщо коефіцієнт більше 0,3 зв'язок являється підтвердженим).

Дані в тексті й таблицях представлені у вигляді $M \pm m$ (середнього арифметичного \pm стандартне відхилення) у випадку нормального розподілу досліджуваної ознаки. Статистично значимими в нашому дослідженні вважались результати, якщо рівень $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ВПЛИВУ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

3.1 Оцінка ступеня кальцинозу коронарних артерій методом МСКТ КА серця у хворих із гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D

Першим завданням дослідження була оцінка ступеня кальцинозу коронарних артерій методом мультиспіральної комп'ютерної томографії у пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D та встановлення кореляційного зв'язку між кальцієвим індексом (КІ) та маркерами атеросклеротичного процесу.

Аортокоронарне шунтування нині є «золотим стандартом» у лікуванні ІХС. Селективна коронароангіографія протягом десятиліть залишається традиційним методом для отримання зображення коронарних артерій. Проте на сьогодні методика КТ-ангіографії коронарних судин відкрила широкі перспективи для кількісного визначення коронарного кальцинозу, вивчення неінвазійної оцінки анатомії та ступеня звужування коронарних артерій.

Були вивчені дані 39 пацієнтів, яким було виконано МСКТ коронарних артерій із підрахунком індексу коронарного кальцинозу та визначенням рівня гомоцистеїну й вітаміну D. Чоловіків було 33 (84,6 %), жінок - 6 (15,4 %). Вік пацієнтів – (61,9 ±1,33) року.

Більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла: ІМТ склав 28,37 ±3,82. Інфаркт міокарда був у 25 хворих (64,1 %).

Хворі були поділені на дві групи залежно від рівня кальцієвого індексу. До першої групи увійшли 15 (38,46 %) хворих з помірно високим ризиком серцево-судинних подій (КІ до 400), середній вік 57,4± 3,83 року. До другої групи входили 24 (61,53 %) пацієнти, з високим ризиком серцево-судинних подій (КІ більше 400), середній вік 64,5± 2,52 років.

За результатами МСКТ КА у 37 пацієнтів було діагностовано багатосудинне ураження коронарних артерій (табл. 3.1). Загальна кількість уражених КА склала 139.

Найбільш часто зазначалося ураження проксимальних сегментів ПМША (n = 31) та ОА (n = 26).

Таблиця 3.1 – Результати МСКТ КА (n=39)

Коронарні артерії		абс. кількість стенозів	ККІ	Об'єм Са	
ПКА	Proximal RCA	24	262,84	213,87	
	Mid RCA	20			
	Distal RCA	8			
ЛКА	Leftmain	11	89,58	70,71	
	LAD	Proximal	31	375,30	306,07
		Mid	13		
		Distal	1		
	Diagonal 1	15			
	Diagonal 2	5			
	LCx	26	209,23	179,87	
	ВТК 1	10			
ВТК 2	3				

З огляду на дані МСКТ КА, були виставлені показання до прямої реваскуляризації міокарда у 37 хворих.

Усього було виконано 127 дистальних анастомозів, в середньому - $2,5 \pm 1,0$ (1-4) анастомоза на одного пацієнта. В дев'яти випадках виконати дистальний анастомоз виявилось неможливим, через дифузне ураження всіх артерій та дрібного калібру останніх. Таким чином, специфічність методу за даними нашого дослідження склала 93,5 %.

Було виявлено збільшення КІ у хворих на ІХС із більш високими рівнями гомоцистеїну плазми крові в порівнянні з особами з легким ступенем гіпергомоцистеїнемії. Виявлено кореляцію підвищення відкладення кальцію в стінках коронарних артерій з віком ($r = 0,35$), рівнем гомоцистеїну ($r = 0,51$) та

кількістю уражених коронарних артерій ($r = 0,50$). Достовірного зв'язку КІ з рівнем вітаміну D не було виявлено ($r = 0,04$) (рис. 3.1).

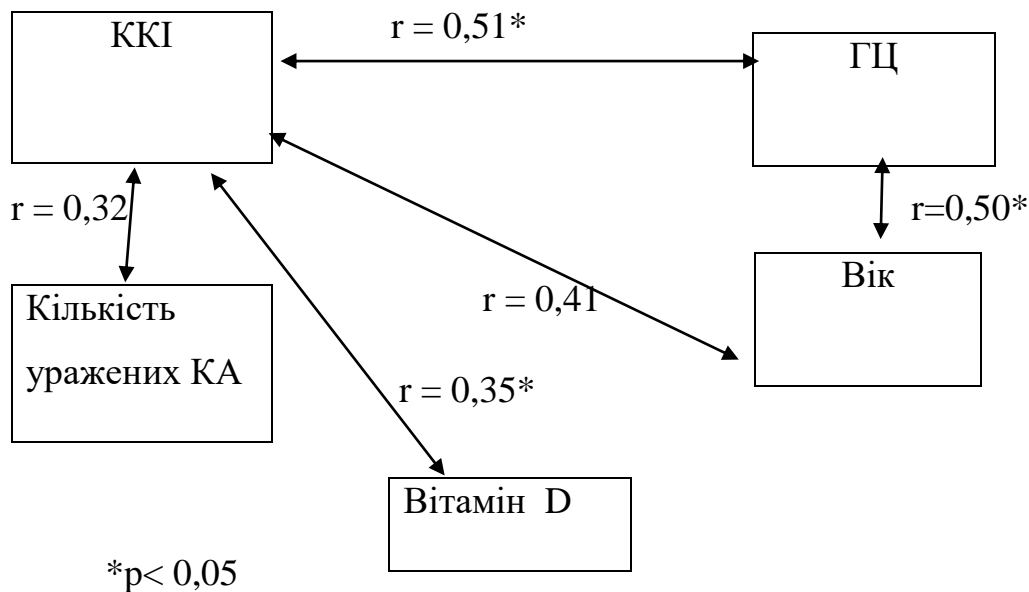


Рисунок 3.1 – Схема кореляційних зв'язків ККІ з ФР.

Пацієнтів із високим рівнем КІ, понад 400, які були віднесені до 2-ї групи дослідження, з середніми значеннями гомоцистеїну $20,69 \pm 2,10$ мкмоль/л, мали найбільш достовірно високі рівні гомоцистеїну плазми крові ($p < 0,022$ за критеріями Мана-Уїтні) у порівнянні з пацієнтами, які входили до 1-ї групи (середній рівень гомоцистеїну склав $13,51 \pm 0,97$ ммоль/л), та більшу площу ураження коронарних артерій. Ці дані слід враховувати в ранній діагностиці ІХС.

Виявлено, що чим вищий рівень ГЦ, тим вищий рівень КІ та кількість уражених КА. Ці дані свідчать про зв'язок ГЦ і коронарного кальцію в пацієнтів із ІХС. У пацієнтів із нормальними значеннями рівня гомоцистеїну був менш виражений кальциноз КА та кількість уражених КА.

Також виявлена кореляція між HbA1c та рівнем ГЦ ($r = 0,38$) і рівнем вітаміну D ($r = 0,32$), що може вказувати на безпосередню причетність порушень вуглеводного обміну в пацієнтів з порушенням метаболізму ГЦ і вітаміну D у пацієнтів з більш вираженим атеросклерозом.

Отже, предикторами ККА є гіпергомоцистеїнемія та вік пацієнта.

Частота виявлення й вираженість коронарного кальцинозу, за даними МСКТ, що відображає атеросклеротичне ураження коронарних артерій при ГГЦ, зі збільшенням віку значно вища, ніж в осіб із нормальними показниками гомоцистеїну плазми крові.

З метою раннього виявлення початкових ознак коронарного атеросклерозу у чоловіків та жінок після 40 років без встановленого діагнозу захворювань серцево-судинної системи необхідно виконувати діагностику рівня гомоцистеїну плазми крові, що може використовуватися як ранній скринінг-тест у пацієнтів при відсутності встановленого діагнозу ІХС, а також з атиповими болями в грудній клітці, для вирішення питання про подальше обстеження пацієнтів. Потім необхідно робити скринінг коронарного кальцинозу в амбулаторних умовах, щоб підтвердити значення виявлення ККА для оцінки збільшення ризику розвитку ІХС у хворих.

Для виявлення пацієнтів із ІХС стандартними обстеженнями являються: Ехо-КС+ДГ, холтеровське моні торування ЕКГ, а також дослідження метаболічного обміну хворого (визначення гомоцистеїну та вітаміну D). При позитивних пробах таким пацієнтам рекомендовано проведення скринінгової МСКТ КА.

3.2 Вивчення впливу метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на розвиток деструктивних процесів судинної стінки

Сучасному клініцисту варто розглядати чинники ризику не як діагностичну ознаку, а як прогностичний, сприяючий чинник, який тією чи іншою мірою може призвести до деструктивних змін судинної стінки.

Другим завданням дослідження було вивчення патоморфологічних змін судинної стінки залежно від ступеня гіпергомоцистеїнемії та дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ІХС.

Досліджено 54 фрагменти великої підшкірної вени (ВПВ) та 54 фрагменти стінки аорти. Зразки були отримані в ході проведення операції аортокоронарного шунтування.

Підготовку операційного матеріалу проводили таким методом: висічені фрагменти ВПВ та аорти фіксували в нейтральному 10%-му розчині формаліну (рН – 7,4) та доставляли в патологоанатомічне відділення. Потім проводили апаратну проводку в гістопроекторі, після чого заливку в парафін, та готували серійні гістологічні препарати товщиною 5-7 мкм. Після цього фарбували гематоксиліном та еозинном і використовували світлові мікроскопи «Ахіорпан 2» з відеокамерою DXС - 151А (Sony, Японія) з використанням імерсійної техніки.

Залежно від показників рівнів гомоцистеїну та вітаміну D (25 ОН) плазми крові були виділені 3 групи (табл. 3.2)

Таблиця 3.2 – Загальне групування та аналіз показників концентрації гомоцистеїну, вітаміну D у досліджуваних групах (n = 54)

Показники	1група n=14	2група n=27	3група n=13
1	2	3	4
Гомоцистеїн, мкмоль/л	≤ 10	≥ 10,38	≥ 10,38
Вітамін D (25 ОН), нг/мл	≥ 30	≥ 30	≤ 30

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Середні значення вітаміну D (25 ОН), нг/мл	53,3 ± 6,62 [∞]	46,6 ± 6,03 *	20,17 ± 6,34 [#]
Середні значення гомоцистеїну, ммоль/мл	9,05 ± 1,0 [∞]	15,72 ± 6,03 *	19,87 ± 6,3 [#]
Примітка 1. [∞] – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів (p<0,05), (за критеріями Мана-Уїтні).			
Примітка 2. * – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів (p<0,05).			
Примітка 3. [#] – вірогідність різниці показників між 2 та 3 групою пацієнтів (p<0,05).			

За даними таблиці 3.2 у пацієнтів із нормальним рівнем гомоцистеїну плазми крові рівень вітаміну D достовірно вищий порівняно з групою з гіпергомоцистеїнемією (p <0,05). Також відмічено, що пацієнти 3-ї групи з гіповітамінозом D (середні значення 20,17 ± 6,34 нг/мл) мали достовірно вищі рівні гомоцистеїну (19,87 ± 6,3 мкмоль/л) порівняно з 2-ю групою дослідження (15,72 ± 6,03 мкмоль/л) (p <0,05), в якій середні значення вітаміну D становили 46,6 ± 6,03 нг/мл. Таким чином, чим вищий рівень гомоцистеїну, тим достовірно нижчі показники вітаміну D і навпаки.

У кожному спостереженні досліджували внутрішній шар (інтиму), де приділяли увагу ендотелію, субендотеліальному шару та середньому шару (медії).

У результаті проведеного аналізу морфологічних змін при гістологічному дослідженні фрагментів ВПВ (n = 54) у 18 (33,33 %) пацієнтів гістологічна картина була в межах норми зі збереженням будови венозної стінки, у 7 (12,96 %) виявлено збільшення просвіту судини та нерівномірну гіпертрофію середнього шару стінки вени, часткову втрату еластичних волокон, незначні дистрофічні зміни інтими (табл. 3.3). У 25 (46,29 %) – незначна гіпертрофія стінки з розростанням фіброзної тканини, мукоїдне набухання та дистрофічні зміни інтими. Також відзначалися запальна інфільтрація малими лімфоцитами та

сегментоядерними нейтрофілами. У 3 (5,55 %) виявлена значна гіпертрофія всіх шарів венозної стінки (переважно за рахунок середньої оболонки) із заміщенням сполучною тканиною, що призводило до зменшення просвіту вени.

Таблиця 3.3 – Морфологічні зміни судинної стінки (фрагмент ВПВ) у пацієнтів досліджуваних груп (n = 54)

Морфологічні особливості венозної стінки	1-а група, n = 14 (%)	2-а група, n = 27 (%)	3-я група, n = 13 (%)	ГЦ/ Віт D		
				1 група	2 група	3 група
1	2	3	4	5	6	7
1. Нормальна будова венозної стінки	11/78,5	6 / 22,2	1 / 7,69	K=0,62*	K=0,62* / 0,33*	K=0,67*
2. Збільшення просвіту судини, нерівномірне потовщення інтими, часткове збереження ендотелію та незначні дистрофічні зміни інтими	3 / 21,4	3 / 11,1	2/15,38	K=0,32*	K=0,66* / 0,23	K=0,65*
3. Десквамація та дистрофічні зміни ендотелію, незначна гіпертрофія м'язового шару стінки з розростанням фіброзної тканини, з мукоїдним	0 / 0	17/62,96	8/61,53	0	K=0,41* /0,57 *	K=0,43*

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7
набуханням інтими						
4. Гіпертрофія всіх шарів венозної стінки з заміщенням сполучною тканиною, що призводить до потовщення стінки вени	0 / 0	1 / 3,7	2/15,38	0	K=0,69* / 0,13	K=0,65*
*: статистично значущий зв'язок ($p < 0,05$).						

Як показано в таблиці 3.9, пацієнти 1-ї групи дослідження з нормальними показниками рівня ГЦ ($9,05 \pm 1,0$ мкмоль/л) та вітаміну D ($53,3 \pm 6,62$ нг/мл) мали у 78,5 % гістологічну картину у межах норми зі збереженням будови венозної стінки. В препаратах стінка венозної судини м'язового типу, зі збереженою інтимою, еластичними волокнами та відсутністю мукоїдного набухання. М'язові елементи збережені у всіх шарах, м'язова стінка без гіпертрофії та без запальної інфільтрації. Зовнішня оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з одиничними дрібними судинами без запальної інфільтрації (рис. 3.2, А).

У 3 (21,4 %) пацієнтів 1-ї групи відзначено такі зміни: інтима збережена з незначними дистрофічними змінами, зі збереженими м'язовими елементами у всіх шарах, але м'язова стінка мала ознаки незначної гіпертрофії та була без запальної реакції. Зовнішня оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з поодинокими дрібними судинами та запальною інфільтрацією, що представлена 1–2 малими лімфоцитами на 10 полів зору при збільшенні 400.

Пацієнти 2-ї групи дослідження з гіпергомоцистеїнемією (середні значення $15,72 \pm 6,03$ мкмоль/л) та без дефіциту вітаміну D ($46,6 \pm 6,03$ нг/мл) мали такі

зміни венозної стінки: у 6 (22,2 %) пацієнтів венозна стінка ВПВ була зі збереженням будови; у 17 (62,96 %) пацієнтів інтима частково збережена з вираженими дистрофічними змінами, м'язові елементи збережені у всіх шарах; у 5 (18,5 %) хворих м'язова стінка гіпертрофована за рахунок м'язових волокон та незначне потовщення стінки з ділянками склерозу; у 7 (25,9 %) пацієнтів – мукоїдне набухання. Еластичні волокна збережені переважно в середньому шарі та субінтимально. Зовнішня оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з поодинокими дрібними судинами з ознаками запальної інфільтрації – малі лімфоцити та сегментоядерні нейтрофіли (2–3 на 10 полів зору) (рисунок 3.2, Б).

Щодо пацієнтів 3-ї групи дослідження з достовірно більшими показниками рівня гомоцистеїну ($19,87 \pm 6,3$ мкмоль/л) порівняно з 1-ю та 2-ю групами, а також з дефіцитом вітаміну D (середні значення були $20,17 \pm 6,34$ нг/мл): в цій групі лише в 1 (7,69 %) випадку будова венозної стінки залишалася без змін. Більшу частину становили пацієнти (61,53 %) з такими змінами венозної стінки: часткове збереження інтими, але з вираженими дистрофічними змінами. Також мали місце гіпертрофія та потовщення м'язової стінки з ділянками склерозу. У 5 (38,46 %) пацієнтів спостерігалось мукоїдне набухання. Еластичні волокна були збережені переважно в середньому шарі. Зовнішня оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з поодинокими дрібними судинами та запальною інфільтрацією (малі лімфоцити та сегментоядерні нейтрофіли – 3–4 на 10 полів зору) (рисунок 3.2, В).

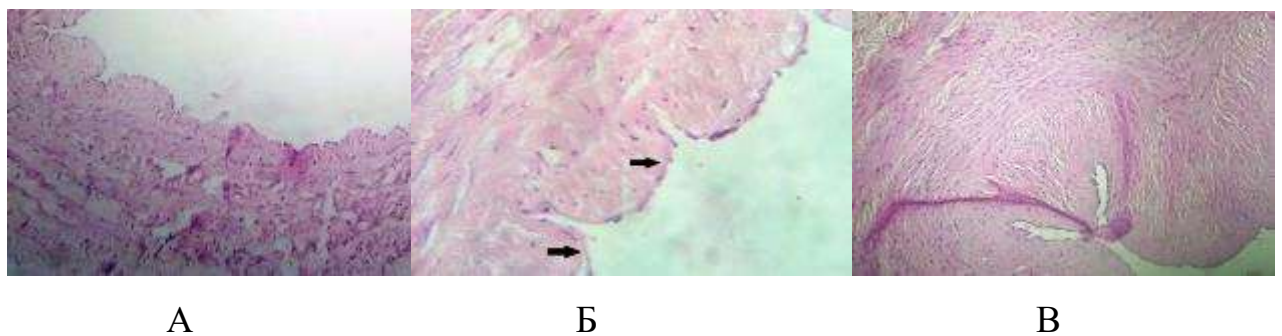


Рисунок 3.2 – Гістологічна картина ВПВ: А – приклад пацієнта 1-ї групи дослідження. Стінка типової будови, інтима збережена; Б – приклад пацієнта 2-ї

групи дослідження. Інтима частково збережена з вираженими дистрофічними змінами; В – приклад пацієнта 3-ї групи дослідження. Гіпертрофія та потовщення м'язової стінки з ділянками склерозу.

При проведенні аналізу асоціації на основі побудови таблиць спряженості (табл. 3.9) у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп дослідження, був підтверджений зв'язок між рівнем ГЦ та якісними змінами венозної стінки: дистрофія інтими з нерівномірним потовщенням м'язового шару, зв'язок склав $P = 0,66$ та $P = 0,65$; десквамація та дистрофія ендотелію з незначною гіпертрофією м'язового шару і мукоїдним набуханням інтими ($P = 0,41$, $P = 0,43$) та гіпертрофією всіх шарів венозної стінки ($P = 0,69$, $P = 0,65$).

Щодо рівня вітаміну D, то, за даними табл. 3.9, при проведенні аналізу асоціації на основі побудови таблиць спряженості відмічаємо зв'язок рівня вітаміну D з нормальною будовою венозної стінки у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп дослідження, що склав $P = 0,62$, $P = 0,33$, $P = 0,67$. Також у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп дослідження виявлений зв'язок рівня вітаміну D з такими змінами венозної стінки, як дистрофія інтими ($P = 0,32$, $P = 0,65$); десквамація і дистрофія інтими з мукоїдним набуханням інтими ($P = 0,57$, $P = 0,43$) та з гіпертрофією всіх шарів судинної стінки у пацієнтів 3-ї групи дослідження ($P = 0,65$) з достовірно вищими показниками рівня гомоцистеїну в порівнянні з 2-ю групою дослідження ($p < 0,05$).

На основі отриманих даних пацієнти як з 2-ї, так із 3-ї групи дослідження з гіпергомоцистеїнемією, незалежно від рівня вітаміну D, мали більш виражені зміни венозної стінки в порівнянні з 1 групою дослідження. Також відзначили, що у пацієнтів 3-ї групи дослідження була більш виражена запальна інфільтрація стінки вени.

У результаті проведеного аналізу морфологічних змін фрагментів аорти ($n = 54$) при гістологічному дослідженні були виявлені такі зміни: у пацієнтів 1-ї групи дослідження у 10 (71,4 %) хворих збережена нормальна будова стінки аорти (рисунок 3.3, А); у 4 (14,8 %) пацієнтів було незначне потовщення середньої оболонки, де дифузно визначалися до 1–2 малих лімфоцити на 10

полів зору, інтима не диференціювалася, у субендотеліальному шарі визначалися поодинокі еластичні волокна зі збереженими еластичними вікончастими мембранами, але кількість еластичних волокон була зменшена. Внутрішня еластична мембрана – без розривів.

У пацієнтів із 2-ї групи дослідження з гіпергомоцистеїнемією, але без дефіциту вітаміну D відзначено: у 5 (18,5 %) осіб патологічних змін аорти не виявлено; у 8 (29,69 %) пацієнтів – незначна гіпертрофія середнього шару із дистрофічними змінами інтими та без розривів внутрішньої еластичної мембрани. У середньому шарі дифузно визначалися до 2–3 малих лімфоцитів на 10 полів зору (зі збільшенням 400). У 14 (51,85 %) пацієнтів – потовщення середнього шару з незначним склерозом останнього; у середньому шарі визначаються до 4 малих лімфоцитів на 10 полів зору, у субендотеліальному шарі еластичних волокон значно менше. Частково зруйновано еластичні вікончасті мембрани з дрібними ділянками розривів внутрішньої еластичної мембрани (рисунок 3.3, Б).

У пацієнтів 3-ї групи дослідження з достовірно вираженою гіпергомоцистеїнемією та гіповітамінозом D лише в 1 (7,69 %) пацієнта будова судинної стінки без патологічних змін. У 7 (53,84 %) пацієнтів виявлено склероз середнього шару, де визначаються дифузно до 7 малих лімфоцитів на 10 полів зору та 7 сегментоядерних нейтрофілів на весь препарат із частково зруйнованими еластичними вікончастими мембранами. У 3 (23,07 %) пацієнтів – потовщення середньої оболонки з дифузно розташованими до 3–4 малих лімфоцитів та 2 нейтрофілами на 10 полів зору із зменшеною кількістю еластичних волокон і з ділянками розривів внутрішньої еластичної мембрани. У 2 (15,38 %) пацієнтів – виражений склероз середнього шару з частково збереженими еластичними волокнами, у середньому шарі – дрібні ділянки крововиливу з 11 лімфоцитами та 4 нейтрофілами, також дифузно наявні до 8 нейтрофілів на 10 полів зору (при збільшенні 400) (рисунок 3.3, В).

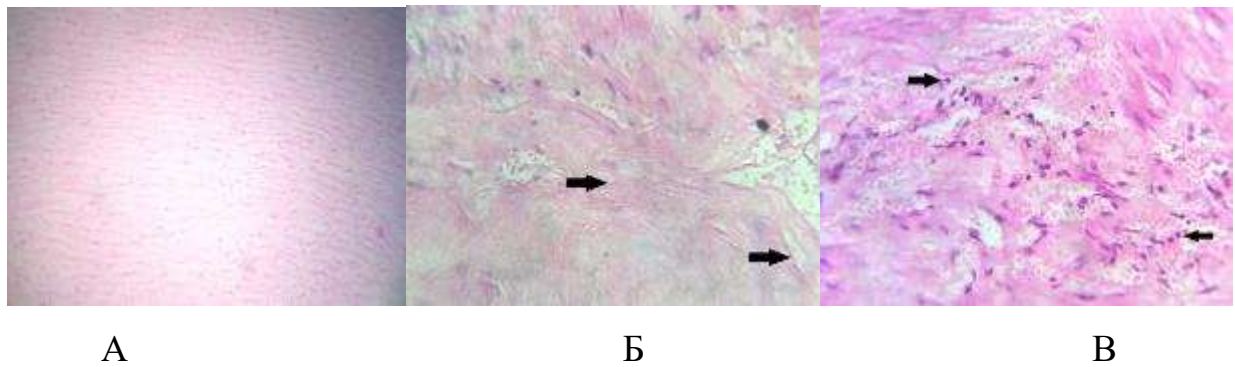


Рисунок 3.3 – Гістологічна картина фрагмента аорти: А – приклад пацієнта 1-ї групи дослідження. Збережені еластичні волокна; Б – приклад пацієнта 2-ї групи дослідження. Частково збережені еластичні волокна в середньому шарі; В – приклад пацієнта 3-ї групи дослідження. Зменшена кількість еластичних волокон, запальна інфільтрація представлена малими лімфоцитами й поодинокими сегментоядерними нейтрофілами навколо дрібних судин середнього шару (фарбування ГЕ $\times 400$).

Щодо фрагментів стінки аорти хворих із груп дослідження, було виявлено, що у пацієнтів із нормальними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D у 71,4 % була нормальна будова судинної стінки й тільки у 14,8 % пацієнтів мало місце незначне потовщення середньої оболонки.

У більшості пацієнтів 2-ї групи дослідження (51,85 %) відзначені більш виражені морфологічні зміни судинної стінки, а також виявлена запальна інфільтрація – у середньому 3–4 малих лімфоцити на 10 полів зору.

У пацієнтів 3-ї групи дослідження виявлено виражену запальну інфільтрацію, у середньому до 5–7 малих лімфоцитів та до 4–6 нейтрофілів на 10 полів зору, а також більш виражений склероз середнього шару, з ділянками крововиливу та розривів внутрішньої еластичної мембрани.

При підрахунку кількості лімфоцитів та нейтрофілів на 10 полів зору в середній оболонці стінки аорти був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та наявністю лімфоцитів ($\gamma = 0,94$) і нейтрофілів ($\gamma = 0,91$). Також відзначений негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та кількістю лімфоцитів ($\gamma = -0,74$) і нейтрофілів ($\gamma = -0,71$) у середньому шарі стінки аорти.

Ці дані вказують на зв'язок рівня гомоцистеїну та вітаміну D із морфологічними змінами стінки аорти, що потрібно враховувати в лікуванні пацієнтів з ІХС.

3.3 Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки у хворих із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D

Запалення відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, тому вивчення маркерів запалення дозволяють покращити оцінку ризику серцево-судинних захворювань. Другим завданням дослідження було вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки у пацієнтів із різними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові.

Досліджено 26 фрагментів атеросклеротичної бляшки коронарних артерій. Також пацієнтам досліджували рівень гомоцистеїну та вітаміну D для визначення ступеня запальної реакції залежно від рівня концентрації ГЦ та вітаміну D плазми крові. Зразки були отримані під час проведення операції аортокоронарного шунтування. У 20 пацієнтів була проведена пряма ендартеректомія з передньої міжшлуночкової артерії, у 4 пацієнтів - ЕАЕ із ПКА, у 2 пацієнтів - ЕАЕ із ДА.

Підготовку операційного матеріалу проводили таким методом: висічені фрагменти атеросклеротичної бляшки фіксували в нейтральному 10% -му розчині формаліну (рН – 7,4). Потім проводили заливку в парафін, та готували серійні гістологічні препарати товщиною 5-7 мкм. Пізніше фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксіном, за Ван-Гізоном.

Гістологічна діагностика операційного матеріалу включала в себе визначення наявності ділянок фіброзу, розривів, наявність клітинного інфільтрату та його складу, крововиливів, руйнування ділянок фіброзної покривки, тромбоз тощо.

Якісна характеристика АсБ була проведена за такими градаціями: 1- бляшка, без ускладнень; 2- бляшки з ускладненнями (крововиливи, розриви, тромбози); 3- бляшки з кальцинозом [12].

Кількісна характеристика атеросклеротичної бляшки оцінювалася наявністю клітинного інфільтрату: лімфоцитів, що відповідають за хронічну запальну реакцію, та нейтрофільних лейкоцитів, що відображали загострення запального

процесу в бляшці. Для визначення ступеня запалення АсБ були виділені 3 ступені: 1 ступінь – 1-3 сегментоядерних нейтрофіли і 1 мм² бляшки та 1-2 малих лімфоцити; 2 ступінь – 4-6 сегментоядерних нейтрофілів і 1 мм² бляшки та 3-4 малих лімфоцити; 3 ступінь – 7-10 сегментоядерних нейтрофілів і 1 мм² бляшки та 4-8 малих лімфоцитів.

Залежно від рівнів гомоцистеїну та вітаміну D (25 ОН) плазми крові були виділені 3 групи (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Загальне групування та аналіз показників концентрації гомоцистеїну, вітаміну D у досліджуваних групах (n = 26)

Показники	1 група n=10	2 група n=11	3 група n=5
Гомоцистеїн, мкмоль/л	≤ 10	≥ 10,38	≥ 10,38
Вітамін D (25 ОН), нг/мл	≥ 30	≥ 30	≤ 30
Середні значення гомоцистеїну, ммоль/мл (норма – до 10 ммоль/л)	9,48 ± 1,31	16,90 ± 5,06 [∞]	22,97 ± 5,3 [#]
Середні значення вітаміну D (25 ОН), нг/мл (норма від 30 до 80 нг/мл)	52,5 ± 5,62 [∞]	43,6 ± 5,24*	23,3 ± 5,32 [#]
Примітка. *Вірогідність різниці показників між 1-ю та 2-ю групами пацієнтів (p < 0,05), за критеріями Манна – Уїтні. [∞] Вірогідність різниці показників між 1-ю та 2-ю групами пацієнтів (p < 0,05). [#] Вірогідність різниці показників між 2-ю та 3-ю групами пацієнтів (p < 0,05).			

За даними таблиці 3.4 у пацієнтів із нормальним рівнем гомоцистеїну плазми крові рівень вітаміну D достовірно вищий у порівнянні з групою з ГГЦ (p < 0,05), що говорить про залежність рівня ГЦ від вітаміну D.

Також виявлено, що пацієнти 3 групи з гіповітамінозом D (середні значення 23,34 ± 5,32 нг/мл) мали достовірно вищі показники рівня гомоцистеїну (22,97 ±

5,3 мкмоль/л) в порівнянні з 2 групою ($16,90 \pm 5,06$ мкмоль/л) ($p < 0,05$), у яких середні значення вітаміну D склали $43,65 \pm 5,24$ нг/мл. Таким чином, чим вище рівень гомоцистеїну, тим достовірно нижчі показники вітаміну D і навпаки.

Завданням дослідження було визначення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки в пацієнтів із різними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові (табл.3.5).

Таблиця 3.5 – Якісна та кількісна морфологічна характеристика атеросклеротичної бляшки в пацієнтів досліджуваних груп (n=26)

Показники	1 група n=10	2 група n=11	3 група n=5	ГЦ / Віт D		
				1 група	2 група	3 група
Якісна характеристика АсБ – наявність ускладнень атеросклерозу.						
Неускладнені бляшки	5	1	0	K = 0,5*	K=0,67* / K = 0,2	K =0,7*
Кристали холестерину	5	6	2	K = 0,44*	K =0,47*	K=0,54*
Ускладнення: крововиливи, розриви	0	6	2	0	K=0,47*	K=0,54*
Кальциноз бляшки	0	5	3	0	K=0,52*	K=0,44*
Кількісна характеристика АсБ – ступінь запальної реакції.				ГЦ	Віт D	
0 ступінь	3	0	0	$\gamma = 0,92^*$	$\gamma = -0,81^*$	
1 ступінь	7	2	0			
2 ступінь	0	5	1			
3 ступінь	0	4	4			
*: статистично значущий зв'язок ($p < 0,05$).						

На основі результатів проведеного аналізу в бляшках ($n = 26$) визначалися зміни, які характерні для атеросклеротичного процесу: атероматозні маси, кристали холестерину, гігантські багатоядерні клітини, вогнища крововиливів, а також вогнища петрифікації, запальні інфільтрати (лейкоцитарні, лімфоцитарні).

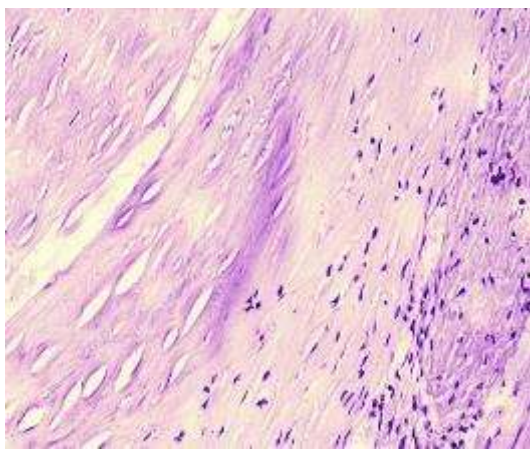
У 88 % випадків визначалася клітинна інфільтрація в бляшці, що склали лімфоцити, які розташовувалися переважно периваскулярно у вигляді невеликих скупчень та інфільтратів. Також визначалися нейтрофільні лейкоцити, що біля кристалів холестерину. Зони інтрамуральних гематом були представлені скупченнями сидерофагів із зернами гемосидерину, що свідчили про давність крововиливів, які були множинними та формували множинні зони розшарування.

У пацієнтів 1-ї групи дослідження при патоморфологічному аналізі фрагментів атеросклеротичної бляшки були виявлені такі зміни: у 5 (50 %) пацієнтів фрагмент ас/бляшки з малими кристалами холестерину, у 3 (30 %) пацієнтів фрагмент бляшки без запалення. У 5 (50 %) пацієнтів бляшка представлена аморфними безструктурними масами з кристалами холестерину; у 7 (70 %) пацієнтів ас/бляшка з ознаками запалення, що складається із 1-2 малих лімфоцитів та одиничних сегментоядерних нейтрофілів на 10 полів зору (рисунок 3.4, А).

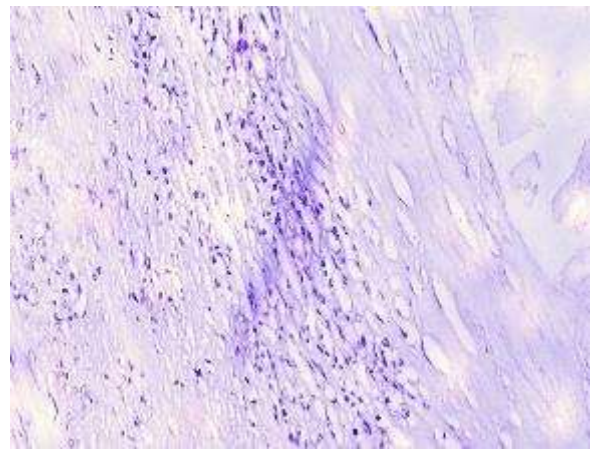
У пацієнтів 2-ї групи дослідження, з гіпергомоцистеїнемією без дефіциту вітаміну D виявлені такі зміни: у 6 (54,5 %) пацієнтів – ас/бляшка з відкладенням малих та великих кристалів холестерину та ділянками крововиливу; у 1 (9,09 %) – ас/бляшка з малими кристалами холестерину. У 5 (45,4 %) - фрагмент атеросклеротичної бляшки з кальцинозом. У 2 (18,1 %) пацієнтів ас/бляшка представлена незначним запаленням: 1-2 малих лімфоцити на 10 полів зору та одиничні сегментоядерні нейтрофіли. У 5 (45,4 %) пацієнтів виявлено запалення, що складається із малих лімфоцитів (6-8 на 10 полів зору) та сегментоядерних нейтрофілів (3-4 на поле зору). У 4 (36,3 %) пацієнтів ас/бляшка з дифузною запальною реакцією, що складається переважно з сегментоядерних нейтрофілів (до 6-7 на 10 полів зору) та одиничних малих лімфоцитів (рисунок 3.4, Б).

У пацієнтів 3-ї групи дослідження з достовірно вираженою гіпергомоцистеїнемією та гіповітамінозом D у 2 (40 %) пацієнтів виявлена ас/бляшка з відкладенням малих та великих кристалів холестерину, ділянками фіброзу та вогнищами гемосидерозу; у 3 (60 %) - фрагмент кальцинованої атеросклеротичної бляшки (рисунок 3.4, В).

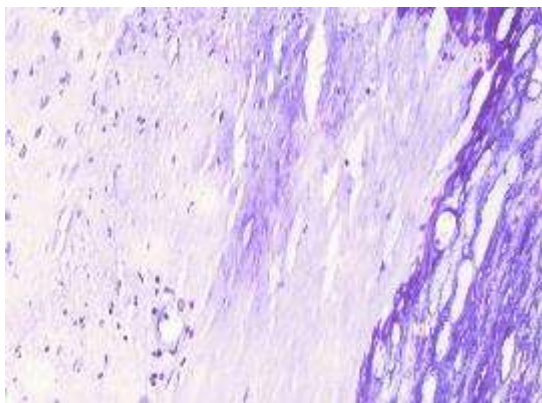
У 80 % випадків ас/бляшка була з дифузною клітинною інфільтрацією, яка складалась переважно з сегментоядерних нейтрофілів (до 8 на 10 полів зору) та 3-4 малих лімфоцитів, інфільтрація розташована в центрі бляшки (рисунок 3.4, Г).



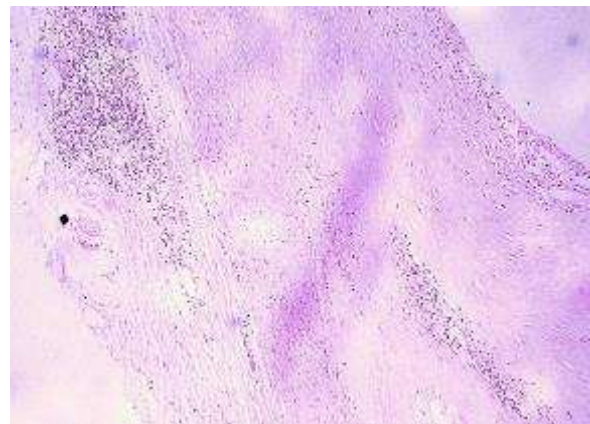
А



Б



В



Г

Рисунок 3.4 – Гістологічна картина АсБ: А: приклад пацієнта 1-ї групи дослідження. АсБ з ознаками запальної реакції, що складається із 1-2 малих лімфоцитів та одиничних сегментоядерних нейтрофілів на 10 полів зору; Б: приклад пацієнта 1-ї групи дослідження. АсБ із кристалами холестерину та з дифузною запальною реакцією, котра складається переважно з

сегментоядерних нейтрофілів (до 6-7 на 10 полівзору) та одиничних малих лімфоцитів; В: приклад пацієнта 1-ї групи дослідження. Фрагмент атеросклеротичної бляшки з вираженим кальцинозом; Г: приклад пацієнта 1-ї групи дослідження. АсБ із диффузною клітинною інфільтрацією, яка складалась із сегментоядерних нейтрофілів (до 8 на 10 полів зору) та 3-4 малих лімфоцитів, інфільтрація розташована в центрі бляшки (фарбування GE x 400).

Рисунок 3.4, аркуш 111.

При проведенні аналізу асоціації на основі побудови таблиць спряженості (табл. 3.5) підтверджений зв'язок між рівнями ГЦ і вітаміну D з якісними змінами в атеросклеротичній бляшці: розриви, крововиливи – у пацієнтів другої та третьої груп дослідження з ГГЦ зв'язок склав $P=0,47$ та $P=0,54$) та кальциноз ($P=0,52$ та $P=0,44$) бляшки. Всі бляшки з кальцинозом були виявлені в осіб з гіпергомоцистеїнемією більше 15,3 мкмоль/л.

Оцінюючи морфологію ас/бляшки, зважали на наявність сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів, які вказували на запалення в атеросклеротичній бляшці. В роботі був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ГЦ ($\gamma = 0,92$) та ступенем запальної реакції АсБ. Також виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D ($\gamma = -0,81$) та ступенем запалення АсБ.

Одержані дані засвідчили, що пацієнти всіх груп дослідження мали хронічне запалення. Але переважна кількість пацієнтів, як 2-ї, так із 3-ї групи дослідження мали загострення запального процесу атеросклеротичної бляшки, що підтверджувалося наявністю сегментоядерних нейтрофілів (7-10 сегментів в 2 мм² бляшки) і відповідало 3 ступеню запальної реакції. Ці дані говорять про взаємозалежність рівня гомоцистеїну і запальних змін атеросклеротичної бляшки ($\gamma = 0,92$).

Гіпергомоцистеїнемія та дефіцит вітаміну D пов'язані з кальцифікацією АсБ коронарних артерій. Також збільшення молекул ГЦ асоціює з запальними змінами в АсБ.

Таким чином, нами був встановлений зв'язок між збільшенням концентрації в крові гомоцистеїну та зменшенням вітаміну D із виразністю патологічних змін в АсБ з ознаками ускладнення й кальцифікації, а також зі збільшенням ступеня запальної реакції в АсБ.

Матеріали розділу відображені у наступних публікаціях: [56, 58, 60, 178, 179, 180].

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА НОВИХ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ МІОКАРДА В ОЦІНЦІ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

4.1 Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із гіповітамінозом D та підвищеним рівнем гомоцистеїну

Нині встановлено, що в прогресуванні ІХС та її ускладнень істотне значення мають підвищений рівень гомоцистеїну та дефіцит вітаміну D. Але в медичних публікаціях недостатньо висвітлено вплив ГГЦ та гіповітамінозу D на функціональний стан міокарда, що вимагає більш детального дослідження цієї проблеми.

Отже, четвертим завданням дослідження було вивчити функціональний стан міокарда у хворих ІХС, котрі потребують хірургічного втручання – аортокоронарного шунтування.

У дослідженні аналізувалися дані 69 хворих, котрим, крім визначення рівня гомоцистеїну та вітаміну D, виконувалася спекл-трекінг Ехо-КС. Осіб чоловічої статі було 59, жіночої - 10. Середній вік пацієнтів склав $(59,3 \pm 9,54)$ років.

Усі хворі були поділені на 3 групи залежно від рівня гомоцистеїну та вітаміну D (25 ОН) плазми крові (див. розділ 2.4).

Пацієнти з 1-ї групи дослідження (з нормальними значеннями ГЦ та вітаміну D) мали III ФК стенокардії, менший процент перенесених інфарктів у минулому в порівнянні з хворими з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну, котрі входили до 2-ї та 3-ї груп дослідження. Ці дані говорять про можливий зв'язок ГЦ та вітаміну D з перебігом атеросклерозу.

За даними коронарографії найбільш часто зазначалося ураження проксимальних сегментів ПКА (n = 64) та ПМША (n = 67). Також виявлений кореляційний зв'язок між кількістю уражених коронарних артерій та

деформаційними змінами міокарда (середній глобальний стрейн), що становив – $r = 0,7$ ($p < 0,05$).

Завданням дослідження було з'ясувати функціональний стан міокарда у пацієнтів, хворих на ІХС з різними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові. Були виявлені деформаційні зміни міокарда в досліджуваних групах, які представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Порівняння середніх величин показників поздовжньої деформації у досліджуваних групах (n= 69)

Сегмент	1 група n =17	2 група n = 36	3 група n = 16
Поздовжній стрейн ЛШ(%) 12-20%	-12,41 ±4,84*	-8,83 ±3,66*	-7,48 ±2,33*
Циркулярний базальний стрейн ЛШ(%) 11-18	-12,16 ±5,48*	-10,06 ±4,67	-8,35 ±3,61*
Циркулярний апикальний стрейн ЛШ(%) 21-34	-17,38 ±9,14	-12,79 ±6,13	-15,22 ±7,55
Ротація базальних сегментів, град (3-6)	3,93 ±5,38	1,92 ±1,41	2,52 ±1,51
Ротація верхівки, град (6-9)	3,15 ±1,68*	2,19 ±1,65*	3,58 ±2,04*
Скручування ЛШ (твіст)(%) (4-15)	6,39 ±3,34*	4,63 ±2,43*	6,21 ±2,51*
Середній глобальний стрейн (більше 15 %)	-16,5 ±4,93*	-9,63 ±4,46*	-6,94 ±1,51*
Примітка. * – $p < 0,05$ (за критеріями Мана-Уїтні).			

Як показано в таблиці 4.1, всі пацієнти мали зниження середнього поздовжнього стрейну незалежно від рівня гомоцистеїну та вітаміну D, в той час як пацієнти 1-ї групи дослідження мали незначні зміни в порушенні деформації міокарда. Тому було вирішено визначити залежність показників поздовжньої деформації від рівнів гомоцистеїну та вітаміну D (табл. 4.2)

Таблиця 4.2 - Порівняння показників поздовжньої деформації у пацієнтів, хворих на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ з нормальними показниками рівня ГЦ та вітаміну D (n= 69)

1 група Сегменти	2 група, р- значення	3 група, р- значення
Поздовжній стрейн ЛШ (%) 12-20	p= 0,008	p= 0,002
Циркулярний базальний стрейн ЛШ (%) 11-18	p= 0,13	p= 0,03
Циркулярний апікальний стрейн ЛШ (%) 21-34	p= 0,09	p= 0,05
Ротація базальних сегментів, град (3-6)	p= 0,39	p= 0,84
Ротація верхівки, град (6-9)	p= 0,04	p= 0,48
Скручування ЛШ (твіст) (%) (4-15)	p= 0,02	p= 0,88
Середній глобальний стрейн (більше 17 %)	p= 0,02	p= 0,01

За даними табл. 4.2 у пацієнтів 2-ї групи дослідження виявлено достовірно нижчі показники деформації міокарда: поздовжній стрейн, ротація верхівки, твіст та середній глобальний стрейн у порівнянні з групою з нормальними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D ($p < 0,05$).

Пацієнти з більш вираженою гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D, що входили до 3-ї групи дослідження, мали достовірні зміни міокарда (зниження як поздовжньої, так циркулярної деформації міокарда в апікальному й базальних сегментів ЛШ та середнього глобального стрейну) в порівнянні з 1 групою дослідження. Ці дані говорять про залежність рівня гомоцистеїну та вітаміну D від деформаційних змін міокарда. Також виявлено, що вітамін D відіграє важливу роль у зниженні показників деформації міокарда, а саме циркулярного апікального та базального стрейна ЛШ.

У групах дослідження ротація верхівки та базальних сегментів і скручування ЛШ достовірно не змінювалася.

Тому на основі одержаних даних можна зробити висновок, що чим більший рівень ГЦ та більш виражений гіповітаміноз D, тим більш виражені деформаційні зміни міокарда ЛШ.

Як показано на рис. 4.1, помірно знижені поздовжні стрейни ЛШ (ішемічного генезу з залученням ПМША, ОГ ЛКА і ПКА, гіпокінезія базальних передніх, бічних, перегородкових і передньоперегородкових сегментів ЛШ). Глобальний поздовжній стрейн ЛШ $GLS = -15,2\%$.

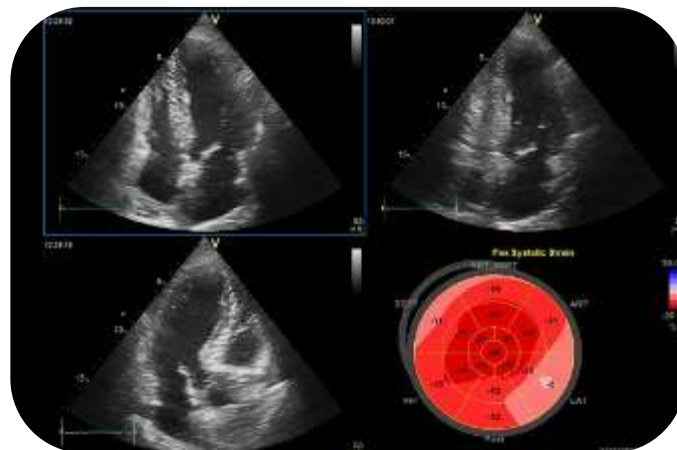


Рисунок 4.1 – Спекл-трекінг пацієнта, який входив до 1-ї групи дослідження, з нормальними показниками рівня ГЦ і вітаміну D.

На рис. 4.2 видно, що поздовжні стрейни ЛШ (ішемічного генезу з залученням ПМЖА, ОВ ЛКА і гілок ПКА) різко знижені. Наявна локальна адіскінезія верхівки ЛШ. Виражена гіпокінезія перегородкових,

передньоперегородкові, передніх, бічних і задніх сегментів ЛШ. Глобальний поздовжній стрейн ЛШ знижений до GLS -9,4 %.

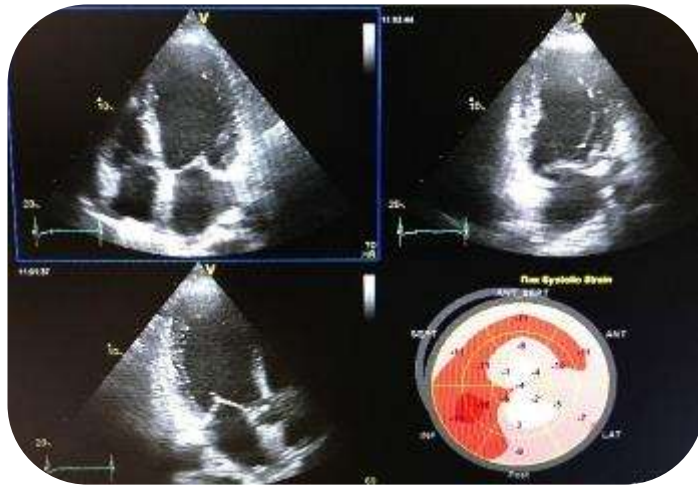


Рисунок 4.2 – Спекл-трекінг пацієнта, який входив до 2-ї групи дослідження, з гіпергомоцистеїнемією та нормальними показниками рівня вітаміну D.

Із зображення на рис. 4.3 видно, що різко знижені поздовжні стрейни ЛШ (ішемічна об'ємна кардіопатія). Акінезія середнього, базального бічного й середнього переднього сегментів ЛШ, а-дискінезія базальних, середніх нижніх, задніх сегментів ЛШ, гіпокінезія інших сегментів ЛШ. GLS LAX = - 6,8 %; GLS A4C = -5,4 %; GLS A2C = -5,3 %. Глобальний поздовжній стрейн ЛШ знижений до GLS = -5,8 %.

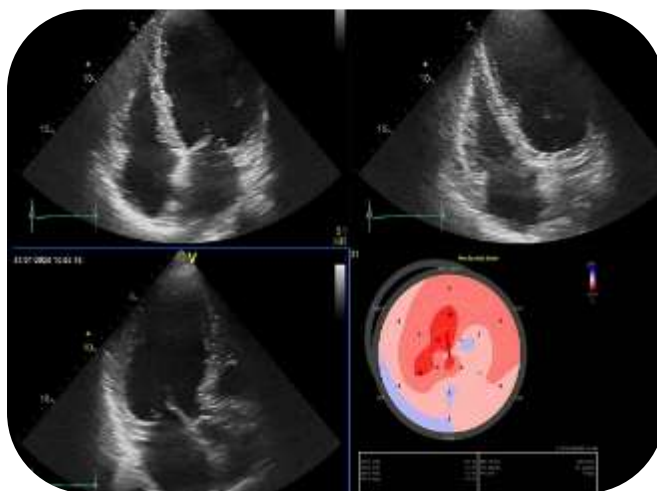


Рисунок 4.3 – Спекл-трекінг пацієнта з 3-ї групи дослідження з гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D.

Також показуємо для прикладу спекл-трекінг пацієнта з нормальними значеннями рівня ГЦ і вітаміну D без порушень функціонального стану міокарда. За даними КАГ, був виявлений стеноз ПМША до 50 %, що представлено на рисунку 4.4., а також локальна гіпокінезія базальних бічних, задніх, нижніх і перегородкових сегментів ЛШ. Поздовжні стрейни ЛШ не знижені: GPS LAX -21,5 %; GSP A4C -18,5 %; GLS A2C -18,3 %. Коронарний резерв збережений, глобальний поздовжній стрейн ЛШ GLS Avg -19,4 %.

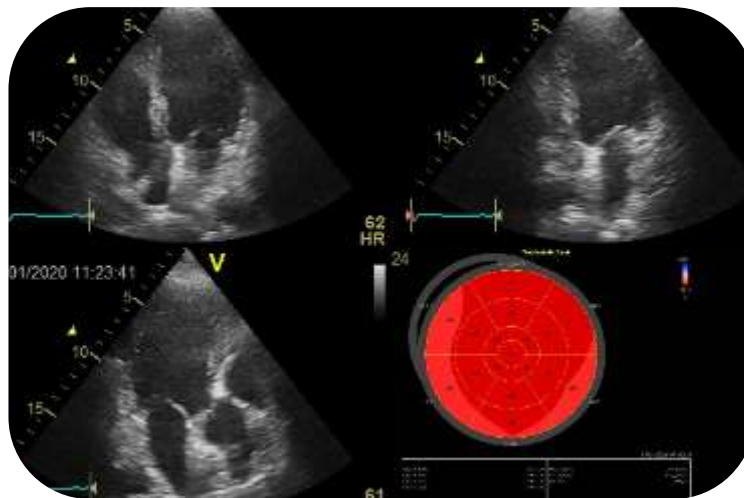


Рисунок 4.4 – Спекл-трекінг пацієнта з нормальними значеннями рівня ГЦ і вітаміну D без порушень функціонального стану міокарда.

Також був проведений аналіз показників гемодинаміки у хворих досліджуваних груп, методом ЕХО-КС+ДГ, який представлений у табл.4.3.

Таблиця 4.3 – Показники гемодинаміки у хворих з ІХС у досліджуваних групах (n= 69)

Показники	1 група	2 група	3 група
1	2	3	4
КСР, мм(25-36)	37,4 ± 3,14	40,11 ±8,04	36,8 ± 4,23
КДО, мл(58-154)	151,17 ± 20,18	161,86 ±33,67	151,8 ± 32,8
КСО, мл(25-54)	58,2 ± 10,5	70,52 ±24,8	59,4 ± 18,5

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4
УО, мм (25-54)	89,35 ± 17,7	93,02 ± 24,3	88,75 ± 20,03
МШП, мм(6-10)	12,8 ± 2,23	12,2 ± 1,89	12,5 ± 1,21
ФВ ЛШ, %	56,4 ± 9,1	53,6 ± 7,3	54,8 ± 4,9
Примітка.* – $p < 0,05$ (за критеріями Мана-Уїтні).			

Порівнюючи дані звичайної Ехо-КС (табл. 4.3), виявили, що у пацієнтів усіх трьох груп суттєвої різниці в гемодинамічних показниках немає, незважаючи на різницю рівня ГЦ та вітаміну D. Мали місце відмінності в пацієнтів 2-ї і 3-ї груп, які полягали у зниженні ФВ ЛШ у порівнянні з 1-ю групою, але ФВ ЛШ була в межах референтних значень у всіх трьох групах.

Методом спекл-трекінг Ехо-КГ було виявлено, що пацієнти 2-ї групи з ГГЦ та 3-ї групи з достовірно вищими показниками ГЦ та дефіцитом вітаміну D в порівнянні з 1-ю групою мали достовірні зміни функціонального стану міокарда (див. табл. 4.2) - зниження глобальної поздовжньої деформації міокарда, але пацієнти 3-ї групи мали не тільки зниження глобальної поздовжньої деформації, а й циркулярної деформації в базальних та апікальних відділах у порівнянні зі звичайною Ехо-КС, на якій статистичної значущості в порівнюваних груп не виявлено.

Підвищення рівня ГЦ до середніх значень достовірно знижує поздовжню і циркулярну деформацію верхівки, але не змінює ротацію в базальних відділах ЛШ та істотно не впливає на циркулярну деформацію в перетинковому і боковому сегментів ЛШ. При подальшому збільшенні гомоцистеїнемії до високих цифр та зі зниженням рівня вітаміну D відбувається істотне зниження не лише поздовжньої й циркулярної деформації верхівки, але й в базальних відділах.

У пацієнтів, хворих на ІХС, із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну виявлені зміни деформації міокарда, що говорить про залежність

та вплив даних показників на локальну скоротливу функцію міокарда, яку слід враховувати перед проведенням хірургічних втручань.

Зниження показників циркулярного та глобального поздовжнього стрейнів та ротації верхівки можуть слугувати важливими маркерами порушення систолічної функції ЛШ.

4.2 Вивчення нових маркерів ураження міокарда з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну

В останні десятиліття дослідники активно вивчають перспективні можливості застосування біомаркерної стратегії ранньої персоніфікованої діагностики кардіоваскулярної патології. Але для кращого розуміння взаємодії нейрогуморальних і біомеханічних механізмів при серцевій недостатності необхідна оцінка додаткових маркерів, які відображають ремоделюванню серця та фіброз.

Тому актуальним на сьогодні було вивчення біомаркерів серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D, які потребують хірургічного втручання.

Хворі, обстежені на рівень sST2 та NT-proBNP, були поділені на 3 групи залежно від рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові.

Усього пацієнтів, яким проводилась діагностика рівня ST2 та NT-proBNP плазми крові, – 55. Осіб чоловічої статі було 49 (89,1 %), жіночої – 6 (10,9 %). Середній вік пацієнтів склав – $(59,56 \pm 7,66)$ років.

1-а група – 13 хворих з нормальним рівнем ГЦ та вітаміну D (до 10 мкмоль/л); середній вік – $(59,21 \pm 8,66)$ років. Чоловіків – 12 (92,3 %), жінок – 1 (7,69 %).

2-а група – 23 хворих з гіпергомоцистеїнемією (від 10,38 до 40,08 мкмоль/л) та достатнім рівнем вітаміну D: середній вік $(59,52 \pm 7,57)$ років. Чоловіків - 20 (88,95 %), жінок – 3 (13,04 %).

3-я група – 19 хворих з гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D, середній вік - $(60,15 \pm 7,46)$ року. Чоловіків - 17 (89,47 %), жінок – 2 (10,5 %).

Інтерес дослідження був у виявленні залежності рівня гомоцистеїну та вітаміну D від нових маркерів пошкодження міокарда, такими як sST2 та NT-proBNP, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, який представлений у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 – Аналіз показників концентрації sST2 та NT-proBNP у досліджуваних групах (n=55)

Показники	1 група n=13	2 група n=23	3 група n=19
Середні значення гомоцистеїну, мкмоль/л	9,25 ± 10,43	20,52 ± 1,84	26,16 ± 2,6*
Середні значення вітаміну D, нг/мл	55,51 ± 2,30	59,94 ± 1,24	17,12 ± 1,2*
Середні значення sST2, нг/мл	29,35 ± 3,80	36,63 ± 3,13 [∞]	42,56 ± 10,2 ^{≠*}
Середні значення NT-proBNP, пг/мл	36,85 ± 8,81	178,2 ± 48,24 [∞]	360,86 ± 92,6 ^{≠*}
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників між 2 та 3 групою пацієнтів (p < 0,05). Примітка 2. [∞] – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів (p < 0,05). Примітка 3. [≠] – вірогідність різниці показників між 1 та 3 групою пацієнтів (p < 0,05).			

У таблиці 4.4 показано, що в пацієнтів 1-ї групи з нормальними значеннями ГЦ та вітаміну D маркери серцевої недостатності в межах референтних значень. Хворі 3 групи з гіповітамінозом D, з середніми значеннями - 17,12 ± 1,2 нг/мл, мали достовірно вищі показники рівня гомоцистеїну плазми крові (26,16 ± 2,6 мкмоль/л) в порівнянні з 2 групою дослідження (середні значення ГЦ 20,5 ± 1,84 мкмоль/л) без дефіциту вітаміну D (59,94 ± 1,24 нг/мл), (p < 0,05), що говорить про залежність рівня ГЦ від вітаміну D. Чим нижчий рівень вітаміну D, тим достовірно вищі показники рівня гомоцистеїну.

За даними наукових спостережень, середні показники маркера sST2 становлять 18 нг/мл, а значення більше 35 нг/мл вважаються підвищеними. Отже, пацієнти з ішемічною хворобою серця, але з нормальними показниками ГЦ та вітаміну D, які входили до першої з досліджуваних груп, мали рівень sST2 < 35 нг/мл (29,35 ± 3,80 нг/мл), що говорить про нормальний рівень sST2 у пацієнтів без метаболічних порушень. Хворі, які входили до 2-ї групи з ГЦ, але без дефіциту вітаміну D, мали достовірно вищий показник sST2, середні

значення - $36,63 \pm 3,13$ нг/мл ($p < 0,05$). Пацієнти з 3-ї досліджуваної групи з ГГЦ + гіповітаміноз D мали достовірно вищий показник sST2 ($42,56 \pm 10,2$ нг/мл) у порівнянні з 1-ю та 2-ю групами дослідження ($p < 0,05$). Пацієнти з порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ мали рівень ST2 вище від норми. Таким чином виявлена залежність рівня гомоцистеїну та вітаміну D від рівня sST2 ($p < 0,05$).

За даними лабораторії, рівень маркера серцевої недостатності NT-proBNP становить 125 пг/мл. Виявлено, що хворі з першої групи дослідження мали нормальну концентрацію NT-proBNP ($36,85 \pm 8,81$ пг/мл), але з підвищенням рівня ГЦ та зниженням рівня вітаміну D маркер NT-proBNP достовірно збільшувався ($p < 0,05$).

Ці дані говорять про залежність маркера серцевої недостатності NT-proBNP від рівня гомоцистеїну та вітаміну D.

Враховуючи дані, наведені вище, з'ясували зв'язок NT-proBNP з гомоцистеїном, вітаміном D та ST2, поділивши пацієнтів на 2 групи залежно від рівня NT-proBNP, що показано в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 - Зв'язок NT-proBNP з гомоцистеїном, вітаміном D та sST2 залежно від рівня NT-proBNP (n=55)

Показники	NT-proBNP <125 пг/мл	NT-proBNP >125 пг/мл	p-значення
Середні значення гомоцистеїну, мкмоль/л	$15,93 \pm 9,7$	$24,97 \pm 10,6^*$	$p < 0,05$
Середні значення вітаміну D, нг/мл	$49,56 \pm 18,5$	$35,21 \pm 21,4^*$	$p < 0,05$
Середні значення sST2, нг/мл	$30,14 \pm 12,6$	$43,86 \pm 18,1^*$	$p < 0,05$
Примітка.* – $p < 0,05$.			

Згідно з даними таблиці 4.5 виявлено, що пацієнти 1-ї групи без підвищення рівня NT-proBNP мали ГГЦ середнього ступеня тяжкості ($15,93 \pm 9,7$ мкмоль/л), достатній рівень вітаміну D ($49,56 \pm 18,5$ нг/мл) та нормальний показник рівня sST2 ($30,14 \pm 12,6$ нг/мл). Але з підвищенням рівня NT-proBNP плазми крові вище референтних значень відмічено достовірне збільшення рівня ГЦ до $24,97 \pm 10,6$ мкмоль/л і sST2 ($43,86 \pm 18,1$ нг/мл) та істотне зниження рівня вітаміну D, яке наближається до мітки дефіциту вітаміну D.

Враховуючи ці дані, прийняли рішення порівняти ці групи за показниками деформаційних властивостей міокарда. Тому був проведений кореляційний зв'язок деформаційних властивостей міокарду з маркерами ураження міокарда (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Виявлення кореляційних зв'язків між показниками деформації міокарда та рівнем NT-proBNP і sST2 (n=55)

Сегмент	sST2	NT-proBNP
Поздовжній стрейн ЛШ	$r = -0,43^*$	$r = -0,44^*$
Циркулярний базальний стрейн ЛШ	$r = -0,22$	$r = -0,39^*$
Циркулярний апікальний стрейн ЛШ	$r = -0,03$	$r = -0,15$
Середній глобальний стрейн ЛШ	$r = -0,33^*$	$r = -0,51^*$
ФВ ЛШ	$r = -0,13$	$r = -0,02$
Примітка.* – $p < 0,05$.		

За даними табл. 4.6 був виявлений від'ємний кореляційний зв'язок між такими показниками деформації міокарда, як поздовжній стрейн ($r = -0,44$, $p < 0,05$), циркулярний базальний стрейн ($r = -0,39$, $p < 0,05$), середній глобальний стрейн ЛШ ($r = -0,51$, $p < 0,05$) з рівнем NT-proBNP. Також був виявлений від'ємний кореляційний зв'язок між такими показниками деформації міокарда, як поздовжній стрейн ($r = -0,43$, $p < 0,05$), середній глобальний стрейн

ЛШ ($r = -0,33, p < 0,05$) з рівнем sST2. Ці дані говорять, що при підвищенні рівня NT-proBNP та sST2 показники деформаційних властивостей міокарда знижуються. При цьому достовірного зв'язку між ФВ ЛШ та маркерами пошкодження міокарда не виявлено.

Аналізуючи дані деформаційних властивостей міокарда у 8 пацієнтів із високими показниками sST2 та NT-proBNP (збільшення рівня sST2 > 70 нг/мл та NT-proBNP > 900 пг/мл) як маркерів виникнення несприятливих серцево-судинних подій, використовували відповідну терапію під час операції і в ранньому післяопераційному періоді (вводився Левосимедан за схемою). У всіх випадках пацієнтам було виконано пряму реваскуляризацію міокарда в умовах штучного кровообігу й фармакохолодової кардіоплегії.

Двоє пацієнтів, що мали високий ризик ранніх п/о ускладнень, померли в ранній п / о період у зв'язку з розвитком важкої серцевої недостатності: рівень sST2 був > 100 нг/мл, а рівень NT-proBNP > 1000 пг/мл і відповідно систолічна дисфункція лівого шлуночка, незважаючи на проведену інтенсивну терапію.

Отже, чим більший рівень sST2 та рівень NT-proBNP, тим більший ступінь ГГЦ та більш виражений дефіцит вітаміну D, який в свою чергу призводить до достовірно виражених змін деформаційних властивостей міокарда ЛШ, і до важчого перебігу післяопераційного періоду. Відзначено залежність ступеня зниження поздовжньої, циркулярної деформації ЛШ в базальних відділах і скручування від рівня sST2.

Дані зміни міокарда й високий рівень sST2 та NT-proBNP, слід враховувати при профілактиці ризику розвитку серцевої недостатності в доопераційному періоді.

Матеріали розділу відображені у наступних публікаціях: [57, 60, 61, 85].

РОЗДІЛ 5

АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ДО ТА ПІСЛЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ З ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ ГОМОЦИСТЕЇНУ ТА ВІТАМІНУ D

У цьому розділі представлено розроблений алгоритм диференційованого підходу до медикаментозного лікування хворих на ІХС до та після прямої реваскуляризації міокарда з порушеннями обміну вітамінів групи В та D. Передопераційне обстеження включало в себе: лабораторне обстеження рівня гомоцистеїну, вітаміну D, ліпідного профілю, реологічних властивостей крові, продуктів перекисного окислення ліпідів, а також інструментальні методи дослідження коронарних судин та оцінка функціонального стану міокарда.

Пацієнти під час дослідження залежно від отриманих аналізів крові на гомоцистеїн та вітамін D (25 ОН) були розподілені на три групи (див. розділ 2.4). Усі пацієнти в передопераційному періоді отримували стандартну терапію, яка включала інгібітори АПФ, нітрати, бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, статини, низькомолекулярні гепарини.

ГГЦ та дефіцит вітаміну D в першу чергу активують неоінтимальну гіперплазію та порушення вазомоторної функції ендотелію, що відіграє важливу роль в процесах рестенозування коронарних артерій після АКШ. Пацієнти, яким плануються такі операції, вимагають адекватної корекції. Збільшення вмісту гомоцистеїну в крові обумовлено дефіцитом вітамінів, які беруть участь в його обміні, що обумовлено недостатнім надходженням їх із їжею або порушенням засвоєння.

Пацієнтам після отримання результатів концентрації рівнів ГЦ та вітаміну D залежно від їх показників відразу призначали терапію, яка включала в себе фолієву кислоту, вітаміни B₆, B₁₂ та D.

Пацієнти, котрі входили до 1-ї групи дослідження, не отримували метаболічну терапію, оскільки мали нормальні значення рівнів гомоцистеїну та вітаміну D.

Пацієнти з 2-ї та 3-ї груп дослідження з гіпергомоцистеїнемією отримували вітаміни групи В та фолієву кислоту залежно від рівня гомоцистеїну плазми крові.

Якщо рівень ГЦ був від 10-20 мкмоль/л, пацієнти отримували вітамін В₁₂ в дозі 1 мг, В₆ – 50 мг, фолієву кислоту – 5 мг. Якщо рівень ГЦ від 20 мкмоль/л і більше, – вітамін В₁₂ – 2 мг, В₆ – 100 мг, фолієву кислоту – 5 мг.

У пацієнтів 3-ї групи, крім ГГЦ, був виявлений дефіцит вітаміну D, тому, крім вітамінів групи В, отримували вітамін D залежно від його показників. Якщо у пацієнтів рівень вітаміну D до 10 нг/мл, призначали вітамін D в дозі 5000 МО. Рівень вітаміну D від 10 -20 нг/мл – вітамін D в дозі 3500 -4500 МО. Від 20 -30 нг/мл – вітамін D в дозі 2500 -3500 МО. Від 30 -50 нг/мл – вітамін D в дозі 1500 -2500 МО.

Немає необхідності в перевищенні призначених доз споживання фолієвої кислоти. У випадках нормального вмісту гомоцистеїну в плазмі крові залишається недоведеною доцільність призначення зазначених вітамінів для профілактики рестенозування коронарних судин та аутовенозних шунтів після прямої реваскуляризації міокарда. Протипоказанням до призначення вітамінних комплексів, що включають вітаміни В₆ і В₁₂, фолієву кислоту та вітамін D, є індивідуальна непереносимість інгредієнтів, які входять до їх складу.

Усі пацієнти в ранньому післяопераційному періоді знаходилися у відділенні реанімації. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії склала $3,8 \pm 1,1$ (3-6) дня. Після хірургічного втручання консервативну медикаментозну терапію пацієнтам починали відразу після відновлення ентерального харчування. Потім рекомендували приймати призначену терапію протягом 3-4 місяців після виписки з наступним контролем рівня гомоцистеїну та вітаміну D.

Алгоритм диференційованого підходу до медикаментозного лікування пацієнтів з ІХС після АКШ наведено на рис. 5.1.

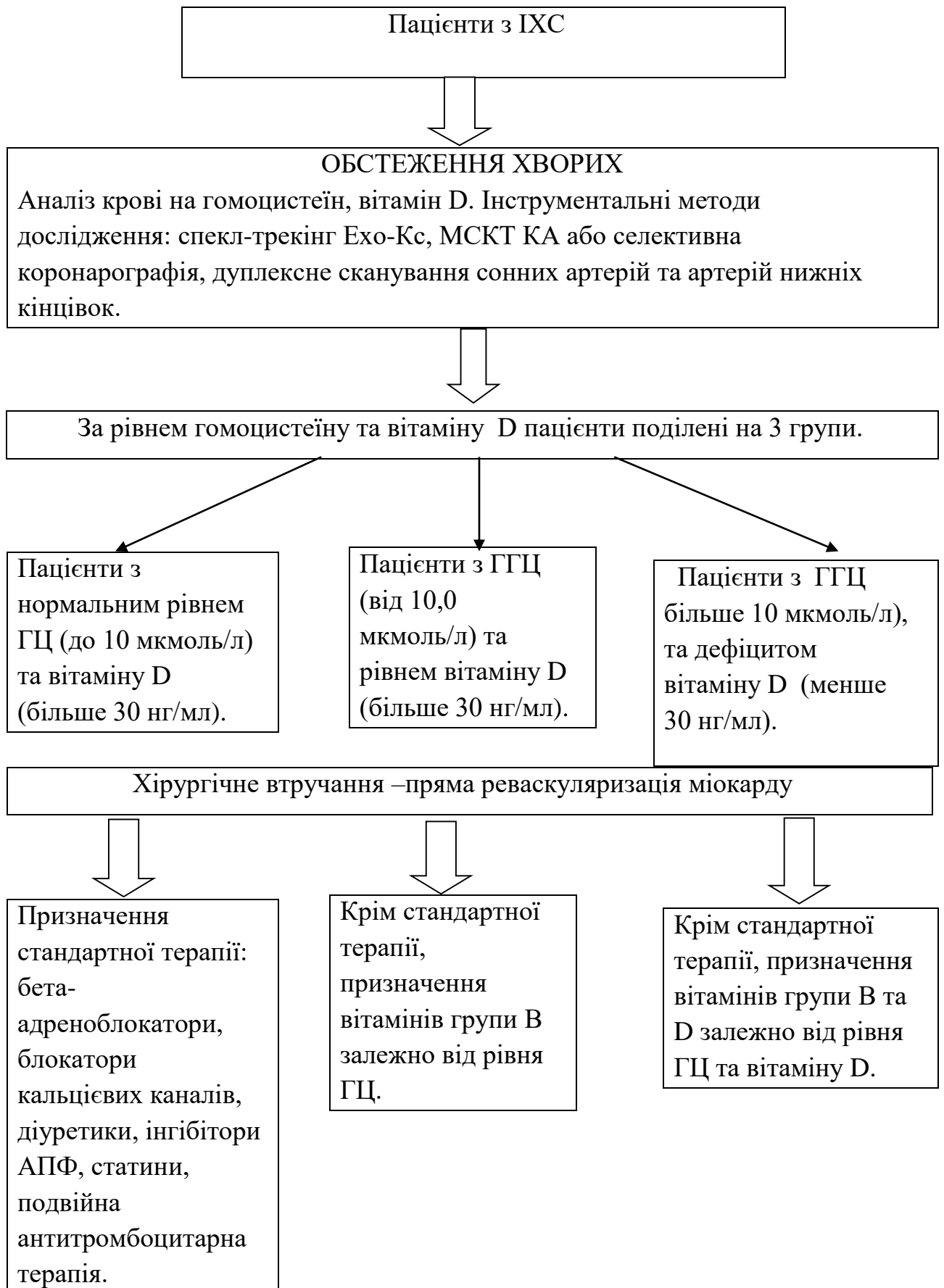
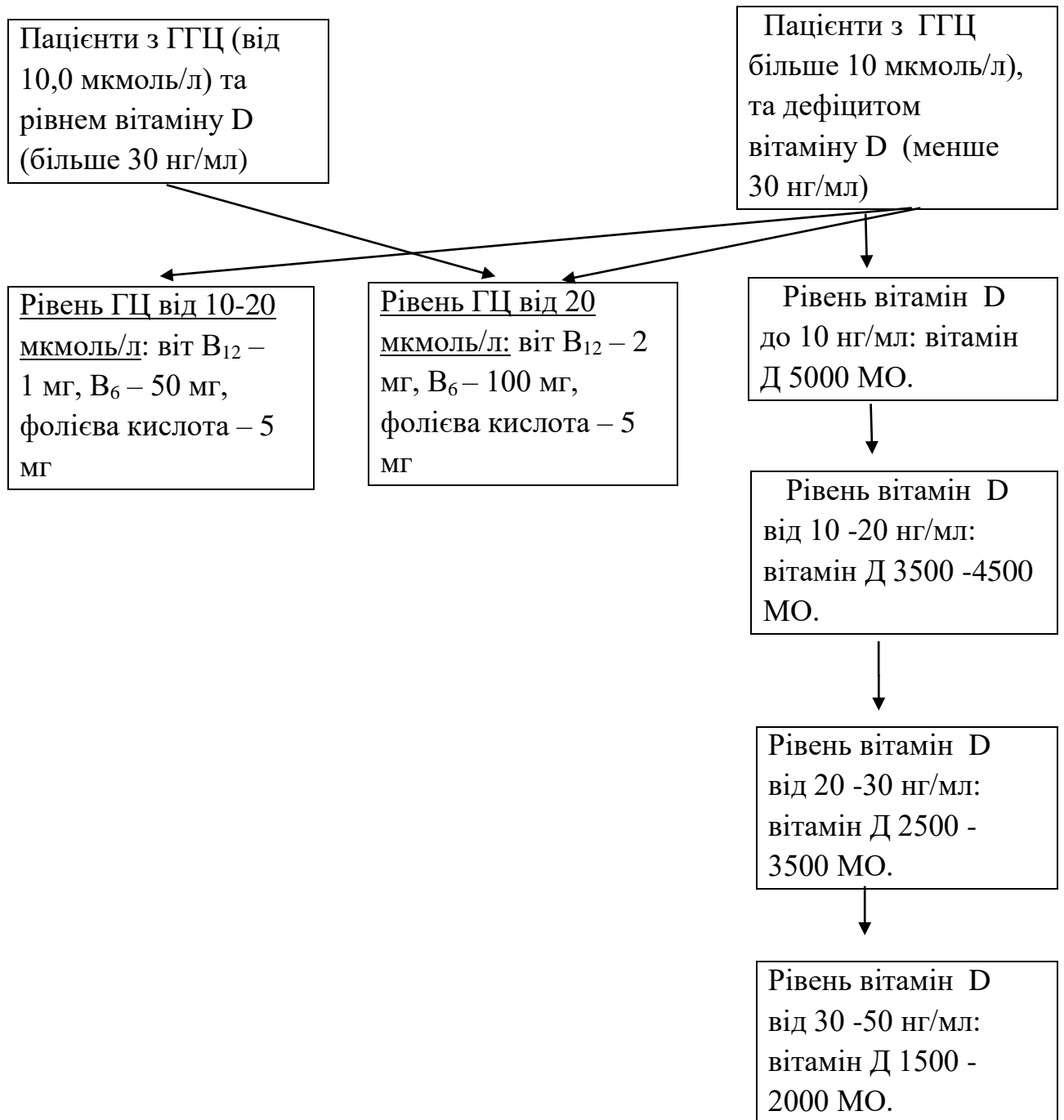


Рисунок 5.1 – Алгоритм диференційованого підходу до медикаментозного лікування пацієнтів з ІХС до та після АКШ.



Додаток Б (до рис. 5.1): Метаболічна терапія пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ.

Рисунок 5.1, аркуш 129.

Отже, у результаті дослідження був розроблений диференційований підхід до медикаментозного лікування пацієнтів до та після аортокоронарного шунтування на основі даних рівнів гомоцистеїну та вітаміну D.

Матеріали розділу відображені у наступних публікаціях: [55].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ РАННІХ ТА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, З ПОРУШЕННЯМ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ D І ГОМОЦИСТЕЇНУ

У розділі подано результати хірургічного лікування (аортокоронарного шунтування) пацієнтів із ІХС. Отримані результати диференційованого підходу до лікування пацієнтів ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну після аортокоронарного шунтування. Повторне обстеження пацієнтів після виписки зі стаціонару здійснювали через 3, 6 та 12 місяців. Середній строк спостереження за пацієнтами склав 1,5 (1,0; 3,0) року. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування ІХС проводився через 3, 6 та 12 місяців після операції. За час спостереження померла 1 (0,8 %) пацієнтка від шлунково-кишкової кровотечі (неспецифічний виразковий коліт).

Клінічна оцінка ефективності лікування пацієнтів, хворих на ІХС, з ГГЦ та гіповітамінозом D після аортокоронарного шунтування має певні складнощі, бо не є симптоматичною. Основними критеріями ефективності комплексного лікування даних пацієнтів були: нормалізація рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові, а також відсутність рецидиву стенокардії. Також здійснювали аналіз підсумків лікування хворих за результатами спекл-трекінг ехокардіографії за тими ж параметрами, які оцінювалися під час первинного обстеження. По змозі виконували МСКТ КА або селективну КА для визначення прохідності аутовенозних шунтів. Для оцінки якості життя використовувався опитувальник «SF-36».

6.1 Аналіз ранніх результатів хірургічного лікування пацієнтів хворих на ішемічну хворобу серця

У 126 (96 %) пацієнтів була виконана пряма реваскуляризація міокарда.

Троє пацієнтів, котрим не виконувалось хірургічне втручання, були виписані зі стаціонару. Двоє пацієнток після обстеження та виставлення показань до хірургічного втручання, від якого вони відмовилися, були виписані зі стаціонару під нагляд сімейного лікаря за місцем проживання. Третій пацієнт був виписаний із відділення у зв'язку з інсулінозалежним цукровим діабетом (доза інсуліну короткої дії 50-60 Од за добу) та вираженими метаболічними порушеннями (гомоцистеїн 50 ммоль/л та вітамін D 4,2 нг/мл) з рекомендаціями та повторною госпіталізацією до відділення після нормалізації показників для оперативного лікування.

Усього було виконано 360 дистальних анастомозів, в середньому - $2,5 \pm 1,0$ (1-4) анастомоза на одного пацієнта (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 - Аналіз сформованих дистальних анастомозів

Назва КА	Кількість дистальних анастомозів	МКА з ...
Права коронарна артерія	102	0
Передня міжшлуночкова артерія	105	17
Огинаюча артерія	18	0
Гілка тупого краю 1	66	0
Гілка тупого краю 2	16	0
Діагональна артерія 1	10	0
Діагональна артерія 2	25	1

У 17 хворих була використана ліва внутрішня грудна артерія для формування анастомоза з передньою міжшлуночковою артерією та у 1 хворого з 1ДА. У 14 пацієнтів була проведена пряма ендартеректомія з передньою міжшлуночковою артерією, у 10 пацієнтів ЕАЕ із ПКА, у 2 пацієнтів ЕАЕ із ДА. В 9 випадках виконати дистальний анастомоз виявилось неможливим через дифузне ураження артерій по всій довжині та дрібного калібру останніх.

Середня тривалість операції склала $257,7 \pm 57,4$ хв. Тривалість штучного кровообігу й час стискання аорти – $196,4 \pm 30$, і ($47,5 \pm 13,7$) хвилини відповідно.

Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії - $2,8 \pm 1,1$ (2-6) дня, тривалість штучної вентиляції легенів - $0,9 \pm 0,5$ (0,0-3,0) дня.

Кількість пацієнтів, котрим потрібна була інотропна підтримка після операції, у групі без порушень метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну була меншою, ніж в 2-й і 3-й групах (76 % проти 96 % та 100 % відповідно) дослідження. Тривалість перебування в реанімації перевищувала чотири і більше діб у 3-й групі дослідження.

У 15 (11,9 %) хворих була виявлена значна супутня патологія, корекцію якої можливо було виконати в поєднанні з АКШ. Тому було прийнято рішення виконати симультанне втручання (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 - Вид і кількість симультанних операцій (n = 15)

АКШ + Протезування аортального клапана	26,7 % (n = 4)
АКШ + Каротидна ендартеректомія	60,0 % (n = 9)
АКШ + Протезування мітрального клапана	13,3 % (n = 2)

Середня тривалість часу операції при симультанних операціях склала $295,8 \pm 66,9$ хвилини. При поєднаних протезуваннях клапанів серця та АКШ спочатку виконували АКШ і наступним етапом - протезування. Каротидну ендартеректомію виконували першим етапом, одночасно із забором венозних шунтів.

Усім пацієнтам у післяопераційному періоді призначали антибактеріальну терапію, інфузію нітратів, за показаннями – призначення інотропних препаратів, антикоагулянтної терапії, а також при необхідності – коригування електролітних порушень, усунення аритмій серця та купування больового синдрому.

Тривалість перебування в стаціонарі склала $14,7 \pm 5,7$ (2-43) дня.

Усі хворі перенесли операцію добре. Інтраопераційних ускладнень не було, а післяопераційні ускладнення в ранньому п/о періоду склали 15,87 %.

У трьох (2,38 %) випадках була рання післяопераційна кровотеча, що потребувала рестернотомії та зупинки кровотечі.

В одному (0,79 %) випадку (на 9 добу) у хворої розвинувся медіастиніт, який потребував вторинної хірургічної обробки рани, видалення металевих лігатур, санації та дренивання рани з налагодженням промивної системи з розчинами антисептиків та курсу консервативного лікування.

У 5 (3,96 %) пацієнтів була виявлена серома п/о рани після серединної стернотомії, що потребувала розкриття та дренивання.

У 6 (4,76 %) пацієнтів у ранньому п/о періоді була виявлена гематома п/о рани на стегні (після забору великої підшкірної вени), що потребувало розкриття та дренивання рани, а в подальшому 4 (3,17%) пацієнтам у зв'язку з лімфорезою була призначена рентгенотерапія, в середньому 3-4 курси.

Летальність в ранньому післяопераційному періоді склала 3,96 % (5 пацієнтів).

Двоє пацієнтів померли в ранньому п/о періоді (на 2 та 8 добу) від гострого інфаркту міокарда. Один пацієнт помер на 4 добу після операції у зв'язку з респіраторним дистрес-синдромом. Двоє пацієнтів (на 2 та 4 добу після хірургічного втручання) померли від прогресування серцевої недостатності при прохідності аутовенозних шунтів.

Хворим на ІХС притаманне прогресування серцевої недостатності та ознаки ішемії міокарда, тому ранні результати хірургічного лікування цих хворих оцінювали за трибальною шкалою:

- 1) добрі – відсутність у ранньому післяопераційному періоді гострого інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу. Зникнення нападів стенокардії та явищ серцевої недостатності;
- 2) задовільні – ранні післяопераційні ускладнення: п/о кровотеча, гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, гострий дистрес-синдром, серома та гематома п/о рани, медіастиніт, лімфорез. Зникнення нападів стенокардії та явищ серцевої недостатності;
- 3) незадовільні – смерть хворого в ранньому післяопераційному періоді.

Таблиця 6.3 – Ранні результати хірургічного лікування у пацієнтів досліджуваних груп (n=126)

Показники	1 група, n = 21		2 група, n = 70		3 група, n = 35	
	n	%	n	%	n	%
Добрі	20	95,2 %*	63	90 % [≈]	23	65,7 % [∞]
Задовільні	1	4,76*	5	7,14 % [≈]	9	25,7 % [∞]
Незадовільні	0	0	2	2,85 % [≈]	3	8,57 % [∞]

Примітка 1.* – $p > 0,05$ (достовірна різниця між 1 та 2 групами).
Примітка 2. [∞]– $p > 0,05$ (достовірна різниця між 2 та 3 групами).
Примітка 3. [≈] – $p > 0,05$ (достовірна різниця між 1 та 3 групами).

Зі стаціонару виписано 121 (96,03 %) пацієнт, котрим було виконано аортокоронарне шунтування. В доброму стані виписано 106 (87,6 %) пацієнтів, в задовільному стані 15 (12,39 %) пацієнтів. Як видно з таблиці 6.3 ранні п/о ускладнення достовірно переважали в 2-й та 3-й групах дослідження.

Включені в дослідження пацієнти при виписуванні отримували таку медикаментозну терапію: ацетилсаліцилова кислота – 121 (100 %), клопідогрель – 121 (100 %), статини – 121 (100 %), ІАПФ – 104 (85,9 %), БАБ – 118 (97,5 %), БКК – 21 (17,35 %), діуретики – 119 (98,3 %), непрямі антикоагулянти – 12 (9,9 %), фолієва кислота – 100 (82,6 %), вітаміни групи В – 100 (82,6 %), вітамін D – 35 (28,9 %).

6.2 Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів після аортокоронарного шунтування за даними біохімічних показників та даними спекл-трекінг ехокардіографії

У підрозділі представлені результати хірургічного лікування в пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну після прямої реваскуляризації міокарду упродовж 3 місяців лікування, а потім через 6 та 12 місяців спостереження. На першому етапі приділили увагу динаміці змін рівнів ГЦ і вітаміну D та динаміці показників деформації міокарда у хворих на ІХС після отриманого лікування. Відповідно до дизайну дослідження всі пацієнти

були розділені на 3 групи залежно від показників рівня гомоцистеїну та вітаміну D (див. розділ 2.4).

Основними критеріями ефективності комплексного лікування даних пацієнтів у віддаленому періоді були: нормалізація рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові, відсутність рецидиву стенокардії, прохідність аутовенозних шунтів, покращення якості життя.

Серед 100 (82,6 %) виписаних пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну (82,6 %) та вітаміну D (28,9 %) під спостереженням у віддаленому періоді були 48 (48 %) пацієнтів. А також, під наглядом були 15 пацієнтів (71,4 %) без метаболічних порушень після АКШ, що входили до 1-ї групи дослідження (всього виписано було 21 пацієнт).

Пацієнти, котрі входили до 1-ї групи, без метаболічних порушень приймали тільки стандартну медикаментозну терапію. Пацієнти з 2-ї та 3-ї груп дослідження з гіпергомоцистеїнемією та гіповітамінозом D починали приймати метаболічну терапію ще в стаціонарі. А в подальшому були виписані з рекомендаціями продовжити прийом призначених препаратів упродовж 3-4 місяців з наступним коригуванням дози. При візитах пацієнтів на тлі прийому препаратів відмічалась хороша переносимість вітамінних комплексів, не було виявлено побічних явищ, що могли спровокувати відмову від лікування.

За період спостереження в цілому серед усіх пацієнтів, які підлягали спостереженню, померла - 1 (0,8 %) пацієнтка через 1 місяць після виписки зі стаціонару у зв'язку з шлунково-кишковою кровотечею (неспецифічний виразковий коліт).

При першому візиті (через 3 місяці) обстеження включало: збір скарг, огляд, аналіз крові на ГЦ та вітамін D, а також спекл-трекінг Ехо-КГ. Проведено порівняльний аналіз біохімічних (ГЦ та вітамін D) показників та функціональних змін міокарда, через 3 місяці спостережень у пацієнтів усіх трьох груп, котрі входили до дослідження (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 - Динаміка деформаційних змін міокарда та рівнів ГЦ і вітаміну D у досліджуваних групах, до та після лікування через 3 місяці спостережень (n =63)

Показники	1 група		2 група		3 група	
	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,35 ±1,31	9,74 ±2,27	17,23 [∞] ±6,24	12,29*± 4,22	22,35 [∞] ±10,64	16,03 [≈] ±4,28
Вітамін D, нг/мл	55,35 [∞] ±7,82	44,82 ±13,76	55,31 [∞] ±7,23	44,79 [≈] ±14,82	19,88 [∞] ±8,71	28,95 [′] ±14,86
ФВ ЛШ,(%)	56,4 [∞] ± 9,1	65,2±5, 52	53,6 [∞] ±7,3	61,5 ±5,26	54,8 [∞] ± 4,9	59,4 [′] ±7,72
ПД ЛШ, (%)	-12,41 ±4,84	-13,10 ±3,17	-8,83 ±3,66	-12,1 ±2,66	-7,48 ±2,33	-11,11 ^{′′} ±1,83
ЦДБВ ЛШ, (%)	-12,16 ±5,48	-13,91 ±2,45	-10,16 ±4,67	-13,39 [≈] ±3,34	-8,35 ±3,61	-11,60 [′] ±2,13
ЦДАВ ЛШ, (%)	-17,38 ±9,14	-20,88 ±6,76	-12,79 ±6,13	-17,36 ^{*≈} ±4,61	-15,22 ±7,55	-13,35 [′] ±3,28
СГД ЛШ, (%)	-16,5 ±4,93	-16,30 ±2,10	-9,63 ±4,46	-15,1 [≈] ±2,36	-6,94 ±1,51	-12,53 [′] ±2,2
Примітка 1. * – p > 0,05(достовірна різниця між 1 та 2 групами). Примітка 2. ′ – p > 0,05(достовірна різниця між 1 та 3 групами). Примітка 3. ≈ – p > 0,05(достовірна різниця між 2 та 3 групами). Примітка ^{4.} ∞ - p < 0,05 (вірогідна різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих).						

За даними, наведеними у таблиці 6.4, пацієнти, котрі входили до першої групи дослідження, з нормальними показниками рівнів ГЦ та вітаміну D через 3 місяці після операції достовірного збільшення рівня ГЦ не мали. Середній рівень

ГЦ був у межах референтних значень, що склав $9,74 \pm 2,27$ мкмоль/л. Щодо рівня вітаміну D, то бачимо достовірне зниження цього показника, але в межах референтних значень (середній рівень $44,82 \pm 13,76$ нг/мл). Ці пацієнти не потребували призначення метаболічної терапії.

Щодо даних спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 1-ї групи достовірна різниця ехокардіографічних показників на долікувальному та післялікувальному обстеженні була наявна для показника ФВ ЛШ ($p < 0,05$), який виріс на 8,8 %. Також відмічено достовірне підвищення циркулярної деформації апікальних відділів ЛШ ($p < 0,05$) після операції. Решта ехокардіографічних параметрів після проведеного лікування ІХС у порівнянні не проілюструвала статистично достовірної різниці. Достовірного збільшення глобального повздовжнього стрейну не виявлено.

У пацієнтів 2-ї групи дослідження при обстеженні відмічається достовірне зниження рівня ГЦ ($p > 0,05$) на тлі прийому вітамінів групи В та фолієвої кислоти. Але, не дивлячись на прийом препаратів, рівень ГЦ ($12,29 \pm 4,22$ мкмоль/л) залишається вищим за норму. Судячи з цього можна зробити висновок, що прийом вітамінних препаратів упродовж 3 місяців недостатній для зниження рівня ГЦ і потребує продовження метаболічної терапії. У 48 % пацієнтів, котрі входили до 2-ї групи дослідження, рівень ГЦ через 3 місяці від початку лікування був у межах референтних значень, до 10 ммоль/л. Цим пацієнтам була відмінена метаболічна терапія. Як свідчить таблиця 6.4., пацієнти 2-ї групи дослідження також мали достовірне зниження рівня вітаміну D ($44,79 \pm 14,82$ нг/мл).

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ було виявлено достовірне збільшення всіх показників функціонального стану міокарда ($p > 0,05$), але деякі показники, незважаючи на лікування, залишаються достовірно нижчими у порівнянні з 1-ю групою дослідження, що говорить про зв'язок ГЦ та вітаміну D на показники деформації міокарда. Щодо ФВ ЛШ, то відмічається приріст на 7,9 %. Статистично достовірно покращився показник СГД ЛШ, що склав $-15,1 \pm 2,36$ %

після лікування, але все ще залишається нижчим від норми. Також не відмічено достовірної різниці показника СГД ЛШ у порівнянні з 1-ю групою.

У пацієнтів 3-ї групи дослідження, з більш вираженою ГЦ та дефіцитом вітаміну D, через 3 місяці від початку лікування відмічаємо достовірне зниження рівня ГЦ до $16,03 \pm 4,28$ мкмоль/л. Крім вітамінів групи B, пацієнти 3-ї групи отримували також вітамін D залежно від рівнів останнього. За даними таблиці 6.4., бачимо достовірне збільшення рівня вітаміну D до $28,95 \pm 14,86$ нг/мл, але він все ще залишається на низькому рівні.

Не дивлячись на метаболічну терапію, пацієнти із 3-ї групи дослідження мають достовірно вищий показник ГЦ ($p > 0,05$) та достовірно нижчий показник вітаміну D ($p > 0,05$) в порівнянні з 2-ю та -ю групами дослідження. Дані дослідження говорять, що у пацієнтів із більш вираженою ГЦ та дефіцитом вітаміну D на тлі прийому вітамінних препаратів упродовж 3 місяців, залишаються метаболічні порушення, які потребують продовження лікування.

Щодо даних спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 3-ї групи, відмічається достовірне підвищення ФВ ЛШ на 4,6 % після лікування, але також залишається достовірною різниця ФВ ЛШ ($p > 0,05$) у порівнянні з 1-ю групою дослідження. Всі показники деформації міокарда у цій групі достовірно підвищились ($p > 0,05$) після лікування, але зберігається достовірною різниця даних показників між групами дослідження ($p > 0,05$), що говорить про прямий зв'язок скоротливої функції міокарда з показниками рівня ГЦ та вітаміну D. У пацієнтів із більш вираженими метаболічними порушеннями відмічається повільна тенденція до збільшення показників скоротливої функції міокарда.

При проведенні візиту через 3 місяці спостереження всім пацієнтам із 3 групи дослідження та пацієнтам 2-ї групи (52 %) було рекомендовано продовжити метаболічну терапію.

Таким чином, комплексне лікування пацієнтів після АКШ сприяє покращенню біохімічних маркерів (гомоцистеїн, вітамін D), демонструє статистично достовірне покращення показників функціонального стану міокарда, що пов'язано безпосередньо з рівнем ГЦ та вітаміну D.

Через 6 місяців пацієнти повторно були викликані на візит-спостереження, під час якого їм також проводилася спекл-трекінг Ехо-КГ, аналіз крові на ГЦ та вітамін D з метою виявлення впливу терапії на функціональний стан міокарда, що представлено в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5 - Динаміка деформаційних змін міокарда та рівнів ГЦ і вітаміну D до та після лікування через 6 місяців спостережень (n =63)

Показники	1 група		2 група		3 група	
	До лікування	Через 6 місяців	До лікування	Через 6 місяців	До лікування	Через 6 місяців
1	2	3	4	5	6	7
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,35 ±1,31	9,91 ±2,08	17,23 [∞] ±6,24	12,21*± 3,09	22,35 [∞] ±10,64	13,13' ±3,64
Вітамін D, нг/мл	55,35 [∞] ±7,82	34,69 ±13,14	55,31 [∞] ±7,23	33,47 ±14,77	19,88 [∞] ±8,71	34,32 ±12,85
ФВ ЛШ, (%)	56,4 [∞] ± 9,1	66,14 ±4,58	53,6 [∞] ±7,3	61,2* ±5,83	54,8 [∞] ± 4,9	58,47' ±8,07
ПД ЛШ, (%)	-12,41 ±4,84	-12,62 ±3,11	-8,83 ±3,66	-11,80 ±2,32	-7,48 ±2,33	-11,95 ±2,23
ЦДБВ ЛШ, (%)	-12,16 ±5,48	-13,60 ±2,87	-10,06 ±4,67	-12,66 ±3,83	-8,35 ±3,61	-12,45 ±2,43

Продовження таблиці 6.5

1	2	3	4	5	6	7
ЦДАВ ЛШ (%)	-17,38 ±9,14	-21,84 ± 5,51	-12,79 ±6,13	-16,24* ±4,52	-15,22 ±7,55	-15,13' ±3,39
СГД ЛШ, (%)	-16,5 ±4,93	-16,9 ±2,24	-9,63 ±4,46	-14,82*~ ±2,90	-6,94 ±1,51	-13,64' ±1,45
Примітка 1. * – $p > 0,05$ (достовірна різниця між 1 та 2 групами). Примітка 2. ' – $p > 0,05$ (достовірна різниця між 1 та 3 групами). Примітка 3. ~ – $p > 0,05$ (достовірна різниця між 2 та 3 групами). Примітка 4. ∞ – $p < 0,05$ (вірогідна різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих).						

Судячи з даних, наведених у таблиці 6.5, пацієнти, які входили до першої групи дослідження, з нормальними показниками рівнів ГЦ та вітаміну D і через 6 місяців після аортокоронарного шунтування достовірного збільшення рівня ГЦ не мали. Середній рівень ГЦ був у межах референтних значень, що склав $9,91 \pm 2,08$ мкмоль/л. Щодо рівня вітаміну D, то бачимо достовірне зниження цього показника протягом 6 місяців після операції, але в межах референтних значень (середній рівень $34,69 \pm 13,14$ нг/мл). Було прийнято рішення цим пацієнтам призначити вітамін D у профілактичній дозі.

Що стосується даних спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 1-ї групи відмічено достовірне підвищення ФВ ЛШ ($p < 0,05$), яка виросла до $66,14 \pm 4,58$ % та циркулярної деформації апікальних відділів ЛШ ($p < 0,05$) до $21,84 \pm 5,5$ % після операції. Решта деформаційних змін міокарда після проведеного лікування ІХС у порівнянні не проілюструвала статистично достовірної різниці. Достовірного збільшення глобального позовжнього стрейну не виявлено.

За даними таблиці 6.5, у пацієнтів 2-ї групи дослідження при обстеженні через 6 місяців після виписки, рівень ГЦ залишився вищим від норми ($12,21 \pm 3,09$ мкмоль/л) та не мав достовірного зменшення ГЦ упродовж 3 місяців після останнього контролю. Це пояснюється тим, що у 8 пацієнтів (38,1 %) через 3

місяці після початку прийому метаболічних препаратів нормалізувався рівень ГЦ крові ($9,3, \pm 1,09$ мкмоль/л). Тому пацієнтам були відмінені метаболічні препарати. Під час останнього візиту (через 6 місяців після операції) середні значення ГЦ у цих пацієнтів ($n = 8$) склали $18,1 \pm 3,43$ мкмоль/л. На основі цих даних виявлено, що при нормалізації рівня ГЦ у пацієнтів із порушенням метаболізму ГЦ та вітаміну D відміна метаболічних препаратів призводить до збільшення ГЦ в 2 рази. Це свідчить, що незважаючи на нормалізацію показників рівня ГЦ, потрібно продовжувати метаболічну терапію.

Щодо рівня вітаміну D, як бачимо із таблиці 6.5, у пацієнтів 2-ї групи дослідження відмічаємо прогресивну тенденцію зниження рівня вітаміну D ($33,47 \pm 14,77$ нг/мл) упродовж 6 місяців після операції. За даними спекл-трекінг Ехо-КГ виявлено незначне погіршення функціонального стану міокарда – зниження всіх показників деформації міокарда. Достовірного збільшення ФВ ЛШ не виявлено. Ці зміни міокарда можливо порівняти зі змінами рівнів ГЦ та вітаміну D. У пацієнтів цієї групи дослідження відмічається достовірне зниження вітаміну D та у 38,1 % - збільшення рівня ГЦ у 2 рази. Ці дані говорять про ймовірний зв'язок ГЦ та вітаміну D з показниками деформації міокарда.

У пацієнтів 3-ї групи дослідження з більш вираженою ГГЦ та дефіцитом вітаміну D через 6 місяців від початку лікування відмічено достовірне зниження рівня ГЦ до $13,13 \pm 3,64$ мкмоль/л. Крім вітамінів групи B, пацієнти 3-ї групи отримували вітамін D. За даними таблиці 6.5, бачимо достовірне збільшення рівня вітаміну D до $34,32 \pm 12,85$ нг/мл, але порівнюючи всі групи дослідження, не маємо достовірної різниці між рівнями вітаміну D.

Не дивлячись на метаболічну терапію, пацієнти із 3-ї групи дослідження мають достовірно вищий показник ГЦ ($p > 0,05$) у порівнянні з 1-ю групою дослідження. Дані дослідження говорять, що у пацієнтів із більш вираженою ГГЦ на тлі прийому вітамінних препаратів упродовж 6 місяців залишаються метаболічні порушення, які потребують продовження лікування. Щодо вітаміну D, через 6 місяців після лікування відмічаємо підвищення даного показника більше 30 нг/мл.

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 3-ї групи всі показники деформації міокарда незначно покращились, але достовірного приросту між показниками через 3 і 6 місяців не виявлено. ЦДАВ ЛШ залишається достовірно меншою в порівнянні з 1-ю групою дослідження ($p > 0,05$). Маємо достовірну різницю СГД ЛШ із 1-ю та 2-ю групами дослідження ($p > 0,05$), що говорить про прямий зв'язок скоротливої функції міокарда з показниками рівня ГЦ та вітаміну D. У пацієнтів з більш вираженими метаболічними порушеннями відмічається повільна тенденція до збільшення показників скоротливої функції міокарда.

При проведенні візиту через 6 місяців спостереження всім пацієнтам із 2-ї та 3-ї груп дослідження було рекомендовано продовжити метаболічну терапію. А також пацієнтам із 1-ї та 2-ї груп був призначений вітамін D в профілактичній дозі.

Комплексне лікування пацієнтів після прямої реваскуляризації міокарда, сприяє покращенню біохімічних маркерів (гомоцистеїн, вітамін D) та демонструє статистично достовірне покращення показників функціонального стану міокарда.

Через 12 місяців пацієнти повторно викликані на візит-спостереження, під час якого також проводилась спекл-трекінг Ехо-КГ, аналіз крові на ГЦ та вітамін D з метою виявлення впливу терапії на функціональний стан міокарда, що представлено у табл. 6.6.

Таблиця 6.6 - Динаміка деформаційних змін міокарда та рівнів ГЦ і вітаміну D до та після лікування через 12 місяців спостережень (n =63)

Показники	1 група		2 група		3 група	
	До лікування	Через 12 місяців	До лікування	Через 12 місяців	До лікування	Через 12 місяців
1	2	3	4	5	6	7
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,35 ±1,31	8,56 ±1,12	17,23 [∞] ±6,24	9,96* ±2,33	22,35 [∞] ±10,64	9,06 ±2,46
Вітамін Д, нг/мл	55,35 [∞] ±7,82	39,12 ±11,57	55,31 [∞] ±7,43	34,88 ±11,60	19,88 [∞] ±8,71	37,13 ±14,47
ФВ ЛШ, (%)	56,4 [∞] ± 9,1	66,4 ±4,48	53,6 [∞] ±7,3	62,65* ±5,45	54,8 [∞] ± 4,9	62' ±5,15
ПД ЛШ, (%)	-12,41 ±4,84	-14,9 ±1,85	-8,83 ±3,66	-13,81 ±3,11	-7,48 ±2,33	-13,83 ±1,98
ЦДБВ ЛШ, (%)	-12,16 ±5,48	-14,42 ±2,81	-10,06 ±4,67	-14,34 ±3,02	-8,35 ±3,61	-14,41 ±1,72
ЦДАВ ЛШ, (%)	-17,38 ±9,14	-21,15 ±4,46	-12,79 ±6,13	-17,66* ±3,58	-15,22 ±7,55	-16,72' ±3,32
СГД ЛШ, (%)	-16,5 ±4,93	-17,28 ±1,52	-9,63 ±4,46	-15,23* ±2,80	-6,94 ±1,51	-14,79' ±1,34
Примітка 1. * – p>0,05 (достовірна різниця між 1 та 2 групами). Примітка 2. ' – p>0,05 (достовірна різниця між 1 та 3 групами). Примітка 3. ~ – p>0,05 (достовірна різниця між 2 та 3 групами). Примітка 4. ∞ - p<0,05 (вірогідна різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих).						

Судячи з даних, наведених у таблиці 6.6, пацієнти, які входили до першої групи дослідження, з нормальними показниками рівнів ГЦ та вітаміну D і через 12 місяців після аортокоронарного шунтування, достовірного збільшення рівня ГЦ не мали. Середній рівень ГЦ був у межах референтних значень, що склав $8,56 \pm 1,12$ мкмоль/л. Щодо рівня вітаміну D, то бачимо на тлі лікування достовірне збільшення цього показника через 6 місяців від початку лікування (середній рівень $39,12 \pm 11,57$ нг/мл).

Представлена графічна крива динаміки рівнів ГЦ та вітаміну D після АКШ у пацієнтів 1-ї групи дослідження (рис. 6.1).

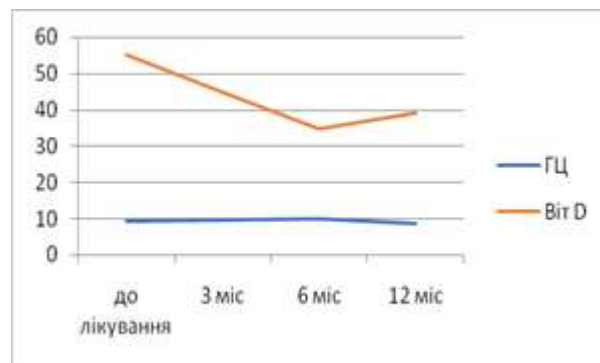


Рисунок 6.1 – Динаміка показників ГЦ та вітаміну D у пацієнтів 1-ї групи дослідження через 3-6-12 місяців після АКШ.

Що стосується даних спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 1-ї групи достовірного підвищення ФВ ЛШ не виявлено, протягом останніх 6 місяців ФВ залишається незмінною ($66,4 \pm 4,48$ %). Але відмічається достовірне збільшення всіх показників деформації міокарда ($p < 0,05$).

За даними таблиці 6.6, у пацієнтів 2-ї групи дослідження при обстеженні через 12 місяців після операції рівень ГЦ ($8,56 \pm 1,12$ мкмоль/л) та вітаміну D ($39,12 \pm 11,57$ нг/мл) нормалізувався на тлі прийому метаболічних препаратів. Ці дані підтверджують, що для зниження ГЦ потрібно не менше 6-9 місяців безперервного лікування. Та, не дивлячись на зниження рівня ГЦ, відмінити метаболічні препарати не рекомендується.

Представлена графічна крива динаміки рівнів ГЦ та вітаміну D після АКШ у пацієнтів 2-ї групи дослідження (рис. 6.2).

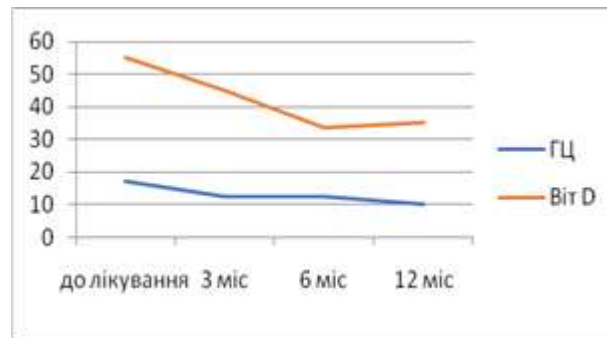


Рисунок 6.2 – Динаміка показників ГЦ та вітаміну D у пацієнтів 2-ї групи дослідження через 3-6-12 місяців після початку прийому метаболічних препаратів.

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ, виявлено достовірне покращення функціонального стану міокарда та збільшення ФВ ЛШ до $62,65 \pm 5,45$ %. Відмічаємо достовірну різницю між 1-ю та 2-ю групами дослідження в таких показниках, як ЦДАВ ЛШ та СГД ЛШ ($p < 0,05$).

У пацієнтів 3-ї групи дослідження, з більш вираженою ГЦ та дефіцитом вітаміну D, через 12 місяців від початку лікування відмічено достовірне зниження рівня ГЦ до $9,06 \pm 2,46$ мкмоль/л та достовірне збільшення рівня вітаміну D до $37,13 \pm 14,47$ нг/мл. Як бачимо, за даними таблиці 6.6, достовірної різниці між рівнями ГЦ через 12 місяців після лікування не виявлено. Також зазначаємо, що для підвищення рівня вітаміну D потрібно щонайменше 6 місяців безперервного лікування.

Представлена графічна крива динаміки рівнів ГЦ та вітаміну D після АКШ у пацієнтів 3-ї групи дослідження (рис. 6.3).

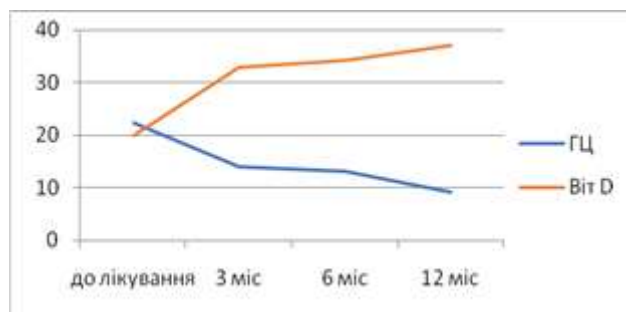


Рисунок 6.3 – Динаміка показників ГЦ та вітаміну D у пацієнтів 3-ї групи дослідження через 3-6-12 місяців після початку прийому метаболічних препаратів.

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 3-ї групи, всі показники деформації міокарда достовірно покращились через 12 місяців після лікування та після нормалізації рівнів ГЦ та вітаміну D. Проте, не дивлячись на такі зміни, ЦДАВ та СГД ЛШ залишаються достовірно меншими в порівнянні із 1-ю групою дослідження ($p > 0,05$). У пацієнтів із більш вираженими метаболічними порушеннями відмічається повільна тенденція як до збільшення показників скоротливої функції міокарда так і до нормалізації рівнів ГЦ та вітаміну D. Пацієнтам цієї групи було рекомендовано продовження метаболічної терапії в колишньому обсязі.

Отже, на фоні проведеного лікування відбувається оптимізація скоротливості міокарда у всіх трьох групах. Найбільше ці зміни виражені в групах 2-ї та 3-ї, що пов'язано з уведенням таких препаратів, що сприяють покращенню скорочувальної функції ЛШ як за рахунок позитивного впливу на інтегральний показник глобальної скоротливості - ФВ, так і за рахунок параметрів, що характеризують поздовжню скоротливість кардіоміоцитів ЛШ.

Таким чином, комплексне лікування пацієнтів із ІХС сприяє покращенню якості життя, відсутності нападів стенокардії, нормалізації біохімічних маркерів (гомоцистеїн, вітамін D), демонструє статистично достовірне покращення функціональних характеристик серця.

Проте при спостереженні в проміжку часу від 6-36 місяців були пацієнти, котрі звернулися до відділення кардіохірургії з рецидивом стенокардії. При детальному огляді з'ясувалося, що пацієнти протягом місяця після виписки зі стаціонару самостійно припинили прийом медичних препаратів.

За цим критерієм пацієнтів поділили на 2-ї підгрупи: підгрупа А (n=48) – пацієнти, котрі приймали метаболічну терапію після АКШ, та підгрупа В (n = 6) – пацієнти, які самостійно припинили прийом препаратів після АКШ (табл.6.7).

Таблиця 6.7 - Демографічні та клінічні показники у порівнюваних групах (n=54)

Показники		Підгрупа А (без подій), (n=48)	Підгрупа В (з подіями), (n=6)
1		2	3
Вік (років)		59,33 ± 5,4	58,94 ± 6,8
Чоловіки, n (%)		44 (91,6 %)	5 (83,3 %)
ІМТ, кг/м ²		29,29 ±4,34	28,89 ±5,54
Гіпертонічна хвороба, n (%)		48 (100 %)	6 (100 %)
Стабільна стенокардія та ФК, n (%)	Немає	5 (10,4 %)	0
	II ФК	23 (47,9 %)	0
	III ФК	20 (41,6 %)	1 (16,6 %)
	IV ФК	0	1 (16,6 %)
Нестабільна стенокардія, n (%)		0	4 (66,6 %)
ПШС, n (%)		45 (93,7 %)	5 (83,3 %)
Цукровий діабет, n (%)		7 (14,5 %)	3 (50,0 %)
СН, n (%)	I стадія	19 (39,5 %)	0
	II А стадія	29 (60,4 %)	4 (66,6 %)
	II Б стадія	0	2 (33,3 %)
Скарги	Загрудинний біль	0	6 (100 %)
	Задишка	3 (6,25 %)	5 (83,3 %)
	Набряки н/к	12 (25 %)	5 (83,3 %)
Гіперхолестеринемія, n (%)		4 (8,33 %)	2 (33,3 %)
Гіпергомоцистеїнемія, мкмоль/л	n (%)	2 (4,16 %)	6 (100 %)
	Середні показники	9,25 ±1,43	21,85 ±9,64 *

Продовження таблиці 6.7

1	2	3	4
Дефіцит вітаміну D, нг/мл	n (%)	9 (18,75 %)	6 (100 %)
	Середні показники	36,92 ±7,90	19,67 ±6,43*
Примітка. * – $p > 0,05$ (достовірна різниця між А та В підгрупами).			

Як бачимо із табл. 6.7, більшість пацієнтів підгрупи В мали нестабільну стенокардію, що склала 66,6 %, та прогресування серцевої недостатності II А-Б ст. у 66,6 % та 33,3 % випадків відповідно.

Також спостерігаємо достовірно вищі показники рівня ГЦ між досліджуваними групами: підгрупа А – $9,25 \pm 1,43$ мкмоль/л та підгрупа В – $21,85 \pm 9,64$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Щодо рівня вітаміну D, середні показники між досліджуваними підгрупами А та В склали $36,92 \pm 7,90$ нг/мл та $19,67 \pm 6,43$ нг/мл відповідно.

Таблиця 6.8 - Медикаментозна терапія пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D після аортокоронарного шунтування (n=54)

Препарати, котрі отримували пацієнти	Підгрупа А (без подій), (n=48)	Підгрупа В (з подіями), (n=6)
1	2	3
Клопідогрель, n (%)	48 (100 %)	5 (83,3 %)
АСК, n (%)	48 (100 %)	4 (66,6 %)
Статини, n (%)	46 (95,8 %)	4 (66,6 %)
ІАПФ, n (%)	46 (95,8 %)	6 (100 %)
ББ, n (%)	47 (97,9 %)	6 (100 %)
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	5 (10,4 %)	1 (16,6 %)
Діуретики, n (%)	35 (72,9 %)	6 (100 %)

Продовження таблиці 6.8

1	2	3
Пероральні антикоагулянти, n (%)	5 (10,4 %)	0
Інсулін, n (%)	1 (2,08 %)	1 (16,6 %)
Цукровознижуючі препарати, n (%)	6 (12,5 %)	2 (33,3 %)
Вітаміни групи В, n (%)	48 (100 %)	0
Фолієва кислота, n (%)	48 (100 %)	0
Вітамін D, n (%)	48 (100 %)	0

За даними табл. 6.8 пацієнти, котрі входили до підгрупи В з клінікою стенокардії, не приймали деякі призначені препарати, що були рекомендовані при виписці з відділення. Двоє (66,6 %) пацієнтів припинили прийом АСК та статинів, 1 (83,3 %) пацієнт – клопідогрелю та 6 (100 %) пацієнтів – прийом метаболічних препаратів, таких як вітаміни групи В та D.

Таблиця 6.9 - Динаміка ехокардіографічних та лабораторних показників до та після хірургічного лікування (n=54)

Показники	Підгрупа А (без подій), (n=48)		Підгрупа В (з подіями), (n=6)	
	До лікування	Через 12 місяців	До лікування	Через 6-36 міс. (в середньому 1,5 року)
1	2	3	4	5
Гомоцистеїн, мкмоль/л	20,35 ±1,82	9,25±1,43 [∞]	19,29 ±7,26 [∞]	22,85±9,64*
Вітамін D,нг/мл	55,35 ±7,82	36,92±7,90 [∞]	55,31±7,43 [∞]	23,45±8,32*
ФВ ЛШ, (%)	54,1 ± 8,1	65,64±4,71 [∞]	54,8±5,3 [∞]	46,43±48,5*
ПД ЛШ, (%)	-8,41±3,84	-13,8±2,85 [∞]	-8,73 ±3,16	-9,21±2,61*

Продовження таблиці 6.9

1	2	3	4	5
ЦДБВ ЛШ (%)	-9,26 ±4,48	-14,41±2,61 [∞]	-9,65±4,04	-8,34 ±2,82*
ЦДАВ ЛШ (%)	-13,89±8,64	-17,25 ±3,76 [∞]	-13,16±5,83 [∞]	-11,64±3,74*
СГД ЛШ, (%)	-7,54±2,33	-15,08 ±2,52 [∞]	-7,67±2,63 [∞]	-9,83±2,42*
Примітка 1. * – p>0,05(достовірна різниця між А та В підгрупами). Примітка 2. [∞] - p<0,05 (вірогідна різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих).				

Судячи з даних, наведених у таблиці 6.9, у пацієнтів, які входили до підгрупи А, що виконували всі наші рекомендації через 12 місяців, середній рівень ГЦ був у межах референтних значень, що склав $9,25 \pm 1,43$ мкмоль/л, а рівень вітаміну D - $36,92 \pm 7,90$ нг/мл. Але, не дивлячись на нормалізацію показників рівня ГЦ та вітаміну D, пацієнтам продовжено метаболічну терапію.

Що стосується даних спекл-трекінг Ехо-КГ, відмічено достовірне підвищення ФВ ЛШ ($p < 0,05$), яка виросла до $65,64 \pm 4,71$, та всіх показників деформації міокарда через 12 місяців після лікування.

За даними таблиці 6.9 у пацієнтів підгрупи В при першому зверненні в середньому через 1,5 року після виписки рівень ГЦ достовірно підвищився до $22,85 \pm 9,64$ мкмоль/л. Щодо рівня вітаміну D, у пацієнтів даної підгрупи дослідження відмічаємо достовірне зниження останнього до $23,45 \pm 8,32$ нг/мл.

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ було виявлено достовірне погіршення функціонального стану міокарда: зниження всіх показників деформації міокарда ($p < 0,05$), а також достовірне зниження ФВ ЛШ до $46,43 \pm 8,5$ %. Ці дані говорять про ймовірний зв'язок ГЦ та вітаміну D з показниками деформації міокарда.

6.3 Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів після аортокоронарного шунтування із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D (за даними коронарошунтографії)

Пацієнтам підгрупи А з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну, котрі входили до 2-ї і 3-ї груп дослідження з метою діагностики прохідності аутовенозних шунтів була проведена МСКТ коронарошунтографія (n=11) в амбулаторних умовах (табл. 6.10). При цьому клініки стенокардії та інших скарг при огляді пацієнтів не було виявлено.

Таблиця 6.10 - Дані МСКТ коронарошунтографії в пацієнтів підгрупи А після операції у віддаленому п/о періоді (n=11)

№	Дата та назва операції	Дані МСКТ коронарошунтографії / дата виконання
1	04.10.2017р АКШ ЗНГОА, ПМША та 1 ГТК	Функціонуючі шунти до ЗНГОА, ПМША та 1ГТК – 13.09.2019 р.
2	09.10.2017р АКШ ПМША та ГТК.	Функціонуючий У-подібний шунт до ПМША та ГТК - 22.03.2018 р.
3	30.11.2017р АКШ ПКА, ПМША та 1ДА	Функціонуючі шунти до ПКА, ПМША, 1 ДА – 15.11.2019 р.
4	12.12.2017р АКШ ПКА, ПМША та ГТК	Функціонуючі шунти до ПКА, ПМША та ГТК – 29.03.2019 р.
5	02.01.2018 р АКШ ПКА, 2ДА, МКА з ПМША	Функціонуючі шунти до ПКА, 2ДА, МКА з ПМША – 07.11.2019 р .
6	22.01.2018р АКШ ПКА, ГТК та МКА з ПМША	Функціонуючі шунти до ПКА, ГТК та МКА з ПМША – 12.07.2019 р.
7	26.03.2018 АКШ ПМША та 1ГТК	Функціонуючі шунти до ПМША та 1 ГТК, функціонуючий стент ПКА – 08.01.2019 р.
8	10.05.2018р АКШ ПКА та ГТК	Функціонуючі шунти до ПКА та ГТК – 12.02.2019 р.
9	08.06.2018 р АКШ ПКА та МКА з ПМША	Функціонуючі шунти до ПКА та МКА з ПМША – 25.04.2019 р.
10	21.06.2018р АКШ ПКА, ПМША та ДА.	Функціонуючі шунти до ПКА, ПМША та ДА – 04.07.2019 р.
11	26.09.2018 р АКШ ПМША	Функціонуючий АК шунт до ПМША – 27.12.2018 р

Як свідчать дані табл. 6.10, у пацієнтів, хворих на ІХС, з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну через $13,8 \pm 6,3$ місяця після аортокоронарного шунтування, за даними МСКТ КА, всі аортокоронарні шунти прохідні, прогресування атеросклерозу не виявлено.

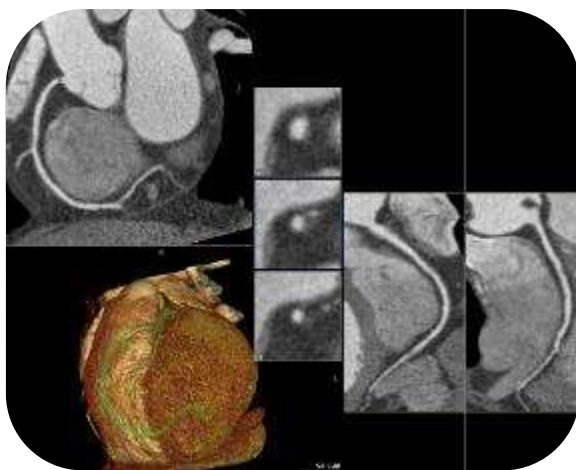
Клінічний приклад №1.

Пацієнт П., 1981 р., ІХ № 20194, 2017 р.;

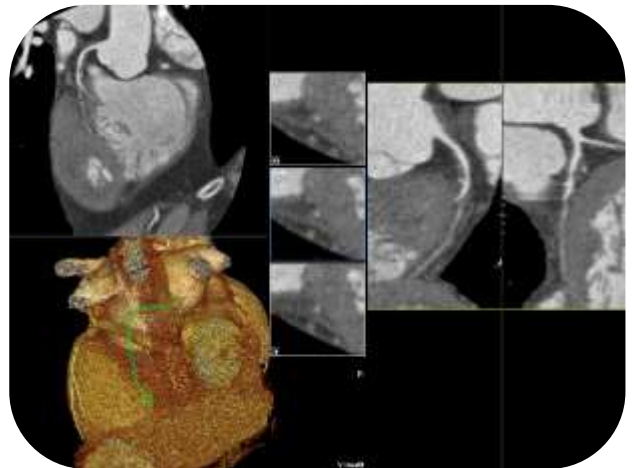
При госпіталізації мав скарги на біль за грудиною та задишку при мінімальному фізичному навантаженні, котрі купуються прийомом нітрогліцерину, слабкість, набряки нижніх кінцівок.

Із анамнезу: вважає себе хворим протягом останнього року, коли вперше відмітив появу вищеперерахованих симптомів. Після стресової ситуації (учасник бойових дій в АТО) переніс гострий інфаркт міокарда. Пройшов всі етапи реабілітації. В амбулаторних умовах була виконана МСКТ КА. Консультований кардіохірургом, на основі даних МСКТ КА виявлені абсолютні показання до прямої реваскуляризації міокарда в умовах ШК.

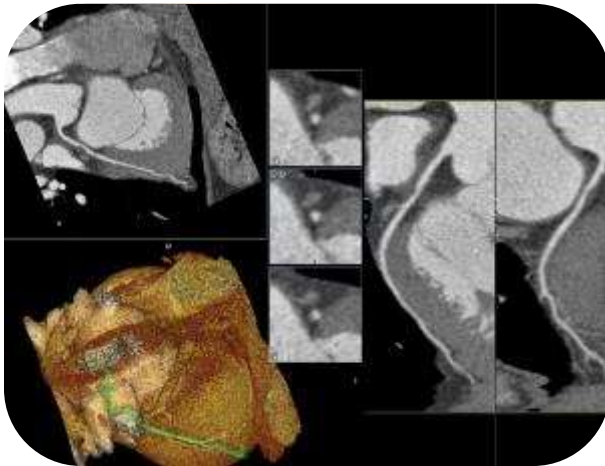
Дані МСКТ КА: стеноз ПКА в проксимальній частині 50-60 %, оклюзія ПМША в проксимальній частині, стеноз ОА 60 % (рис.6.4).



А



Б



В

Рисунок 6.4 – МСКТ коронарних артерій: А-стеноз правої коронарної артерії в проксимальній частині; Б- оклюзія передньої міжшлуночкової артерії в проксимальній третині; В- стеноз огиначаючої артерії.

Рисунок 6.4, аркуш 153.

Спекл-трекінг Ехо-КС до операції: гіпокінезія передне-перетинкового сегменту середнього та апікального відділів ЛШ. Поздовжній стрейн ЛШ -6,7 %, циркулярний базальний стрейн ЛШ -15,71 %, циркулярний апікальний стрейн ЛШ -20,1%, середній глобальний стрейн ЛШ -10,9 %, ФВ ЛШ 51 %.

Лабораторні дослідження: рівень ГЦ - 13,89 мкмоль/л, вітамін Д – 14,64 нг/мл, холестерин - 4,6 ммоль/л, фібриноген - 4,6 г/л, глікований гемоглобін - 5,3 %.

У результаті обстеження виставлений клінічний діагноз: ІХС. Стенокардія напруги 4 ФК. ПІКС. СН 2 Аст. ГХ 3 ст.

Операція: 22.01.2018 р – АКШ аутовеною ПКА, 1ГТК та МКА з ПМША в умовах ШК та ФХК.

Виписка: 05.02.2018 року в задовільному стані з рекомендаціями продовжити прийом препаратів: подвійна антитромбоцитарна терапія, статини, бета-блокатори, інгібітори АПФ, вітаміни групи В, фолієва кислота, вітамін D.

Пацієнт протягом 1,5 року з'являвся на контрольні візит-спостереження через 3, 6 та 16 місяців після виписки зі стаціонару. Приділено увагу динаміці змін рівнів ГЦ та вітаміну D, та динаміці показників деформації міокарда у хворого на ІХС після отриманого лікування (табл. 6.11, рис. 6.5).

Таблиця 6.11 - Динаміка рівнів ГЦ, вітаміну D та показників деформації міокарда, на фоні проведеного лікування у пацієнта після АКШ із 3-ї групи дослідження

Показники	До лікування	Через 3 міс.	Через 6 міс.	Через 16 міс.
Гомоцистеїн, мкмоль/л	13,89	13,32	11,88	7,56
Вітамін D, нг/мл	14,64	16,22	28,54	34,65
ФВ ЛШ, (%)	51	69	68	66
ПД ЛШ, (%)	-6,7	-12,97	-13,66	-15,64
ЦДБВ ЛШ (%)	-15,71	-16,91	-16,52	-14,52
ЦДАВ ЛШ (%)	-13,1	-16,19	-17,74	-18,74
СГД ЛШ, (%)	-10,9	13,5	-15,49	-16,54

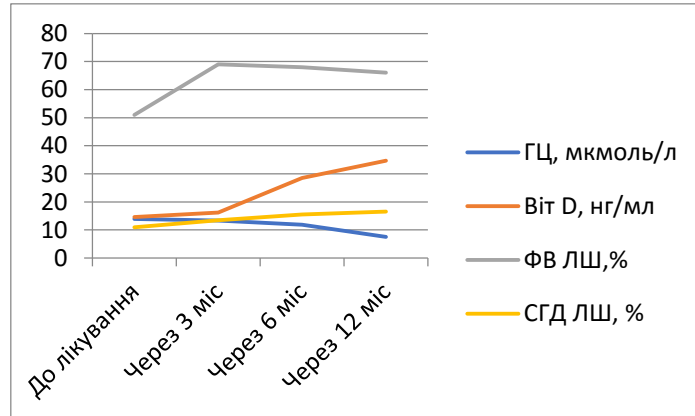


Рисунок 6.5 – Динаміка рівнів ГЦ, вітаміну D, ФВ ЛШ та СГД ЛШ на фоні проведеного лікування.

Як видно з табл. 6.11, рис. 6.5, спостерігається незначне зниження рівня ГЦ плазми крові протягом року, але зниження до референтних значень (7,56 мкмоль/л) бачимо тільки через 12 місяців після початку прийому метаболічних препаратів. Щодо рівня вітаміну D, відмічаємо підвищення

останнього до референтних значень (34,65 нг/мл) тільки через 6 місяців після лікування (рис.6.5).

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ (табл.6.11), у цього пацієнта з 3-ї групи всі показники деформації міокарда достовірно покращилися через 12 місяців після лікування та після нормалізації рівнів ГЦ та вітаміну D. Це говорить про те, що у пацієнтів із більш вираженими метаболічними порушеннями відмічається повільна тенденція як до збільшення показників скоротливої функції міокарда, так і до нормалізації рівнів ГЦ та вітаміну D. Даному пацієнту було рекомендовано продовження метаболічної терапії в колишньому обсязі.

Також пацієнту була виконана МСКТ – коронарошунтографія (12.07.2019р): Післяопераційний стан хворого дозволяє зробити такі висновки: є функціонуючі аортокоронарні шунти до ПКА та ЛГТК, функціонуючий мамарокоронарний шунт до ПМША з достатнім контрастуванням артерій проксимальніше та дистальніше анастомозів (рис. 6.6).

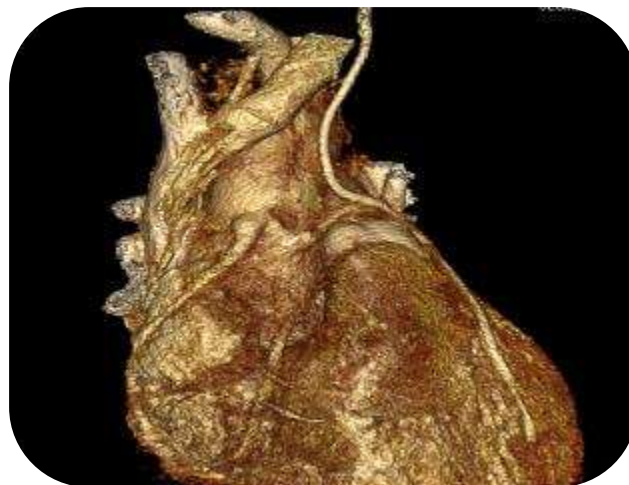


Рисунок 6.6 – МСКТ- шунтографія: стан після АКШ ПКА, ЛГТК та МКА з ПМША (через 16 місяців після операції).

За 3 роки спостережень зафіксовано у 6 (6 %) пацієнтів рецидив стенокардії. Ці пацієнти після виписки зі стаціонару жодного разу не були на прийомі. Під час детального огляду виявилось, що пацієнти самостійно припинили прийом деяких препаратів, в тому числі й для корекції порушень метаболізму вітаміну

D та гомоцистеїну. Пацієнти самостійно звернулися до відділення кардіохірургії з клінікою стенокардії.

В амбулаторних умовах пацієнтам була виконана МСКТ коронарошунтографія чи селективна коронарошунтографія (в стаціонарних умовах) (табл.6.12).

Таблиця 6.12 - Дані коронарошунтографії у пацієнтів підгрупи В з рецидивом стенокардії

№	Дата операції/ повторного дослідження	Назва операції: АКШ	Дані коронарошунтографії		Примітка
			Аутовенозні шунти	Прогрес. Атеросклерозу	
1	2	3	4	5	6
1	26.12.2017 03.04.2019	ПКА ПМША	Дисфункція Функціонує	Стеноз ОА 90% із тотальним кальцинозом.	15.04.2019 імплантація стента в ОА
2	18.07.2018 24.09.2019	ПКА ПМША МКА з ДА	Функціонує Функціонує Дисфункція МКА	Оклюзія ПКА в с/3 (до операції був стеноз 60-70%)	
3	19.09.2018 10.05.2019	ПКА ІГТК ПМША	Функціонує Функціонує Дисфункція АК шунта	Не виявлено.	21.05.2019 імплантація стента в шунт до ПМША
4	05.06.2019 14.09.2019	ПКА ГТК ПМША	Дисфункція Дисфункція АК шунта Дисфункція	Не виявлено.	Продовження медикаментозної терапії для купування нападів стенокардії та корекції метаболічних порушень.

Продовження таблиці 6.12

1	2	3	4	5	6
5	21.06.2019	ПМША	Функціонує	Стеноз ОА 100 % Стеноз ПКА до 50 % Стеноз стовбура ЛКА 70 %	09.10.20219 імплантація стеннта в шунт до 1ГТК та стовбур ЛКА
	27.09.2019	1ГТК	Дисфункція, стеноз 90%		
		2ГТК	Функціонує		
	27.07.2020	ПМША	Дисфункція - оклюзія	Стеноз ОА 100 % Стеноз ПКА 60-70 %	Імплантація стеннта в шунт ПМША
		1ГТК	Функціонує - стент		
		2 ГТК	Функціонує		
		Ст. ЛКА	Функціонує - стент		
	6	18.11.2018	ПКА	Функціонує	Стеноз ОА 80 %
26.02.2019		ПМША	Дисфункція – стеноз до 50%		
		ГТК	Функціонує		

Як бачимо з табл.6.12, при виконанні коронарошунтографії у пацієнтів із рецидивом стенокардії через $8,5 \pm 4,8$ місяця після операції виявлені такі зміни: з 16 аортокоронарних (5 – до ПКА, 6 – до ПМША, 4 – до 1 ГТК, 1- до 2ГТК) шунтів та 1 мамарно-коронарного шунта (МКШ) до ДА виявлена дисфункція 8 аортокоронарних шунтів та 1 МКШ. Із них по 2 (12,5 %) до ПКА та 1 ГТК, 4 (25 %) до ПМША та 1 (100 %) МКА до ДА. Також у 4 (66,6 %) пацієнтів виявлено прогресування атеросклерозу: у 3 (50 %) пацієнтів був виявлений критичний стеноз ОА у 1 (16,6 %) – оклюзія ПКА і стеноз стовбура ЛКА 70 % у 1 (16,6 %) пацієнта. Пізніше 4 (66,6 %) пацієнтам було виконано стентування: в 2 (33,3 %) випадках – імплантація стента в ОА, в 1(16,6 %) випадку – в ПКА, та в 1 (16,6 %) випадку спочатку було виконано імплантацію стентів в аортокоронарний шунт до 1 ГТК та стовбур ЛКА, а потім, через 3 місяці, – імплантація стента в аортокоронарний шунт до ПМША.

Клінічний приклад №2.

Пацієнт С., 1954 р., ІХ № 22146, 2017 р.;

При госпіталізації скаржився на біль за грудиною при мінімальному фізичному навантаженні, який купується прийомом нітрогліцерину; задишку, слабкість, підвищення АТ до 180 мм.рт.ст., набряки нижніх кінцівок.

Із анамнезу: хворіє останні пів року, коли вперше відмітив появу вищеперерахованих скарг. У зв'язку з прогресуванням нападів стенокардії кардіологом був направлений до обласного кардіодиспансеру для проведення селективної КАГ.

Дані КАГ: оклюзія ПКА в середній третині, стеноз ПМША 95 % проксимальніше 1ДА до 2ДА.

Спекл-трекінг Ехо-КС до операції: гіпокінезія передньоперетинкового сегменту середнього та апікального відділів ЛШ та задньобазального відділу ЛШ. Поздовжній стрейн ЛШ -9,24 %, циркулярний базальний стрейн ЛШ -13,86 %, циркулярний апікальний стрейн ЛШ -8,53 %, середній глобальний стрейн ЛШ -8,43 %, ФВ ЛШ 52 %.

Лабораторні дослідження: рівень ГЦ - 23,95 мкмоль/л, вітамін D – 28,67 нг/мл, холестерин 4,76 ммоль/л, фібриноген 5,3 г/л, глікований гемоглобін 6,0 %.

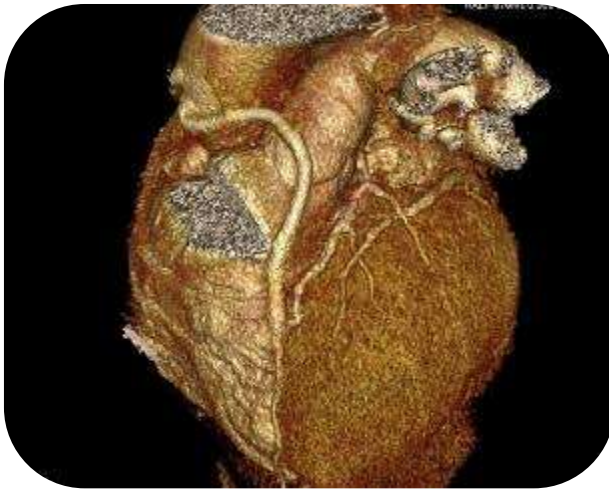
При обстеженні виставлений клінічний діагноз: ІХС. Стенокардія напруги 4 ФК. СН 2 А ст. ГХ 3 ст.

Операція: 26.12.2017 р – АКШ аутовеною ПКА та ПМША в умовах ШК та ФХК.

Виписаний 22.01.2018 року в задовільному стані з рекомендаціями. Але протягом місяця після виписки пацієнт самостійно припинив прийом клопідогрелю, вітаміну В, фолієвої кислоти, вітаміну D. При запрошенні в телефонному режимі до відділення на контрольні дослідження, пацієнт відмовився.

Через 9 місяців після виписки зі стаціонару пацієнт відмітив погіршення стану. З'явилася задишка при мінімальному фізичному навантаженні, серцебиття, дискомфорт за грудиною.

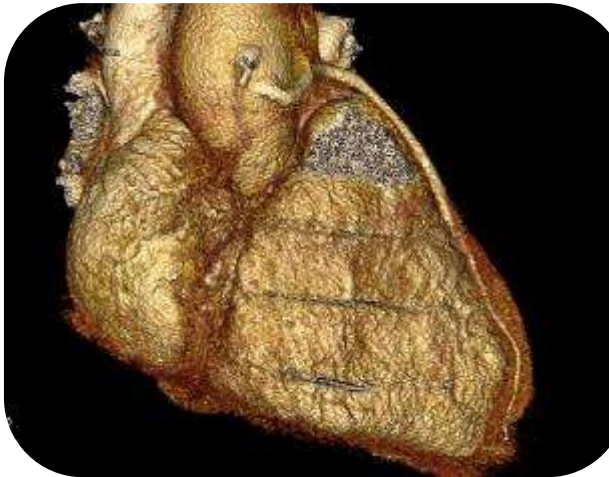
В амбулаторних умовах була виконана МСКТ коронарошунтографія 03.04.2019 р. Висновок: є функціонуючий аортокоронарний шунт до ПМША без стенотичних уражень (рис. 6.7, А), дисфункція шунта до ПКА (культя шунта від висхідної аорти) (рис. 6.7, В, Г), стеноз ОА до 90 % із тотальним кальцинозом (рис. 6.7, Б)



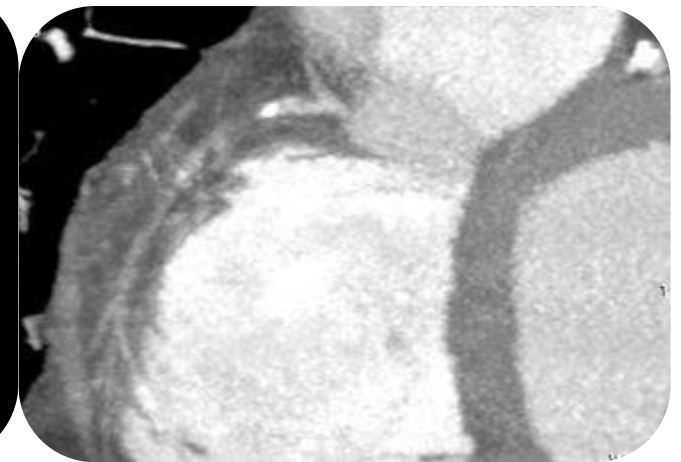
А



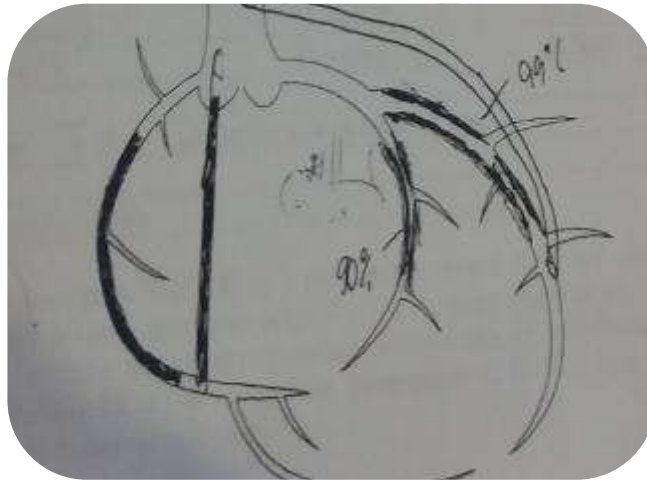
Б



В



Г



Д

Рисунок 6.7 – Дані МСКТ-шунтографії у пацієнта з порушенням метаболізму ГЦ та вітаміну Д: А- функціонуючий аортокоронарний шунт до ПМША; Б - стеноз ОА до 90% із тотальним кальцинозом артерії; В, Г - дисфункція шунта до ПКА (культя шунта від висхідної аорти); Д – схематичне зображення коронарошунтографії.

Рисунок 6.7, аркуш 160.

Повторна госпіталізація: 12.04.2019 року (ІХ № 6835).

Спекл-трекінг Ехо-КС при повторному обстеженні: зберігається гіпокінезія передньоперетинкового сегменту середнього та апікального відділів ЛШ, базальних та середніх задньобокових сегментів ЛШ. Поздовжній стрейн ЛШ - 4,97 %, циркулярний базальний стрейн ЛШ -11,46 %, циркулярний апікальний стрейн ЛШ -7,76 %, середній глобальний стрейн ЛШ -6,89 %, ФВ ЛШ 57 %.

Лабораторні дослідження: рівень ГЦ - 25,87 мкмоль/л, вітамін D –21,43 нг/мл. Холестерин 5,6 ммоль/л, Фібриноген 3,2 г/л.

За даними селективної КАГ (15.04.2019 р), виявлені такі зміни: стеноз ОА на рівні ГТК 70 %, дисфункція АК шунта до ПКА, функціонуючий АК шунт до ПМША (рис. 6.8.)

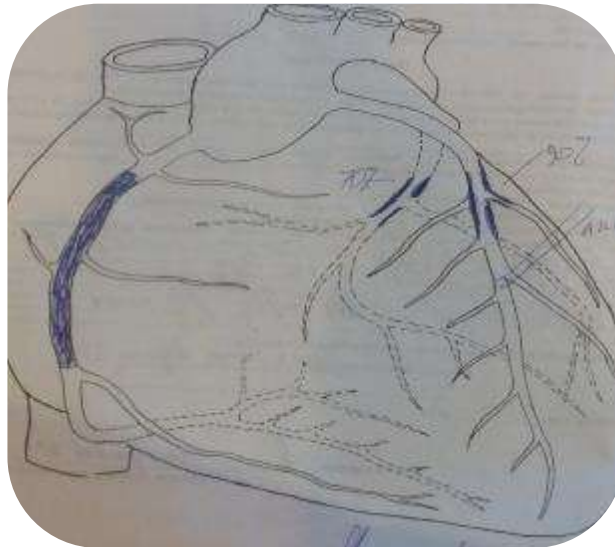


Рисунок 6.8 – Схематичне зображення селективної коронарошунтографії.

Виконана операція: 15.04.2019 року – імплантація стента в ОА.

Як бачимо з клінічного прикладу № 2, пацієнт входив до 3-ї групи дослідження і мав до операції порушення метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну. Також, за даними спекл-трекінг Ехо-Кс, відмічаємо зниження повздожнього, циркулярного та середнього глобального стрейнів ЛШ. При цьому ФВ ЛШ була 52 %. Не дивлячись на проведену операцію, пацієнту потрібно було приймати медикаментозну терапію, але через певний час пацієнт припинив прийом деяких препаратів. Протягом 8 місяців пацієнт почував себе добре, переносив фізичні навантаження, задишка не турбувала, прийоми лікаря не відвідував. Потім пацієнт відчув погіршення стану та звернувся до кардіохірурга за допомогою. Як бачимо із досліджень, таких як МСКТ КА, прогресування атеросклерозу - стеноз ОА до 90 %, якого до операції не було, а також дисфункція одного із двох аортокоронарних шунтів.

За даними біохімічних досліджень, встановлено достовірне підвищення рівня ГЦ до 26,87 мкмоль/л (до операції - 23,95 мкмоль/л, $p < 0,05$) та зниження вітаміну D – 21,43 нг/мл (до операції - 28,67 нг/мл, $p < 0,05$). Було з'ясовано, що при відміні метаболічних препаратів у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ, навіть при нормалізації даних показників, відбувається різке достовірне підвищення рівня ГЦ та достовірне зниження рівня вітаміну D за короткий проміжок часу.

За даними спекл-трекінг Ехо-Кс, у даного хворого спостерігаємо зниження всіх показників деформації міокарда: достовірне зниження поздовжнього стрейну до 4,97 %, циркулярного базального стрейну ЛШ до 11,46 % та середнього глобального стрейна ЛШ – 6,89 % в порівнянні з даними до операції. При цьому ФВ ЛШ збільшилась на 5 %.

Підсумовуючи дані підрозділу, можна зробити висновок, що розроблений спосіб диференційованого лікування має позитивний вплив на основні показники гемодинаміки, відбувається поліпшення скоротливої функції ЛШ, що проявляється зростанням ФВ уже через 3 місяці. Через 12 місяців ці зміни стають ще виразнішими.

6.4 Оцінка якості життя пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну після аортокоронарного шунтування у віддаленому післяопераційному періоді

Останнім часом у вітчизняній і світовій науковій літературі практично відсутні дані про вплив метаболічної терапії при порушенні метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на якість життя пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування. При цьому питання якості життя пацієнтів після АКШ вимагає подальшого вивчення. Тому з'ясування цього питання – є актуальним для науки сьогодні і має практичне значення, в першу чергу до підтвердження позитивного впливу метаболічної терапії на якість життя пацієнтів.

Опитувальник якості життя «SF-36» пацієнти заповнювали при госпіталізації до відділення, а потім через 6 і 12 місяців спостереження після аортокоронарного шунтування.

Проведене дослідження, в якому вивчалось призначення метаболічної терапії у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну, вплинуло на зміни показників якості життя після оперативного лікування.

6.4.1 Оцінка якості життя пацієнтів підгрупи А в долікувальному та віддаленому післяопераційному періоді після аортокоронарного шунтування

Для оцінки якості життя хворих підгрупи А у віддаленому післяопераційному періоді використовувався опитувальник «SF-36». Анкетування проводилося до операції, а потім через 6 і 12 місяців після операції, що включало в себе аналіз фізичного та психічного здоров'я, табл. 6.13.

Таблиця 6.13 – Показники якості життя хворих підгрупи А за шкалами опитувальника «SF-36» (n = 48)

Показникшкали	Бали		
	До лікування M ±m	Через 6 міс. M ±m	Через 12 міс. M ±m
1	2	3	4
Фізичне функціонування (PF)	31,25±2,64	56,64±2,84	78,8±3,72*
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RF)	40,48±3,74	70,41±5,22	88,87±4,79*
Інтенсивність болю (BP)	51,78±2,17	64,71±2,75	71,25±2,63*
Загальний стан здоров'я (GH)	32,54±1,84	58,83±3,74	73,68±4,74*
Життєва активність (VT)	29,14±1,83	54,78±2,79	69,72±2,61*
Соціальне функціонування (SF)	48,69±2,23	57,90±2,67	69,02±2,08*
Рольове функціонування, обумовлене емоційною сферою (RE)	38,17±3,87	57,81±3,84	64,97±3,69*
Психологічне здоров'я (MH)	36,15±1,87	48,86±2,45	75,45±2,94*
Примітка: * p < 0,05.			

Згідно з таблицею 6.13, середні показники якості життя хворих на доопераційному періоді значно відрізнялися від рівня ідеального здоров'я. При

аналізі встановлено, що у пацієнтів при госпіталізації до відділення були порушення показників психологічного здоров'я, фізичного функціонування та сфери соціальних взаємин. Пацієнти при огляді висловлювали скарги на погане самопочуття, біль за грудиною, зниження життєздатності, стомлюваність, страх виникнення болю, що призвело до зниження життєвої активності, енергії та фізичного болю, дискомфорту.

Протягом дослідження було відзначено достовірне покращення показників якості життя пацієнтів, включених у дослідження. Результати 6- та 12 - місячного спостереження за кожним із показників опитувальника «SF-36» представлені в таблиці 6.13. Було досягнуто достовірне поліпшення як фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я пацієнтів після завершення 6 та 12 місяців спостережень.

При цьому й рівень ГЦ достовірно зменшувався (таблиця 6.4.) і досягнув референтних значень у 65 % пацієнтів через 3 місяці лікування. Щодо вітаміну D, відмічено достовірне його збільшення вітаміну D (середні показники $36,92 \pm 7,90$ нг/мл) через 6 місяців лікування. Це говорить про те, що протягом 12 місяців лікування досягається стабілізація показників рівня ГЦ та вітаміну D.

Оскільки спеціальних досліджень впливу метаболічної терапії на якість життя пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ після АКШ, за даними зарубіжної та вітчизняної літератури не проводилося, то дуже складно порівняти отримані нами результати з результатами інших досліджень.

В даній роботі було показано, що у пацієнтів після АКШ, які отримували додатково метаболічну терапію, як правило, не виникало рецидивів стенокардії, поліпшення якості життя зберігалось як у ранні, так і у віддалені терміни (до 3 років спостереження) після аортокоронарного шунтування.

6.4.2 Оцінка якості життя пацієнтів підгрупи В у віддаленому післяопераційному періоді після аортокоронарного шунтування

До підгрупи В (n = 6) були віднесені пацієнти з рецидивом стенокардії на тлі відмови прийому призначених препаратів. Анкетування за допомогою опитувальника «SF– 36» проводилося при зверненні через $18 \pm 7,4$ місяців після оперативного втручання, табл. 6.14.

Таблиця 6.14 - Показники якості життя хворих підгрупи В групи порівняння за шкалами опитувальника «SF-36» (n = 6)

Показник шкали	Бали	
	До лікування M ±m	Через 6-36 міс. (1,5 року) M ±m
1	2	3
Фізичне функціонування (PF)	31,27±2,68	35,12±2,82*
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RF)	41,68±3,74	44,87±3,69*
Інтенсивність болю (BP)	52,55±3,67	55,15±3,47*
Загальний стан здоров'я (GH)	33,77±2,36	36,48±2,84*
Життєва активність (VT)	31,12±1,72	33,62±1,31*
Соціальне функціонування (SF)	48,66±3,13	51,72±3,37*
Рольове функціонування, обумовлене емоційною сферою (RE)	37,14±3,77	36,27±3,72*
Психологічне здоров'я (MH)	32,14±2,37	35,15±2,29*
Примітка: * p<0,05.		

За показниками таблиці 6.14 у пацієнтів із поверненням стенокардії після АКШ, як в доопераційному, так і у віддаленому періодах, показники якості життя значно відрізняються від рівня ідеального здоров'я. Найбільш значущими порушеннями були показники психічного здоров'я, фізичного функціонування та сфери соціальних взаємин. При детальному аналізі ці пацієнти скаржилися на больовий синдром, погіршення стану, незважаючи на проведену операцію. Також пацієнти відмічали, що при виписці зі стаціонару

самопочуття було краще, ніж тепер. При цьому було виявлено, що основними факторами, які призводять до рецидивів стенокардії у віддалені терміни після АКШ уданих хворих, є гіпергомоцистеїнемія, дефіцит вітаміну D, дисліпідемія в результаті відмови пацієнтів від прийому медичних препаратів. Причому рівень ГЦ у цій групі хворих достовірно збільшився, середні показники становили $21,85 \pm 9,64$ мкмоль/л. Щодо вітаміну D, відмічено достовірне зменшення вітаміну D (середні показники $19,67 \pm 6,43$ нг/мл).

Отже, корекція метаболічних порушень та порушень ліпідного обміну обов'язково необхідна пацієнтам, які перенесли хірургічне втручання на судинах серця. Наше дослідження показало достовірне покращення якості життя й хорошу ефективність вітамінних препаратів у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ після АКШ.

Матеріали розділу відображені у наступних публікаціях: [59].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними світової тематичної наукової літератури та епідеміологічними дослідженнями, захворюваність на ІХС у світі за останні десятиліття зросла на 16,6 %, і сьогодні вона посідає одне з перших місць у структурі смертності сучасного людства [144]. Такі ж закономірності спостерігаються й в Україні [16, 27, 85], тільки за 2016 рік смертність від ССЗ становила 920,3 особи на 100 тис. населення [92].

Більша частина хворих, що потребують реваскуляризації міокарда, мають багато факторів, які обтяжують стан хворого: тривалий анамнез стенокардії зі значними порушеннями скорочувальної функції міокарда, з важкою серцевою недостатністю, супутньою патологією та з метаболічними порушеннями [36, 82, 96].

Аортокоронарне шунтування дозволяє покращити коронарний кровообіг, але ефективність такої операції може обмежуватися розвитком рестенозування за рахунок проліферації та міграції гладком'язових клітин, до чого призводить ендотеліальна дисфункція, яка в свою чергу являється основою атеросклерозу та провідною патогенетичною ланкою при гіпергомоцистеїнемії та гіповітамінозі D [29, 110]. Однак наразі час жоден із запропонованих способів профілактики рестенозу аортокоронарних шунтів не забезпечує достатнього захисту від цього ускладнення.

Поліпшення діагностики у сучасній медицині, вдосконалення медикаментозного лікування пацієнтів із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D, розробка нових методів хірургічного лікування, впровадження методів післяопераційної реабілітації – все це дає можливість отримати кращі результати хірургічного лікування ІХС.

Метою даної роботи стало поліпшення результати хірургічного лікування хворих на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну шляхом

удосконалення діагностичного протоколу й диференційованого підходу до лікування до та після аортокоронарного шунтування.

Для вирішення вказаної мети були поставлені такі **задачі** дослідження:

1. Виявити ступінь кальцинозу коронарних артерій при порушенні метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну перед реваскуляризацією міокарда.

2. Дослідити ступінь запалення атеросклеротичної бляшки коронарних артерій у хворих з ГГЦ і гіповітамінозом D та з'ясувати вплив цих порушень на судинну стінку аорти й вени, взятих при аортокоронарному шунтуванні.

3. Дослідити функціональний стан міокарда при порушенні метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну в до та післяопераційному періодах.

4. Розробити диференційований підхід до лікування пацієнтів, хворих на ІХС, з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D до та після операції аортокоронарного шунтування.

5. Вивчити найближчі результати хірургічного лікування пацієнтів із ІХС при порушенні метаболізму гомоцистеїну й вітаміну D.

6. Оцінити віддалені результати хірургічного лікування хворих на ІХС з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D.

Дослідження проведене у чотири етапи. На першому етапі відбувалося загальне клінічне обстеження, збір анамнезу з виявленням факторів ризику ІХС, огляд і фізикальне обстеження в динаміці. При зборі анамнестичних даних аналізувалися також тривалість захворювання, наявність або відсутність у минулому перенесеного інфаркту міокарда. Лабораторне обстеження рівня гомоцистеїну, вітаміну D, ліпідного профілю, реологічних властивостей крові, продуктів перекисного окислення ліпідів, а також інструментальні методи дослідження коронарних судин та функціональний стан міокарду.

На другому етапі за даними клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень вивчався вплив рівнів ГЦ та вітаміну D на течію та поширеність атеросклерозу. Також вивчали вплив метаболічних порушень на процес ремоделювання міокарда, на ступінь кальцинозу КА.

На третьому етапі дослідження вдосконалювали діагностично-лікувальний підхід. Вивчали ступінь запальної реакції атеросклеротичної бляшки в пацієнтів із ГГЦ і дефіцитом вітаміну D та зміни стінки аорти та ПСВ. Аналізувалися ранні результати хірургічного лікування ІХС.

На четвертому етапі вивчалися віддалені результати після прямої реваскуляризації міокарда у пацієнтів з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D.

Проведене дослідження було моноцентровим, когортним, відкритим, проспективним.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Softwareinc. (ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (ліцензія 00331-10000-00001-AA404) з використанням параметричних та непараметричних критеріїв.

Залежно від виду розподілення та типу досліджуваної ознаки проводився вибір класу статистичних методів (параметричних та непараметричних). За критеріями Шапіро-Уїлка (W) проводився аналіз відповідності виду розподілення ознаки закону нормального розподілення.

Для оцінки достовірної різниці абсолютних значень середніх величин були застосовані непараметричні методи статистичного аналізу: критерій Манна-Уїтні (U) для непов'язаних груп та критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп.

Для аналізу зв'язку використовували коефіцієнт гамма (γ) та для бінарних змінних - аналіз асоціації на основі таблиць спряженості Пірсона та коефіцієнту контингенції (K) (якщо коефіцієнт більше 0,3, зв'язок вважається підтвердженим).

Дані в тексті й таблицях представлені у вигляді $M \pm m$ (середнього арифметичного \pm стандартне відхилення) у випадку нормального розподілу досліджуваної ознаки. Статистично значимими в нашому дослідженні вважалися результати, якщо рівень $p < 0,05$.

Усі пацієнти були обстежені та прооперовані у відділенні кардіохірургії КНП «Запорізької обласної клінічної лікарні» ЗОР з вересня 2017 по липень 2019 року.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти, хворі на ішемічну хворобу серця, з підтвердженою патологією коронарних артерій та документально завіреною добровільною згодою пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: вік старше 75 років; онкологічна патологія; хронічні захворювання у стадії декомпенсації; цироз печінки; ниркова недостатність; тяжкі інфекційні захворювання (прогресуючий перебіг вірусних гепатитів В та С, ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс); ревматичні захворювання; захворювання шлунково-кишкового тракту; курці; небажання пацієнта брати участь у дослідженні.

У дослідження включені 133 хворих із діагнозом ІХС. Вік пацієнтів варіював від 27 до 74 років, середній вік – $(59,34 \pm 8,37)$ років.

Виявлено статистично значуще переважання чоловіків – 117 (87,96 %) над жінками – 16 (12,03 %), $p > 0,05$.

Залежно від функціонального класу серцевої недостатності за NYHA: серцева недостатність (СН) І стадії була виявлена у 9 (6,76 %) пацієнтів, ІІ стадія СН була у 124 (93,23 %) хворих. Перенесли інфаркт міокарда 88 (66,16 %) хворих. Тривалість захворювання до моменту госпіталізації склала $20,3 \pm 18,9$ місяців.

Серед супутніх захворювань найбільшу частину становили: з гіпертонічною хворобою - 128 (96,24 %) осіб; із надлишковою вагою тіла - 62 (46,62 %) особи; з ожирінням І ступеня - 42 (31,50 %) особи, з ожиріння ІІ ступеня - 15 (11,27 %) осіб; із патологією щитоподібної залози - 12 (9,02 %) осіб; із ХОЗЛ - 23 (17,29 %) особи. Цукровий діабет ІІ типу був виявлений у 27 (20,30 %) пацієнтів, середні значення глікованого гемоглобіну – $6,43 \pm 1,35$ %. У 7 (5,26 %) осіб в анамнезі перенесений інсульт в минулому.

Середні значення гомоцистеїну – $17,25 \pm 8,87$ мкмоль/л (від 6,3 до 50 мкмоль/л), вітаміну D $45,83 \pm 17,78$ нг/мл (від 4 до 73,3 нг/мл).

Була виявлена кореляція рівня ГЦ плазми крові з віком ($r = 0,20$) та з рівнем вітаміну D ($r = -0,191$) ($p < 0,05$).

За результатами аналізів крові на гомоцистеїн та вітамін D пацієнти були поділені на 3 групи: 1-а група – 25 хворих з рівнем ГЦ до 10 мкмоль/л та вітаміну D більше 30 нг/мл: середній вік – $(58,16 \pm 7,32)$ років. Чоловіків – 22 (88 %), жінок – 3 (12 %); 2-а група – 71 хворий з підвищеною концентрацією гомоцистеїну (від 10,0 до 40,08 мкмоль/л) та рівнем вітаміну D (більше 30 нг/мл): середній вік $(59,73 \pm 7,28)$ років. Чоловіків - 62 (87,32 %), жінок – 9 (12,67 %); 3-я група – 37 хворих з гіпергомоцистеїнемією (більше 10,0 мкмоль/л) та гіповітамінозом D (менше 30 нг/мл): середній вік - $(59,16 \pm 8,24)$ років. Чоловіків - 33 (89,1 %), жінок – 4 (10,8 %).

Розбіжність показників за статтю та віком була незначною, а при супутніх патологіях виявлено, що чим вищий рівень гомоцистеїну, тим більша кількість хворих з атеросклерозом сонних артерій та периферичних артерій н/к. Також виявлена тенденція збільшення числа хворих із гіперхолестеринемією зі збільшенням рівня ГЦ та зменшенням рівня вітаміну D. Ці дані підтверджують дослідження European Collaborative Study, де був також встановлений зв'язок між рівнями холестерину та гомоцистеїну: гіпергомоцистеїнемія стимулює експресію гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази – ферменту синтезу холестерину. Але ці дані, суперечать результатам деяких інших наукових робіт [8].

Дослідження, проведені J. Blacher та співавторами, говорять, що поширеність гіпергомоцистеїнемії у загальній популяції становить близько 3–7 %, а у хворих на серцево-судинні захворювання цей показник досягає 25 %. За даними нашого дослідження близько 70 % обстежених пацієнтів мали підвищений рівень гомоцистеїну в крові більше 15 мкмоль/л. У пацієнтів із мультифокальним атеросклерозом гомоцистеїн склав $20,39 \pm 9,96$ мкмоль/л. Цей показник виявився достовірно вищим, ніж у пацієнтів із ізольованим ураженням коронарних артерій, який склав $13,32 \pm 5,10$ мкмоль / л. Bouchey C.J. et al. наочно

продемонстрували, що гомоцистеїн є незалежним фактором ризику атеросклерозу коронарних, периферичних і мозкових судин.

При цьому більше 30 % пацієнтів мали рівень гомоцистеїну більше 20 мкмоль/л, а у 18 % хворих рівень гомоцистеїну склав більше 25 мкмоль/л.

Щодо вітаміну D, вказані значення не підтвердили наявності дефіциту вітаміну D як у пацієнтів з поширеним атеросклерозом ($44,78 \pm 18,3$ нг/мл), так і в осіб із ізольованою коронарною патологією ($47,14 \pm 17,06$ нг/мл).

Але була виявлена залежність рівня гомоцистеїну від віку та рівня вітаміну D. Також визначено чітку залежність між рівнем вмісту гомоцистеїну та поширеністю атеросклеротичного процесу. Ці дані узгоджуються з науковими даними British United Provident Study, Trombo Study, British Regional Heart Study, які підтвердили статистично значущий зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну й захворюваннями серцево-судинної системи. Водночас існує ціла низка авторитетних досліджень, що вказують на слабку кореляцію ГПЦ з розвитком серцево-судинних захворювань (метааналіз MEDLINE, MRFIT, ARIC та ін.).

Були вивчені дані МСКТ коронарних артерій із підрахунком індексу кальцинозу та визначенням рівня гомоцистеїну й вітаміну D. Хворі були поділені на дві групи залежно від рівня кальцієвого індексу. До першої групи ввійшли 15 хворих із помірно високим ризиком серцево-судинних подій (КІ до 400), середній вік ($57,4 \pm 2,46$) роки. До другої групи входили 24 пацієнти, з високим ризиком серцево-судинних подій (КІ більше 400), середній вік ($64,5 \pm 1,48$) років.

За результатами МСКТ КА, у 37 пацієнтів було діагностовано багатосудинне ураження коронарних артерій як правої, так і лівої КА. Загальна кількість уражених КА склала 139. Найбільш часто зазначалося ураження проксимальних сегментів ПМША ($n = 31$) та ОА ($n = 26$).

У середньому було виконано - $2,5 \pm 1,0$ (1-4) дистальних анастомозів на одного пацієнта. Таким чином, специфічність методу за даними нашого дослідження склала 93,5 %.

Було виявлено збільшення КІ у хворих на ІХС з більш високими рівнями гомоцистеїну плазми крові в порівнянні з особами з легким ступенем гіпергомоцистеїнемії. Виявлено кореляцію підвищення відкладення кальцію в стінках КА з віком ($r = 0,35$), рівнем ГЦ ($r = 0,51$) та кількістю уражених КА ($r = 0,50$). Достовірного зв'язку КІ з рівнем вітаміну D не було виявлено ($r = 0,04$).

У підсумку виявлено, що чим вищий рівень ГЦ, тим вищий рівень КІ та кількість уражених КА. Ці дані свідчать про зв'язок ГЦ і коронарного кальцію у пацієнтів із ІХС. У пацієнтів з нормальними значеннями рівня гомоцистеїну був менш виражений кальциноз КА та кількість уражених КА.

Частота виявлення й вираженість коронарного кальцинозу коронарних артерій, за даними МСКТ, що відображають атеросклеротичне ураження коронарних артерій, при ГГЦ зі збільшенням віку значно вище, ніж в осіб із нормальними показниками гомоцистеїну плазми крові. За даними дослідження Physicians' Health Study, де протягом 5 років спостерігали за 14 916 особами без ознак атеросклерозу, встановлено, що при перевищенні нормального рівня ГЦ у крові на 12 % утричі підвищується частота виникнення інфаркту міокарда порівняно з особами з нормальним рівнем ГЦ плазми крові. Ці дані свідчать про те, що визначати рівень гомоцистеїну необхідно для своєчасного проведення профілактичних заходів щодо його зниження, як скринінговий метод у практично здорових людей для виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку ССЗ.

Була виявлена кореляція між НbA1c та рівнем ГЦ ($r = 0,38$) і рівнем вітаміну D ($r = 0,32$), що може вказувати на безпосередню причетність порушень вуглеводного обміну в пацієнтів з порушенням метаболізму ГЦ і вітаміну D у пацієнтів з більш вираженим атеросклерозом, що узгоджується з науковими даними [112, 161, 237].

Також був виявлений кореляційний зв'язок між кількістю уражених коронарних артерій та деформаційними змінами міокарда (середній глобальний стрейн), що становив $-r = 0,7$ ($p < 0,05$).

Виявлена залежність рівня гомоцистеїну від рівня фібриногену у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп у порівнянні з 1-ю групою досліджуваних хворих (1гр. – $p = 0,004$, 2 гр. – $p = 0,006$, 3 гр. – $p = 0,01$). З'ясовано, що чим вищий рівень ГЦ плазми крові, тим вищий рівень фібриногену. Тому можна говорити, що високий рівень ГЦ впливає на супресію антикоагулянтної системи та ризик розвитку атеротромботичних інфарктів. Доведено іншими дослідженнями, що гіпергомоцистеїнемія має безпосередній вплив на систему гемостазу, що супроводжується посиленням агрегації тромбоцитів [91, 120]. Отже, тромбогенні властивості гомоцистеїну насамперед зумовлені впливом на природні біологічні антикоагулянти, які виділяються судинною стінкою: тромбомодулін, антитромбін III, гепарин, простациклін.

У даному дослідженні були вивчені 54 фрагменти великої підшкірної вени (ВПВ), 54 фрагменти стінки аорти та 26 фрагментів атеросклеротичної бляшки із коронарних артерій. Зразки були отримані під час проведення операції аорткоронарного шунтування. Морфологічне дослідження операційного матеріалу виконувалося на базі кафедри патологічної анатомії та судової медицини ЗДМУ.

Гістологічна діагностика операційного випадку передбачала вивчення наявності ділянок фіброзу, наявності клітинного інфільтрату та його складу, крововиливів, розривів, руйнування ділянок фіброзної покривки, тромбоз.

У результаті проведеного аналізу морфологічних змін при гістологічному дослідженні фрагментів ВПВ пацієнти з нормальними показниками рівня ГЦ ($9,05 \pm 1,0$ мкмоль/л) та вітаміну D ($53,3 \pm 6,62$ нг/мл) з 1 групи дослідження, мали у 78,5 % гістологічну картину в межах норми зі збереженням будови венозної стінки. У пацієнтів 2-ї групи дослідження з гіпергомоцистеїнемією (середні значення $15,72 \pm 6,03$ мкмоль/л) та без дефіциту вітаміну D ($46,6 \pm 6,03$ нг/мл), були виявлені такі зміни венозної стінки: у 6 (22,2 %) пацієнтів венозна стінка ВПВ була зі збереженням будови; у 17 (62,96 %) пацієнтів інтима частково збережена з вираженими дистрофічними змінами, м'язові елементи збережені у всіх шарах; у 5 (18,5 %) хворих м'язова

стінка гіпертрофована за рахунок м'язових волокон, незначне потовщення стінки з ділянками склерозу. Пацієнти 3-ї групи дослідження з достовірно більшими показниками рівня гомоцистеїну ($19,87 \pm 6,3$ мкмоль/л) порівняно з 1-ю та 2-ю групами дослідження, а також із дефіцитом вітаміну D (середні значення були $20,17 \pm 6,34$ нг/мл) лише в 1 (7,69 %) випадку мали будову венозної стінки без змін. Більшу ж частину становили пацієнти (61,53 %) з такими змінами венозної стінки: часткове збереження інтими, але з вираженими дистрофічними змінами; м'язові волокна були збережені у всіх шарах. Також мали місце гіпертрофія та потовщення м'язової стінки з ділянками склерозу.

Пацієнти з більш вираженими змінами венозної стінки були як у 2-й, так і в 3-й групах дослідження з гіпергомоцистеїнемією, незалежно від рівня вітаміну D. Також відзначили, що у пацієнтів 3-ї групи дослідження була більш виражена запальна інфільтрація стінки вени.

При дослідженні фрагментів стінки аорти пацієнтів із усіх груп було виявлено, що з нормальними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D у більшості пацієнтів (71,4 %) була нормальна будова судинної стінки і тільки у 14,8 % пацієнтів мало місце незначне потовщення середньої оболонки. У більшості пацієнтів 2-ї групи дослідження (51,85 %) відзначено більш виражені морфологічні зміни судинної стінки, а також виявлено запальну інфільтрацію – у середньому по 3–4 малих лімфоцити на 10 полів зору.

У пацієнтів 3-ї групи дослідження виявлено виражену запальну інфільтрацію, у середньому до 5–7 малих лімфоцитів та до 4–6 нейтрофілів на 10 полів зору, а також більш виражений склероз середнього шару з ділянками крововиливу та розривів внутрішньої еластичної мембрани.

Якісна характеристика АсБ була проведена за такими параметрами: 1- неускладнені бляшки; 2- бляшки з ускладненнями (крововиливи, розриви); 3- кальциновані бляшки [63].

Кількісна характеристика АсБ оцінювалась наявністю клітинного інфільтрату: лімфоцитів, що відповідали за хронічне запалення, та нейтрофільних лейкоцитів, що вказували на загострення запалення в

атеросклеротичній бляшці. Для визначення ступеня запалення АсБ були виділені 3 ступеня: 1 ступінь – 1-3 сегментоядерних нейтрофіли й 1 мм² бляшки та 1-2 малих лімфоцити; 2 ступінь – 4-6 сегментоядерних нейтрофілів і 1 мм² бляшки та 3-4 малих лімфоцити; 3 ступінь – 7-10 сегментоядерних нейтрофілів і 1 мм² бляшки та 4-8 малих лімфоцитів.

Клітинна інфільтрація в бляшці спостерігалася у 88 % випадків, що склали лімфоцити, які розташовувалися переважно периваскулярно у вигляді невеликих скупчень та інфільтратів.

При проведенні аналізу асоціації, на основі побудови таблиць спряженості, був підтверджений зв'язок рівня ГЦ і вітаміну D з такими якісними змінами в атеросклеротичній бляшці, як розриви, крововиливи – у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп дослідження з ГГЦ (зв'язок склав $P = 0,47$ та $P = 0,54$) та кальциноз ($P = 0,52$ та $P = 0,44$) бляшки. Всі кальциновані бляшки у коронарних артеріях були виявлені в осіб з рівнем гомоцистеїну більше 15,3 мкмоль/л.

Також за допомогою дуплексного сканування оцінювали товщину комплексу «інтима — медіа» загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та загальної стегнової артерії (КІМ ЗСтА). За нашими даними виявлені достовірно вищі показники товщини КІМ, як ЗСА, так і ЗСтА, у пацієнтів з мультифокальним ураженням з достовірно вищим рівнем гомоцистеїну плазми крові в порівнянні з групою дослідження з ізольованою коронарною патологією ($p < 0,5$). Ці дані говорять про залежність рівня гомоцистеїну від змін судинної стінки артерії.

Враховуючи дані Mc Quillan В.М. зі співавторами [155], був встановлений зв'язок між рівнем гомоцистеїну й товщиною шару «інтими-медіа» сонних артерій ($r = 0,31$) та формуванням у них атеросклеротичних бляшок. Інші дослідники знайшли позитивну кореляцію між рівнем ГЦ і загальним розміром бляшок ($r = 0,48$) [57].

Але при дослідженні 654 пацієнтів 55-96 років (середній вік 75,5 років) без ІХС було встановлено, що товщина інтими сонної артерії зменшувалася зі збільшенням в плазмі рівня 25 - (ОН)-D3 - одного з основних метаболітів вітаміну D ($p = 0,02$) [57].

Також була виявлена робота, присвячена взаємозв'язку між концентрацією гомоцистеїну та якісною характеристикою атеросклеротичних бляшок. За даними Kronenberg F. [107], ГГЦ пов'язана з кальцифікацією периферичних артерій у хворих із хронічною нирковою недостатністю. Нашим дослідженням встановлено, що зі збільшенням концентрації гомоцистеїну відбувається зростання градації якісних змін атеросклеротичних бляшок коронарних артерій.

У даному дослідженні, на відміну від вищеперерахованих, були вивчені не тільки якісні характеристики атеросклеротичних змін атеросклеротичної бляшки, але й кількісні зміни в бляшці.

У роботі був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ГЦ ($\gamma = 0,92$) та ступенем запальної реакції АсБ. Також виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D ($\gamma = -0,81$) та ступенем запалення АсБ.

Як свідчать отримані дані, пацієнти всіх груп дослідження мали хронічне запалення. Але переважна кількість пацієнтів, як 2-ї так і 3-ї груп дослідження, мали загострення запального процесу атеросклеротичної бляшки, що підтверджувалося наявністю сегментоядерних нейтрофілів (7-10 сегментів у 2 мм² бляшки) і відповідало 3 ступеню запальної реакції. Ці дані говорять про зв'язок рівня гомоцистеїну з запальними змінами атеросклеротичної бляшки ($\gamma = 0,92$).

Гіпергомоцистеїнемія та дефіцит вітаміну D пов'язані з кальцифікацією АсБ вінцевих артерій. Також збільшення молекул ГЦ асоціює з запальними змінами в АсБ.

У дослідженні виявлено зниження поздовжньої та циркулярної деформації міокарда у всіх пацієнтів із досліджуваних груп. Проте хворі, котрі входили до 2-ї і 3-ї груп з високими показниками рівня ГЦ та дефіцитом вітаміну D, мали достовірно нижчі показники деформації міокарда (що представлено табл. 7.1) в порівнянні з 1-ю групою дослідження.

Таблиця 7.1 - Порівняння середніх величин показників поздовжньої деформації у хворих досліджуваних груп (n= 69)

Сегмент	1 група n=17	2 група n=36	3 група n=16
Поздовжній стрейн ЛШ(%) 12-20%	-12,41±4,84*	-8,83±3,66*	-7,48±2,33*
Циркулярний базальний стрейн ЛШ(%) 11-18	-12,16±5,48*	-10,06±4,67	-8,35±3,61*
Циркулярний апикальний стрейн ЛШ(%) 21-34	-17,38±9,14	-12,79±6,13	-15,22±7,55
Ротація базальних сегментів, град (3-6)	3,93±5,38	1,92±1,41	2,52±1,51
Ротація верхівки, град (6-9)	3,15±1,68*	2,19±1,65*	3,58±2,04*
Скручування ЛШ (твіст) (%) (4-15)	6,39±3,34*	4,63±2,43*	6,21±2,51*
Середній глобальний стрейн (більше 15 %)	-16,5±4,93*	-9,63±4,46*	-6,94±1,51*
Примітка. * – p<0,05 (за критеріями Мана-Уїтні).			

Методом спекл-трекінг Ехо-КГ виявлено, що пацієнти з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D мали достовірні зміни функціонального стану міокарда - зниження глобальної поздовжньої й циркулярної деформації в базальних та апікальних відділах. Підвищення рівня ГЦ до середніх значень достовірно знижує поздовжню й циркулярну деформацію верхівки, але не змінює ротацію в базальних відділах ЛШ та істотно не впливає на циркулярну деформацію в перетинковому й боковому сегментах ЛШ. При подальшому збільшенні гомоцистеїнемії до високих цифр та зі зниженням рівня вітаміну D відбувається істотне зменшення поздовжньої й циркулярної деформації верхівки, але вже й у базальних відділах.

Останніми роками посилюється увага до маркерів пошкодження міокарда, таких як sST2 та NT-proBNP, що являються потужними біомаркерами клінічного перебігу СН. Інтерес дослідження був у порівнянні рівня гомоцистеїну та вітаміну D з новими маркерами пошкодження міокарда, такими як sST2 та NT-proBNP, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця ($p < 0,05$).

При підвищенні рівня NT-proBNP плазми крові вище референтних значень відмічаємо достовірний приріст рівня ГЦ і sST2 та істотне зниження рівня вітаміну D, що наближається до мітки дефіциту вітаміну D.

Був проведений кореляційний зв'язок деформаційних властивостей міокарда з маркерами ураження міокарду, та виявлені такі зв'язки: від'ємний кореляційний зв'язок між такими показниками деформації міокарда, як поздовжній стрейн ($r = -0,44$, $p < 0,05$), циркулярний базальний стрейн ($r = -0,39$, $p < 0,05$), середній глобальний стрейн ЛШ ($r = -0,51$, $p < 0,05$) з рівнем NT-proBNP. Також був зафіксований від'ємний кореляційний зв'язок між такими показниками деформації міокарда, як поздовжній стрейн ($r = -0,43$, $p < 0,05$), середній глобальний стрейн ЛШ ($r = -0,33$, $p < 0,05$) з рівнем sST2. Ці дані говорять, що при підвищенні рівня NT-proBNP та sST2 показники деформаційних властивостей міокарда знижуються. При цьому достовірного зв'язку між ФВ ЛШ та маркерами пошкодження міокарда не виявлено.

Результати дослідження говорять, що рівні NT-proBNP та sST2 мають залежність від рівнів гомоцистеїну та вітаміну D, що в свою чергу відіграють важливу роль у прогресуванні атеросклеротичного процесу та течії серцевої недостатності. Ці висновки збігаються з даними дослідження Valsartan Heart Failure Trial про те, що підвищений вміст NT-proBNP є незалежним предиктором кардіоваскулярної смерті.

Зважаючи на дані деформаційних властивостей міокарда, 8 пацієнтам із високими показниками sST2 та NT-proBNP (збільшення рівня sST2 > 70 нг/мл а NT-proBNP > 900 пг/мл) під час операції й у ранньому післяопераційному періоді вводився Левосимендан за схемою.

Двоє пацієнтів, що мали високий ризик ранніх п/о ускладнень, померли в ранньому п / о періоді у зв'язку з розвитком важкої серцевої недостатності: рівень sST2 був > 100 нг / мл, а рівень NT-proBNP > 1000 пг/мл і відповідно мали систолічну дисфункцію лівого шлуночка, незважаючи на проведену інтенсивну терапію. Ці дані збігаються з даними субдослідження PARADIGM trial, де було встановлено, що пацієнти з систолічною дисфункцією ЛШ котрі мали рівень NT-proBNP > 1000 пг/мл, внаслідок лікування отримали зниження рівня NT-proBNP менше 1000 пг/мл, у результаті в 59% випадків мали зменшення кількості смертей та шпиталізації у порівнянні з пацієнтами, у котрих рівень NT-proBNP залишився незмінним.

Отже, чим більший рівень sST2 та рівень NT-proBNP, тим більший ступінь ГГЦ та більш виражений дефіцит вітаміну D, що в свою чергу призводить до достовірно виражених змін деформаційних властивостей міокарда ЛШ і до важчого перебігу післяопераційного періоду.

Усім пацієнтам після отримання результатів рівня ГЦ та вітаміну D, залежно від їх показників, призначали метаболічну терапію, яка включала в фолієву кислоту, вітаміни B₆, B₁₂ та D. Такий підхід знаходить підтвердження в результатах дослідження Framingham Heart Study, де в 1160 пацієнтів було виявлено гіпергомоцистеїнемію.

У нашому дослідженні 126 (96%) пацієнтам була виконана пряма реваскуляризація міокарда.

Всього було виконано 360 дистальних анастомозів, в середньому - $2,5 \pm 1,0$ (1-4) анастомоза на одного пацієнта. У 17 хворих була використана ліва внутрішня грудна артерія для формування анастомоза з передньою міжшлуночковою артерією та у 1 хворого з 1ДА. У 14 пацієнтів була проведена пряма ендартеректомія з передньою міжшлуночковою артерією, у 10 пацієнтів - ЕАЕ із ПКА, у 2 пацієнтів - ЕАЕ із ДА. В 9 випадках виконати дистальний анастомоз виявилось неможливим через дифузне ураження артерій по всій довжині та дрібного калібру останніх.

Середня тривалість операції склала $257,7 \pm 57,4$ хв. Тривалість штучного кровообігу й час стискання аорти – $196,4 \pm 30,1$ ($47,5 \pm 13,7$) хвилини, відповідно. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії - $2,8 \pm 1,1$ (2-6) дня, тривалість штучної вентиляції легенів - $0,9 \pm 0,5$ (0,0-3,0) дня.

Кількість пацієнтів, котрим потрібна була інотропна підтримка після операції, у групі без порушень метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну була меншою, ніж в 2-ій і 3-ій групах (76 % проти 96 % та 100 % відповідно). Тривалість перебування в реанімації перевищувала чотири й більше діб у 3-ій групі дослідження.

Корекція метаболічних порушень після хірургічного втручання починалася відразу після відновлення ентерального харчування. Потім пацієнтам рекомендували продовжувати терапію протягом 3-4 місяців після виписки з наступним контролем рівня гомоцистеїну та вітаміну D для коригування дози препарату.

Тривалість перебування в стаціонарі склала $14,7 \pm 5,7$ (2-43) дня.

Усі хворі перенесли операцію добре. Інтраопераційних ускладнень не було, а післяопераційні ускладнення в ранньому п/о періоді становили 15,87 %.

Летальність у ранньому післяопераційному періоді склала 3,96 % (5 пацієнтів). Двоє пацієнтів померли в ранньому п/о періоді (на 2 та 8 добу) від гострого інфаркту міокарда. Один пацієнт помер на 4 добу після операції у зв'язку з респіраторним дистрес-синдромом. Двоє пацієнтів (на 2 та 4 добу після хірургічного втручання) померли від прогресування серцевої недостатності при прохідності аутовенозних шунтів.

Зі стаціонару було виписано 121-го (96,03 %) пацієнта, котрим було виконано аортокоронарне шунтування. В хорошому стані виписано 106 (87,6 %) пацієнтів, в задовільному стані 15 - (12,39 %) пацієнтів. Ранні п/о ускладнення достовірно переважали в 2-ій та 3-ій групах дослідження.

При виписуванні зі стаціонару пацієнти отримували таку медикаментозну терапію: ацетилсаліцилова кислота – 121 (100 %), клопідогрель – 121 (100 %), статини – 121 (100 %), ІАПФ – 104 (85,9 %), БАБ – 118 (97,5 %), БКК – 21

(17,35 %), діуретики – 119 (98,3 %), непрямі антикоагулянти – 12 (9,9 %), фолієва кислота – 100 (82,6 %), вітаміни групи В – 100 (82,6 %), вітамін D – 35 (28,9%).

Повторне обстеження пацієнтів після виписки із стаціонару здійснювали через 3, 6 та 12 місяців. Середній строк спостереження за пацієнтами склав 1,5 (1,0; 3,0) роки. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування ІХС проводився через 3, 6 та 12 місяців після операції.

Основними критеріями ефективності комплексного лікування пацієнтів, хворих на ІХС, з ГГЦ та гіповітамінозом D у віддаленому періоді були: нормалізація рівня гомоцистеїну та вітаміну D плазми крові, відсутність рецидиву стенокардії, прохідність аутовенозних шунтів, покращення якості життя за опитувальником «SF– 36».

Серед 100 (82,6 %) виписаних пацієнтів з порушенням метаболізму гомоцистеїну (82,6 %) та вітаміну D (28,9 %) під спостереженням у віддаленому періоді були 48 (48 %) пацієнтів. А також під наглядом були 15 пацієнтів (71,4 %) без метаболічних порушень після АКШ, що входили до 1-й групи дослідження (всього виписано було 21 пацієнт). За період спостереження в цілому серед усіх пацієнтів, які підлягали спостереженню, померла - 1 (0,8 %) пацієнтка через 1 місяць після виписки зі стаціонару у зв'язку з шлунково-кишковою кровотечею (неспецифічний виразковий коліт).

При візитах пацієнтів на тлі прийому препаратів відмічалась хороша переносимість вітамінних комплексів, не було виявлено побічних явищ, що могли спровокувати відмову від лікування.

При візитах (через 3, 6 та 12 місяців) обстеження включало: збір скарг, огляд, аналіз крові на ГЦ та вітамін D, а також спекл-трекінг Ехо-КГ.

Через 3, 6 та 12 місяців після аортокоронарного шунтування у пацієнтів із нормальними показниками рівнів ГЦ та вітаміну D, що входили до першої групи дослідження, відмічаємо такі зміни. Достовірного збільшення рівня ГЦ не було. Середній рівень ГЦ був у межах референтних значень, що склав через 3 місяці - $9,74 \pm 2,27$ мкмоль/л, через 6 місяців - $9,91 \pm 2,08$ мкмоль/л та через 12 місяців - $8,56 \pm 1,12$ мкмоль/л. Щодо рівня вітаміну D, то ми бачимо достовірне зниження

цього показника протягом 6 місяців після операції, але в межах референтних значень (середній рівень $34,69 \pm 13,14$ нг/мл), у зв'язку з цим було прийнято рішення призначити пацієнтам вітамін D в профілактичній дозі. Через 6 місяців після призначення лікування відмічалось достовірне збільшення цього показника до $39,12 \pm 11,57$ нг/мл.

Стосовно даних спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 1-ї групи дослідження через 3-6 місяців достовірна різниця ехокардіографічних показників на долікувальному та післялікувальному обстеженні була наявна для показника ФВ ЛШ ($p < 0,05$), який виріс до $66,14 \pm 4,58$ %. Також відмічено достовірне підвищення циркулярної деформації апікальних відділів ЛШ ($p < 0,05$) до $21,84 \pm 5,5$ % після операції. Решта ехокардіографічних параметрів після проведеного лікування ІХС в порівнянні не проілюструвала статистично достовірної різниці. Достовірного збільшення глобального поздовжнього стрейну не виявлено. Через 12 місяців після лікування достовірного підвищення ФВ ЛШ не виявлено, протягом останніх 6 місяців ФВ залишається незмінною ($66,4 \pm 4,48$ %). Але відмічається достовірне збільшення всіх показників деформації міокарда ($p < 0,05$).

Через 3, 6 та 12 місяців після аортокоронарного шунтування у пацієнтів 2-ї групи дослідження при обстеженні відмічається достовірне зниження рівня ГЦ ($p > 0,05$), на тлі прийому вітамінів групи В та фолієвої кислоти. Через 3 місяці відбулося зниження ГЦ до $12,29 \pm 4,22$ мкмоль/л, через 6 місяців - до $12,21 \pm 3,09$ мкмоль/л та через 12 місяців - до $8,56 \pm 1,12$ мкмоль/л. Враховуючи наведені дані, прийому вітамінних препаратів упродовж 3 місяців недостатньо для зниження рівня ГЦ, що говорить про необхідність продовження метаболічної терапії. Тільки у 35 % пацієнтів рівень ГЦ через 3 місяці від початку лікування був у межах референтних значень, до 10 ммоль/л. Цим пацієнтам була відмінена метаболічна терапія. Але при візиті через 6 місяців після операції середнє значення ГЦ у цих пацієнтів ($n=8$) склало $18,1 \pm 3,43$ мкмоль/л. Ці дані свідчать, що відміна метаболічних препаратів призводить до збільшення ГЦ у два рази й більше. Щодо вітаміну D, відмічаємо через 3 місяці після операції достовірне

зниження рівня вітаміну D до $44,79 \pm 14,82$ нг/мл, через 6 місяців - до $33,47 \pm 14,77$ нг/мл та через 12 місяців – до $39,12 \pm 11,57$ нг/мл на тлі прийому вітаміну D в профілактичній дозі.

За даними спекл-трекінг Ехо-КГ, через 3 місяці після операції виявлено приріст ФВ ЛШ на 7,9 %. Статистично достовірно покращився показник СГД ЛШ, що склав $-15,1 \pm 2,36$ % після лікування, але все ще залишився нижчим від норми. Але, не дивлячись на лікування, через 6 місяців після операції було виявлено незначне погіршення функціонального стану міокарду – зниження всіх показників деформації міокарда. Достовірного збільшення ФВ ЛШ не виявлено. Ці зміни міокарда можливо порівняти зі змінами рівнів ГЦ та вітаміну D. У пацієнтів цієї групи дослідження відмічається достовірне зниження вітаміну D та у 38,1 % - збільшення рівня ГЦ у два рази. Ці дані говорять про ймовірний зв'язок ГЦ та вітаміну D з показниками деформації міокарду. Через 12 місяців після операції рівень ГЦ ($8,56 \pm 1,12$ мкмоль/л) та вітаміну D ($39,12 \pm 11,57$ нг/мл) нормалізувався на тлі прийому метаболічних препаратів. Зроблено висновок, що для зниження ГЦ потрібно не менш 6-9 місяців безперервного лікування. Та, не дивлячись на зниження рівня ГЦ, відмінити метаболічні препарати не рекомендується. Також за даними спекл-трекінг Ехо-КГ виявлено достовірне покращення функціонального стану міокарда та збільшення ФВ ЛШ до $62,65 \pm 5,45$ %. Відмічаємо достовірну різницю між 1 та 2 групами дослідження в таких показниках, як ЦДАВ ЛШ та СГД ЛШ ($p < 0,05$).

У пацієнтів 3-ї групи дослідження, з більш вираженою ГЦ та дефіцитом вітаміну D, через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування констатуємо достовірне зниження рівня ГЦ. Через 3 місяці гомоцистеїнемія склала $16,03 \pm 4,28$ мкмоль/л, через 6 місяців - $13,13 \pm 3,64$ мкмоль/л та через 12 місяців - $9,06 \pm 2,46$ мкмоль/л. Крім вітамінів групи B, пацієнти 3-ї групи отримували також вітамін D залежно від рівнів останнього. За нашими даними бачимо достовірне збільшення рівня вітаміну D через 3 місяці до $28,95 \pm 14,86$ нг/мл, через 6 місяців до $34,32 \pm 12,85$ нг/мл та через 12 місяців - $37,13 \pm 14,47$ нг/мл. Але, не дивлячись на метаболічну терапію, пацієнти із 3 групи дослідження мають достовірно вищий показник ГЦ

($p > 0,05$) та достовірно нижчий показник вітаміну D ($p > 0,05$) в порівнянні з 2-ю та 1-ю групами дослідження. Отже, у пацієнтів з більш вираженою ГГЦ та дефіцитом вітаміну D на тлі прийому вітамінних препаратів упродовж 6 місяців залишаються метаболічні порушення, котрі потребують продовження лікування.

Щодо даних спекл-трекінг Ехо-КГ, у пацієнтів 3-ї групи зафіксовано достовірно підвищення ФВ ЛШ на 4,6 % через 3 місяці після лікування, але залишається достовірна різниця ФВ ЛШ ($p > 0,05$) в порівнянні з 1-ю групою дослідження. Всі показники деформації міокарда незначно покращились, але достовірного приросту між показниками через 3 і 6 місяців не виявлено. ЦДАВ ЛШ залишається достовірно меншою в порівнянні з 1-ю групою дослідження ($p > 0,05$). Через 12 місяців після лікування всі показники деформації міокарда в даній групі достовірно покращились ($p > 0,05$). Але, не дивлячись на такі зміни, ЦДАВ та СГД ЛШ залишаються достовірно меншими в порівнянні із 1-ю групою дослідження ($p > 0,05$). У пацієнтів із більш вираженими метаболічними порушеннями відмічається повільна тенденція як до збільшення показників скоротливої функції міокарда, так і до нормалізації рівнів ГЦ та вітаміну D. Пацієнтам даної групи було рекомендовано продовження метаболічної терапії в призначеному обсязі.

На тлі проведеного комплексного лікування відбувається оптимізація скоротливості міокарда у всіх трьох групах. Найбільше ці зміни виражені в 2-ій та 3-ій групах, це пов'язано з уведенням препаратів, що сприяють покращенню скоротливої функції ЛШ як за рахунок позитивного впливу на інтегральний показник глобальної скоротливості - ФВ, так і на параметри, що характеризують повздовжню скоротливість кардіоміоцитів ЛШ.

Проте при спостереженні в проміжок часу від 6-36 місяців були пацієнти з рецидивом стенокардії. При детальному огляді було з'ясовано, що пацієнти протягом місяця після виписки зі стаціонару самостійно припинили прийом медичних препаратів. За цим критерієм пацієнтів поділили на 2 підгрупи: підгрупа А ($n = 48$) – пацієнти, котрі приймали метаболічну терапію після АКШ, та підгрупа В ($n = 6$) – пацієнти, які самостійно припинили прийом препаратів

після АКШ. У 66,6 % пацієнтів підгрупи В була нестабільна стенокардія та прогресування серцевої недостатності II А-Б ст. у 66,6 та 33,3 % випадку відповідно.

Також спостерігаємо достовірно вищі показники рівня ГЦ між досліджуваними групами: підгрупа А – $9,25 \pm 1,43$ мкмоль/л та підгрупа В – $21,85 \pm 9,64$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Щодо рівня вітаміну D, середні показники між досліджуваними підгрупами А та В склали – $36,92 \pm 7,90$ нг/мл та $19,67 \pm 6,43$ нг/мл відповідно.

Пацієнти, що входили до підгрупи В з клінікою стенокардії, не приймали деякі призначені препарати, що були рекомендовані при виписці з відділення. Двоє (66,6 %) пацієнтів припинили прийом АСК та статинів, 1 (83,3 %) пацієнт – клопідогрелю та 6 (100 %) пацієнтів – прийом метаболічних препаратів, таких як вітаміни групи В та D.

У пацієнтів, які входили до підгрупи А, що виконували всі наші рекомендації через 12 місяців, середній рівень ГЦ був у межах референтних значень, і склав $9,25 \pm 1,43$ мкмоль/л, а рівень вітаміну D – $36,92 \pm 7,90$ нг/мл. Але, не дивлячись на нормалізацію показників рівня ГЦ та вітаміну D, пацієнтам рекомендовано приймати метаболічну терапію. Що стосується даних спекл-трекінг Ехо-КГ, то відмічено достовірне підвищення ФВ ЛШ ($p < 0,05$) яка виросла до $65,64 \pm 4,71\%$, та всіх показників деформації міокарда через 12 місяців після лікування.

У пацієнтів підгрупи В при першому зверненні в середньому через 1,5 роки після виписки рівень ГЦ достовірно підвищився до $22,85 \pm 9,64$ мкмоль/л, а рівень вітаміну D достовірно знизився до $23,45 \pm 8,32$ нг/мл. За даними спекл-трекінг Ехо-КГ, виявлено достовірне погіршення функціонального стану міокарда – зниження всіх показників деформації міокарда ($p < 0,05$). А також достовірне зниження ФВ ЛШ до $46,43 \pm 8,5\%$. Ці дані говорять про ймовірний зв'язок ГЦ та вітаміну D з показниками деформації міокарда.

З метою діагностики прохідності аутовенозних шунтів пацієнтам підгрупи А була проведена МСКТ коронарошунтографія ($n = 11$) в амбулаторних умовах. При цьому клініки стенокардії та інших скарг при огляді пацієнтів не було

виявлено. За даними МСКТ КА, у пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну через $13,8 \pm 6,3$ місяців після аортокоронарного шунтування всі аортокоронарні шунти прохідні, прогресування атеросклерозу не виявлено.

За 3 роки спостережень зафіксовано у 6 (6 %) пацієнтів рецидив стенокардії, при виконанні їм коронарошунтографії через $8,5 \pm 4,8$ місяця після операції виявлені такі зміни: із 16 аортокоронарних (5 – до ПКА, 6 – до ПМША, 4 – до 1 ГТК, 1 – до 2 ГТК) шунтів та 1 мамарно-коронарного шунта (МКШ) до ДА виявлена дисфункція 8 аортокоронарних шунтів та 1 МКШ. Із них по 2 (12,5 %) до ПКА та 1 ГТК, 4 (25 %) до ПМША, та 1 (100 %) МКА до ДА. Також у 4 (66,6 %) пацієнтів виявлено прогресування атеросклерозу: у 3 (50 %) пацієнтів був виявлений критичний стеноз ОА та у 1 (16,6 %) – оклюзія ПКА та стеноз стовбура ЛКА 70% у 1 (16,6 %) пацієнта. В послідуєчому 4 (66,6 %) пацієнтам було виконано стентування: в 2 (33,3 %) випадках – імплантація стента в ОА, в 1 (16,6 %) випадку – в ПКА та в 1 (16,6 %) пацієнта спочатку була виконана імплантація стентів в аортокоронарний шунт до 1ГТК та стовбур ЛКА, а потім через 3 місяці – імплантація стента в аортокоронарний шунт до ПМША.

Підсумовуючи дані цього розділу, можна зробити висновок: розроблений спосіб диференційованого підходу до лікування має позитивний вплив на основні показники гемодинаміки, відбувається поліпшення скоротливої функції ЛШ, що приводить до зростання ФВ уже через 3 місяці. Через 12 місяців ці зміни стають ще виразнішими.

Для оцінки якості життя хворих використовувався опитувальник «SF- 36». Анкетування проводилося до операції та через 6 і 12 місяців після операції, що включало в себе аналіз компонентів фізичного та психічного здоров'я.

При аналізі встановлено, що у пацієнтів, госпіталізованих до відділення, були порушення показників психологічного здоров'я, фізичного функціонування та сфери соціальних взаємин. Протягом дослідження було відзначено достовірне покращення показників якості життя пацієнтів, включених у дослідження. Нами було досягнуто достовірне поліпшення як фізичного, так і психологічного

компонентів здоров'я пацієнтів підгрупи А по завершенню 6 та 12 місяців спостережень.

Оскільки спеціальних досліджень впливу метаболічної терапії на якість життя пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та ГЦ після АКШ за даними літератури не проводилося, то дуже складно порівняти отримані нами результати з результатами інших досліджень.

При цьому в даній роботі було показано, що у пацієнтів після АКШ, котрі отримували додатково метаболічну терапію, як правило, не виникало рецидивів стенокардії; поліпшення якості життя зберігалось як у ранні, так і віддалені терміни (до 3 років спостереження) після аорткоронарного шунтування.

Анкетування за допомогою опитувальника «SF- 36» у пацієнтів підгрупи В проводилося при зверненні через $18 \pm 7,4$ місяця після оперативного втручання. Нами виявлено, що як в доопераційному, так і у віддаленому періодах показники якості життя значно відрізняються від рівня ідеального здоров'я. Найбільш значущими порушеннями були показники психічного здоров'я, фізичного функціонування та сфери соціальних взаємин. При детальному аналізі ці пацієнти скаржилися на больовий синдром, погіршення стану, незважаючи на проведену операцію. Також пацієнти відмічали, що при виписці зі стаціонару самопочуття було краще, ніж тепер. При цьому було виявлено, що основними факторами, що призводять до рецидивів стенокардії у віддалені терміни після АКШ у цих хворих, є дисліпідемія, гіпергомоцистеїнемія та дефіцит вітаміну D, в результаті відмови пацієнтів від прийому медичних препаратів.

Корекція метаболічних порушень та порушень ліпідного обміну обов'язково необхідна пацієнтам, які перенесли хірургічне втручання на судинах серця. Наші дані підтверджуються даними Vermeulen, котрі відмітили, що після призначення 5 мг фолієвої кислоти та 250 мг вітаміну B₆ через 6 місяців після лікування відмічалось значне зменшення частоти рестенозування у порівнянні з групою плацебо.

Дослідження показало достовірне покращення якості життя й хорошу ефективність вітамінних препаратів у пацієнтів із порушенням метаболізму

вітаміну D та ГЦ, після АКШ. Було удосконалено діагностичний протокол та розроблено диференційований алгоритм лікувальної тактики хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D, що дозволило досягти ефективності лікування, підтвердженого об'єктивними візуалізаційними інструментальними методами дослідження, такими як спекл-трекінг Ехо-Кс та КАГ.

ВИСНОВКИ

Останніми роками збільшується поширення захворювань серцево-судинної системи, у першу чергу ішемічної хвороби серця. Але незважаючи на сучасні досягнення в кардіології та кардіохірургії у сфері діагностики та лікування ІХС, смертність продовжує зростати. Тому й сьогодні вивчення причин, механізмів виникнення та прогресування ІХС зберігає свою актуальність. Останнім часом велику кількість експериментальних та клінічних досліджень було спрямовано на вивчення патогенезу, підвищення ефективності лікування та розробку нових методів профілактики ІХС. Однак в медичних публікаціях недостатньо висвітлено вивчення впливу ГГЦ і дефіциту вітаміну D на судинну стінку артерії, ступінь кальцинозу коронарних артерій, функціональний стан міокарда та результатів хірургічного лікування ІХС у пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну.

За результатами власних досліджень робимо наступні висновки:

1. Встановлено зв'язок між збільшенням концентрації в крові гомоцистеїну та зменшенням вітаміну D із виразністю патологічних змін в АсБ вінцевих артерій з ознаками кальцифікації, а також зі збільшенням ступеня запальної реакції в АсБ, що підтверджується зв'язком між концентраціями ГЦ ($\gamma = 0,92$) та вітаміну D ($\gamma = -0,81$) зі ступенем запалення АсБ. Пацієнти з ГГЦ та дефіцитом вітаміну D мали більш виражене запалення стінки аорти, що підтверджується зв'язком між рівнями ГЦ, вітаміну D з наявністю лімфоцитів ($\gamma = 0,94$), ($\gamma = -0,74$) та нейтрофілів ($\gamma = 0,91$), ($\gamma = -0,71$) у середньому шарі стінки аорти відповідно. Доведено вплив ГГЦ та дефіциту вітаміну D на якісні зміни венозної стінки, такі як: дистрофія інтими з потовщенням м'язового шару ($P = 0,65$); десквамація й дистрофія ендотелію з мукоїдним набуханням інтими ($P = 0,43$) та гіпертрофія всіх шарів венозної стінки ($P = 0,65$) ($p < 0,05$).
2. Для хворих на ІХС з гіпергомоцистеїнемією характерне збільшення сумарного кальцієвого індексу, що свідчить про розвиток раннього кальцинозу КА у зв'язку з метаболічними порушеннями, за даними МСКТ КА.

3. Підвищення рівня ГЦ до середніх значень достовірно знижує поздовжню й циркулярну деформацію верхівки, не змінюючи ротацію в базальних відділах ЛШ. При подальшому збільшенні гомоцистеїнемії до високих цифр та зі зниженням рівня вітаміну D відбувається не тільки істотне зниження поздовжньої й циркулярної деформації верхівки, але і в базальних відділах ЛШ ($p < 0,05$).
4. Протокол діагностики ішемічної хвороби серця запропоновано доповнити дослідженням рівня гомоцистеїну та вітаміну D для визначення тяжкості перебігу атеросклеротичного процесу та диференційованого підходу до медикаментозної терапії пацієнтів до та після аортокоронарного шунтування.
5. Аналіз найближчих результатів хірургічного лікування показав, що ранні п/о ускладнення: кровотеча, серома п/о рани грудини, гематома та лімфорейя п/о рани стегна достовірно переважали у пацієнтів з ГГЦ та гіповітамінозом D ($p < 0,05$). В хорошому стані виписано 87,6 % пацієнтів, у задовільному стані - 12,39 % пацієнтів.
6. Використання диференційованого підходу до комплексного лікування хворих на ІХС з ГГЦ та гіповітамінозом D у віддаленому п/о періоді сприяє: нормалізації біохімічних показників у 48 % пацієнтів вже через 3 місяці, через 6 місяців – у 78 % пацієнтів та через 12 місяців - у 99 % пацієнтів безперервного лікування; відсутності нападів стенокардії; покращенню функціональних характеристик серця та поліпшенню якості життя ($p < 0,05$). У 6 % пацієнтів, котрі припинили прийом препаратів, відмічено зниження всіх показників деформації міокарда, рецидив нападів стенокардії, дисфункцію аортокоронарних шунтів та прогресування атеросклерозу, що призвело до погіршення якості життя в середньому через 8,5 місяців після операції ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При комплексному обстеженні пацієнтів, хворих на ІХС, доцільно визначати рівень ГЦ і вітаміну D.
2. Досліджувати рівень гомоцистеїну, як ранній початковий тест при відсутності встановленого діагнозу ІХС з наступним скринінгом коронарного кальцинозу методом МСКТ КА в амбулаторних умовах для підтвердження ККА в оцінці ступеня ризику ускладнень ІХС.
3. При виявленні порушень метаболізму ГЦ та вітаміну D призначати терапію, відразу після отримання результатів рівнів ГЦ та вітаміну D.
4. В якості первинної та вторинної профілактики коронарної хвороби при своєчасній діагностиці ГГЦ та дефіциту вітаміну D проводити патогенетичну терапію, спрямовану на зниження рівня ГЦ і підвищення рівня вітаміну D в плазмі крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агаджанян Н. А., Цатурян Л. Д. Гомоцистеиновый обмен у лиц молодого возраста. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007. Т. 14, № 4. С. 102-103.
2. Алгоритм диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця до та після аорто-коронарного шунтування з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 2. С. 22-28.
3. Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов. *Кардиология*. 2008. Т. 48, № 8. С. 60-68.
4. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 1. С. 48-55.
5. Арутюнов Г. П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2008. Т. 9, № 5. С. 234-249.
6. Афанасьева Е. Н., Грушевская Е. Р. Методика оценки систоло-диастолической деформации миокарда. *Новая медицина тысячелетия*. 2007. № 2-3. С. 2-4.
7. Баранова Е. И., Большакова О. О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы). *Артериальная гипертензия*. 2004. Т. 10, № 1. С. 12-15.
8. Баркаган З. С., Костюченко Г. И., Котовщикова Е. Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002. № 1. С. 65-71.
9. Белая О. Л., Федорова Н. В., Фомина И. Г. Гипергомоцистеинемия и процессы перекисного окисления липидов при стабильных формах ИБС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007. Т. 6, № 1. С. 41-46.
10. Белобородова Е. В., Бицадзе В. О., Баймурадова С. И. Гипергомоцистеинемия и осложненное течение беременности. *Российский медицинский журнал*. 2006. Спец. вып. С. 44-48.

11. Болдырев А. А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина. *Биохимия*. 2009. Т. 74, № 6. С. 725-736.
12. Бубнова М. Г., Михин В. П. Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций. *Кардиосоматика*. 2017. Т. 8, № 4. С. 26-35.
13. Верткин А. Л., Тополянский А. В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных. *Фарматека*. 2007. № 15. С. 10-13.
14. Вивчення впливу порушення метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на розвиток деструктивних процесів судинної стінки / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуть, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 3. С. 22-27. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/050022-027/11.9>.
15. Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуть, О. В. Молодан, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 1. С. 62-68. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3803/014062-068>.
16. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 3. С. 45-52.
17. Гипергомоцистеинемия - один из факторов развития тромботических осложнений у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями / М. А. Соколова, Н. Д. Хорошко, Н. В. Цветаева и др. *Терапевтический архив*. 2007. Т. 79, № 12. С. 57-63.
18. Гипергомоцистеинемия в мужской популяции Новосибирска / Ю. П. Никитин, О. В. Мотина, Ю. И. Рагино. *Российский кардиологический журнал*. 2007. Т. 12, № 4. С. 63-68.
19. Глобальне здоров'я та серцево-судинні захворювання / В. Nascimento та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 4. С. 123-134.

20. Глушко Л. В., Федоров С. В. Артеріальна гіпертензія: проблеми профілактики та лікування з позиції лікаря загальної практики. *Галицький лікарський вісник*. 2010. Т. 17, № 3. С. 5-6.
21. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина, Н. Н. Кузнецова, Ю. М. Калмыков. *Российский медицинский журнал*. 2009. Т. 17, № 4. С. 224-227.
22. Горбачев В. В. *Клиническая кардиология*. Руководство для врачей : практическое пособие. Минск : Книжный Дом, 2007. 864 с.
23. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. Москва : Интелтек, 2014. 77 с. URL: <https://fitnessnutrition.com.ua/image/data/1/doklad.pdf> (дата звернення: 19.02.2020).
24. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. Москва : МЗРФ, 2016. 39 с.
25. Дзяк Г. В., Каплан П. А. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. *Почки*. 2012. № 1. С. 9-18.
26. Досвід хірургічного лікування ішемічної хвороби серця та набутих вад серця в поєднанні з ішемічною хворобою серця в кардіохірургічному відділенні Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру / П. М. Лукач, В. В. Шимон, Р. Ф. Раті та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2012. Т. 45, № 3. С. 49-51.
27. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози – невтішні. *Ваше здоров'я*. 2015. С. 13-15. URL: <http://www.vz.kiev.ua/sercevo-sudinni-zaxvoryuvannya-v-ukrayini-prognozi-nevtishni/> (дата звернення: 23.01.2019).
28. Евтушенко С. К., Филимонов Д. А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения). *Международный неврологический журнал*. 2013. № 7. С. 19-30.

29. Жбанов И. В., Молочков А. В., Шабалкин Б. В. Факторы риска и результаты реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология*. 2007. № 5. С. 44-47.
30. Закирова А. Н., Закирова Н. Э. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и реологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2006. № 2. С. 24-27.
31. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Поворознюк, В. А. Снежицкий, Л. В. Янковская и др. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015. № 2. С. 6-14.
32. Зозуля І. С., Шевчук В. І., Безсмертна Г. В. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту. Київ : Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2014. С. 34-36.
33. Иоселиани Д. Г., Костянов И. Ю., Мачитидзе Е. Ц. Сравнительная оценка течения и результатов лечения на госпитальном этапе больных с Q образующим острым инфарктом миокарда при эндоваскулярной реперфузии миокарда и без нее. *Кардиология*. 2011. Т. 51, № 7. С. 112-114.
34. Исследование уровней ГЦ и витамина D у больных ИБС и мультифокальным атеросклерозом и их прогностическое значение / К. О. Чмуть, А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, В. В. Осауленко. *Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (26-28 вересня 2018 р.)*. Київ, 2018. С. 403-404.
35. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии) / Н. А. Мухин, В. В. Фомин, С. В. Моисеев и др. *Терапевтический архив*. 2008. Т. 80, № 8. С. 30-38.
36. Кардиохирургическая помощь пожилым пациентам / К. О. Барбухатти, С. А. Белаш, С. Ю. Болдырев и др. *Анналы хирургии*. 2011. № 4. С. 32-38.
37. Карпов Ю. А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических воздействий. *Кардиология*. 2003. Т. 43, № 5. С. 82-86.

38. Кашежева А. З., Ефимов В. С. Гипергомоцистеинемия в патогенезе заболеваний коронарных сосудов. *Фарматека. Кардиология, хирургия*. 2001. № 11. С. 9-10.
39. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии : монография / В. А. Снежицкий и др. ; под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. Гродно : ГрГМУ, 2011. 290 с.
40. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая и др. *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62, № 4. С. 60-84.
41. Кобалава Ж. Д., Моисеев В. С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т. 7, № 4. С. 4-7.
42. Коваленко В. М., Корнацкий В. М. Хвороби системи кровообігу, як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Київ : Моріон, 2014. 279 с.
43. Коваленко В. М., Лутай М. І., Сіренко Ю. М. Серцево-судинні захворювання. *Класифікація, стандарти діагностики та лікування*. Київ : ПП ВМБ, 2008. 121 с.
44. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Долженко М. Н. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы (на основе Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2012). Киев : Морион, 2013. 96 с.
45. Козлов Б. Н., Шипулин В. М., Ефимова Н. Ю. Сравнительный анализ неврологических последствий коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2004. № 4. С. 26-30.
46. Колесников А. Н., Дубовая А. В., Удовитченко Ю. В. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Российский вестник*

перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 5. С. 43-50.
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50>.

47. Конопля Е. Н., Шебан Л. Я. Нарушения антиоксидантного цитокинового статусов и их коррекция у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007. Т. 14, № 2. С. 46-47.
48. Королева О. С., Затейщиков Д. А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. *Фарматека*. 2007. № 8-9. С. 30-36.
49. Костенко О. В. Особенности поражения сосудов и эндотелиальных нарушений при различных формах ишемической болезни сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007. Т. 14, № 2. С. 41-43.
50. Крюков Н. Н., Николаевский Е. Н., Поляков В. П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы) : монография. Самара : СамГУ, 2010. 651 с.
51. Купновицька І. Г., Белегай Р. І. Оптимізація фармакотерапії хронічної серцевої недостатності глутаргіном і тіотриазоліном у хворих на артеріальну гіпертензію з надлишковою масою тіла. *Вісник наукових досліджень*. 2008. № 2. С. 54-59.
52. Кухарчук В. В., Тарарак Э. М. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*. 2010. № 1. С. 12-20.
53. Лазаренко В. А., Бобровская Е. А., Сорокин А. В. Гипергомоцистеинемия: периферический атеросклероз и реконструктивная хирургия. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014. № 4. С. 63-66.
54. Латфуллин И. А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. 2-е изд., доп. и перераб. Казань : Изд-во Казан. ун-та, 2017. 426 с.
55. Люсов В. А., Лебедева А. Ю., Михайлова К. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2007. Т. 64, № 2. С. 41-46.

56. Марковцева М. В. Клиническое течение и структурно-функциональные изменения миокарда у больных ишемической болезнью сердца в условиях коморбидности с желчнокаменной болезнью : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / ГОУВПО "Ульяновский государственный университет". Ульяновск, 2011. 113 с.
57. Милевская И. В. Клиническое значение гомоцистеина у больных артериальной гипертонией : дис. ... канд. мед. Наук : 14.00.06 / ГОУВПО "Самарский государственный медицинский университет". Самара. 2008. 132 с.
58. Мітченко О. І., Лутай М. І. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування: методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Київ : Моріон, 2011. 48 с.
59. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Вартанова О. А. Дифференцированное применение антиагрегантов при лечении ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2010. Т. 12, № 10. С. 38-43.
60. Наумов А. В., Гриневич Т. Н., Найдина В. М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012. № 1. С. 9-19.
61. Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. Т. 11, № 1. С. 4-7.
62. Оганов Р. Г. Школа здоровья. Ишемическая болезнь сердца. *Руководство для врачей*. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 112 с.
63. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца при гипергомоцистеинемии / В. П. Куликов, И. В. Черникова, Г. И. Костюченко, Л. А. Костюченко. *Кардиология*. 2006. Т. 46, № 5. С. 9-16.
64. Особенности хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / В. В. Урюжников, И. В. Жбанов, Н. М. Галимов и др. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. № 2. С. 5-12.

65. Оцінка якості життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну у віддалений післяопераційний період після аортокоронарного шунтування / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуть, В. В. Осауленко. *Український медичний часопис*. 2020. Т. 2, № 6. С. 25-27. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.140.194752>
66. Павлова Т. В., Кривова С. П. Влияние распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий на показатели свертывающей системы крови. *Вестник СамГУ*. 2007. № 2. С. 209-221.
67. Первый опыт аортокоронарного шунтирования на основании данных мультисрезовой компьютерной томографии сердца в сочетании с симультанными операциями (анализ непосредственных результатов) / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуть, В. В. Осауленко, Е. В. Ермолаев. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2017. № 1. С. 29-33.
68. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста / Т. Л. Каронова, Е. П. Михеева, Е. И. Красильникова и др. *Остеопороз и остеопатии*. 2011. № 3. С. 11-15.
69. Резолюція Конференції повноважних представників членів Асоціації серцево-судинних хірургів України. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2017. № 1. С. 10.
70. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа / В. В. Потемкин, А. А. Кубатиев, Е. А. Абрамова и др. *Проблемы эндокринологии*. 2007. Т. 53, № 3. С. 10-13.
71. Связь липопротеида и гомоцистеина с коронарным атеросклерозом у мужчин молодого и среднего возрастов / М. В. Ежов, Е. П. Трухачева, О. И. Афанасьева и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т. 7, № 5. С. 11-15.
72. Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 3. С. 619-624.

73. Смирнова О. А. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у больных с различными формами ишемической болезни сердца : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.29, 14.00.46 / Рос. науч.-исслед. ин-т гематологии и трансфузиологии РФ. Санкт-Петербург, 2008. 22 с.
74. Соболева Е. В. Гипергомоцистеинемия и ремоделирование артерий у больных хроническими формами ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Самар. гос. мед. Ун-т. Самара, 2007. 26 с.
75. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия больных ишемической болезнью сердца. Эффект симвастина. *Русский медицинский журнал*. 2007. № 5. С. 340-343.
76. Соболева Е. В. Новые возможности в терапии ишемической болезни сердца. *Справочник поликлинического врача*. 2008. № 8. С. 13-15.
77. Соболева Е. В., Лебедев П. А. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плеотропные эффекты статинов. *Вестник Самарского государственного университета. Естественнонаучная серия*. 2007. № 2. С. 245-255.
78. Содержание простагландина J(2) в крови и величина комплекса интима-медиа сонных артерий у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде / А. В. Ефремов, М. Г. Пустоветова, И. Д. Сафронов и др. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010. № 2. С. 38-41.
79. Сократительная функция миокарда левого желудочка при нарушении метаболизма гомоцистеина у больных ишемической болезнью сердца / А. С. Никоненко, К. О. Чмуть, А. А. Никоненко, А. В. Молодан, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2018. № 3(32). С. 17-23. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/18.32/04\(017-023\)](https://doi.org/10.30702/ujcvs/18.32/04(017-023))
80. Сосина О. Ю. Роль гомоцистеина в формировании ишемической болезни сердца у мужчин трудоспособного возраста : дисс. канд. мед. наук: 14.01.04 / ГОУВПО "Смоленская государственная медицинская академия". Смоленск, 2010. 129 с.

81. Сохавон М. Р. Этиология, диагностика и лечение ишемической болезни сердца у молодых пациентов. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 2. С. 361. URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12812> (дата звернення: 17.01.2019).
82. Сравнение непосредственных результатов хирургической реваскуляризации миокарда у пожилых / Л. А. Бокерия, В. Ю. Мерзляков, И. В. Ключников и др. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. Материалы Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. 2008. Т. 9, № 3. С. 41-45.
83. Стимулирующий фактор роста (ST2) как предиктор развития сердечной недостаточности у больных ИБС после аорто-коронарного шунтирования / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуль и др. *Science sof Europe* (Praha, Czech Republic). 2019. № 38-2. С. 58-62.
84. Суханов С. Г., Таубер О. Н. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз. *Вестник Самарского государственного университета. Естественнаучная серия*. 2007. № 2. С. 285-293.
85. Теренда Н. О. Основні тенденції та прогностні оцінки загальної та первинної захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2016. № 3. С. 31-35.
86. Факторы, определяющие уровень гомоцистеина, в когорте российских пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / О. О. Шахматова, А. Л. Комаров, Д. В. Ребриков и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010. Т. 9, № 4. С. 49-58.
87. Хлыбова С. В., Ипастова И. Д. Влияние гомоцистеина на здоровье и репродукцию. *Современный взгляд. Status praesens*. 2015. № 4. С. 101-108.
88. Цыбиков Н. Н., Цыбикова Н. М. Роль гомоцистеина в патологии человека. *Успехи современной биологии*. 2007. Т. 127, № 5. С. 471-481.
89. Чазов Е. И., Кухарчук В. В., Бойцов С. А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Москва: Медиа Медика, 2007. 736 с.
90. Чмуль К. О. Вивчення нових маркерів ураження міокарду у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну. *Травневі наукові читання*

- : матеріали 30-ї Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Луцьк, 12 трав. 2020). Ч. 4. Луцьк, 2020. С. 41-46.
91. Шевченко О. П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008. № 11. С. 25-32.
92. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. Київ : МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України», 2017. 516 с.
93. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh, S. Weng, S. K. Felton et al. *Circulation*. 2009. Vol. 120, Iss. 8. P. 687-698. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070>
94. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y. C. Li, J. Kong, M. Wei et al. *The Journal of clinical investigation*. 2002. Vol. 110, Iss. 2. P. 229-238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>
95. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy / T. D. O'Connell, J. E. Berry, A. K. Jarvis et al. *The American journal of physiology*. 1997. Vol. 272, Iss. 4, Pt. 2. P. H1751-H1758. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1751>
96. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / D. C. Goff, D. M. Lloyd-Jones, G. Bennett et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129, Iss. 25, Suppl. 2. P. S49-S73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>
97. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. *European heart journal*. 2014. Vol. 35, Iss. 37. P. 2541-2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>

98. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson et al. *European heart journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 2. P. 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
99. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study / E. Giovannucci, Y. Liu, B. W. Hollis, E. B. Rimm. *Archives of internal medicine*. 2008. Vol. 168, Iss. 11. P. 1174-1180. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1174>
100. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick, G. Targher, G. Smits, M. Chonchol. *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 205, Iss. 1. P. 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033>
101. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds / D. Somjen, Y. Weisman, F. Kohen et al. *Circulation*. 2005. Vol. 111, Iss. 13. P. 1666-1671. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70>
102. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians / M. J. Stampfer, M. R. Malinow, W. C. Willett et al. *JAMA*. 1992. Vol. 268, Iss. 7. P. 877-881.
103. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes / C. J. Boushey, S. A. Beresford, G. S. Omenn, A. G. Motulsky. *JAMA*. 1995. Vol. 274, Iss. 13. P. 1049-1057. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530130055028>
104. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction / E. Passamani, K. B. Davis, M. J. Gillespie, T. Killip. *The New England journal of medicine*. 1985. Vol. 312, Iss. 26. P. 1665-1671. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506273122603>
105. Atherosclerosis and the vulnerable plaque--pathogenesis: Part I / S. G. Worthley, G. Helft, A. G. Zaman et al. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 2000. Vol. 30, Iss. 5. P. 600-607. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2000.tb00862.x>

106. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007. Vol. 167, Iss. 16. P. 1730-1737. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1730>
107. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial / VITATOPS Trial Study Group. *The Lancet. Neurology*. 2010. Vol. 9, Iss. 9. P. 855-865. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70187-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70187-3)
108. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation / H. A. Bischoff-Ferrari, A. Shao, B. Dawson-Hughes et al. *Osteoporosis international*. 2010. Vol. 21, Iss. 7. P. 1121-1132. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1119-3>
109. Brown A. A., Hu F. B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2001. Vol. 73, Iss. 4. P. 673-686. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.4.673>
110. Bui A. L., Horwich T. B., Fonarow G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature reviews. Cardiology*. 2011. Vol. 8, Iss. 1. P. 30-41. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>
111. Bukoski R. D., Xue H., McCarron D. A. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and ionized Ca²⁺ on ⁴⁵Ca uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 1987. Vol. 146, Iss. 3. P. 1330-1335. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(87\)90795-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(87)90795-9)
112. Cavuşoglu E. Editorial comment: plasma homocysteine, coronary risk factors and serum nitrite in coronary artery disease and vascular syndrome X. *The Anatolian journal of cardiology*. 2003. Vol. 3, Iss. 1. P. 35-37.
113. Ciaccio M., Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. *Current clinical pharmacology*. 2010. Vol. 5, Iss. 1. P. 30-36. <https://doi.org/10.2174/157488410790410551>
114. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Seminars in*

thrombosis and hemostasis. 2000. Vol. 26, Iss. 3. P. 341-348. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8101>

115. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York / E. L. Hannan, Z. Samadashvili, K. Cozzens et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125, Iss. 15. P. 1870-1879. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071811>

116. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience / E. A. Caracciolo, K. B. Davis, G. Sopko, et al. *Circulation*. 1995. Vol. 91, Iss. 9. P. 2335-2344. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.9.2335>

117. Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008 / A. J. Epstein, D. Polsky, F. Yang et al. *JAMA*. 2011. Vol. 305, Iss. 17. P. 1769-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.551>

118. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy / E. J. Velazquez, K. L. Lee, R. H. Jones et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 374, Iss. 16. P. 1511-1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>

119. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction / E. J. Velazquez, K. L. Lee, M. A. Deja et al. *The New England journal of medicine*. 2011. Vol. 364, Iss. 17. P. 1607-1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>

120. D'Angelo A., Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997. Vol. 90, Iss. 1. P. 1-11.

121. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004. Vol. 109, Iss. 23, Suppl. 1. P. III27-III32. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8>

122. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels / G. Schnyder, M. Roffi, R. Pin et al. *The New England journal of medicine*. 2001. Vol. 345, Iss. 22. P. 1593-1600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011364>

123. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro / J. Merke, W. Hofmann, D. Goldschmidt, E. Ritz.

Calcified tissue international. 1987. Vol. 41, Iss. 2. P. 112-114.
<https://doi.org/10.1007/BF02555253>

124. Determining the Relationship Between Homocysteinemia and Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress and Functional Kidney Status in Patients with Diabetic Nephropathy / V. Čabarkapa, M. Đerić, Z. Stošić et al. *Journal of Medical Biochemistry*. 2013. Vol. 32. P. 131-139.

125. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet] / eds. : A. C. Ross et al. ; Institute of Medicine (US). Washington (DC) : National Academy Press (US), 2011. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56068/>

126. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease / E. L. Hannan, C. Wu, G. Walford et al. *The New England journal of medicine*. 2008. Vol. 358, Iss. 4. P. 331-341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071804>

127. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial / C. M. Albert, N. R. Cook, J. M. Gaziano et al. *JAMA*. 2008. Vol. 299, Iss. 17. P. 2027-2036. <https://doi.org/10.1001/jama.299.17.2027>

128. Effect of homocysteine-lowering therapy on restenosis after percutaneous coronary intervention for narrowings in small coronary arteries / G. Schnyder, M. Roffi, Y. Flammer et al. *The American journal of cardiology*. 2003. Vol. 91, Iss. 10. P. 1265-1269. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00281-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00281-9)

129. Effect of unrelated comorbid conditions on hypertension management / B. J. Turner, C. S. Hollenbeak, M. Weiner et al. *Annals of internal medicine*. 2008. Vol. 148, Iss. 8. P. 578-586. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-8-200804150-00002>

130. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Chen, Z. Wan, S. F. Han et al. *Nutrients*. 2014. Vol. 6, Iss. 6. P. 2206-2216. <https://doi.org/10.3390/nu6062206>

131. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients / T. Dadaei, M. H. Safapoor, H. Asadzadeh Aghdaei et al. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2015. Vol. 8, Iss. 1. P. 49-55.

132. Effects of folate treatment and homocysteine lowering on resistance vessel reactivity in atherosclerotic subjects / O. Stanger, H. J. Semmelrock, W. Wonisch et al. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002. Vol. 303, Iss. 1. P. 158-162. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.036715>
133. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis / X. Wang, X. Qin, H. Demirtas et al. *Lancet*. 2007. Vol. 369, Iss. 9576. P. 1876-1882. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60854-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60854-X)
134. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Yi, Y. Zhou, D. Jiang et al. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014. Vol. 7, Iss. 5. P. 1100-1110. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1553>
135. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis / M. Lee, K. S. Hong, S. C. Chang, J. L. Saver. *Stroke*. 2010. Vol. 41, Iss. 6. P. 1205-1212. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.573410>
136. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome / D. N. Cruz, M. Gheorghide, A. Palazzuoli et al. *Heart failure reviews*. 2011. Vol. 16, Iss. 6. P. 531-542. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9223-1>
137. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. Vol. 96, Iss. 7. P. 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
138. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected] / J. A. Panza, E. J. Velazquez, L. She et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 64, Iss. 6. P. 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.064>
139. Fagard R. H., De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010. Vol. 56, Iss. 1. P. 56-61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151654>

140. Feasibility of coronary CT angiography for guidance of CABG / A. Nykonenko, G. Feuchtner, O. Nykonenko et al. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2021. Vol. 15, Iss. 3. P. 281-284. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.09.005>
141. Folate and homocysteine in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease or dementia: a case control study / M. A. Smach, N. Jacob, J. L. Golmard et al. *European neurology*. 2011. Vol. 65, Iss. 5. P. 270-278. <https://doi.org/10.1159/000326301>
142. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia / K. S. Woo, P. Chook, Y. I. Lolin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999. Vol. 34, Iss. 7. P. 2002-2006. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00469-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00469-6)
143. Folic acid supplementation with and without vitamin B6 and revascularization risk: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Qin, F. Fan, Y. Cui et al. *Clinical nutrition*. 2014. Vol. 33, Iss. 4. P. 603-612. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.01.006>
144. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Mortality and Causes of Death Collaborators. *Lancet*. 2016. Vol. 388, Iss. 10053. P. 1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
145. Hackam D. G., Peterson J. C., Spence J. D. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *American journal of hypertension*. 2000. Vol. 13, Iss. 1, Pt. 1. P. 105-110. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00180-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00180-6)
146. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999. Vol. 354, Iss. 9176. P. 407-413. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11058-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11058-9)
147. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers / R. Urgert, T. van Vliet, P. L. Zock, M. B. Katan. *The*

American journal of clinical nutrition. 2000. Vol. 72, Iss. 5. P. 1107-1110.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1107>

148. Higher plasma homocyst(e)ine and increased susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease / P. N. Hopkins, L. L. Wu, J. Wu et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1995. Vol. 15, Iss. 9. P. 1314-1320. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.9.1314>

149. Hlavaty T., Krajcovicova A., Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much?. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015. Vol. 9, Iss. 2. P. 298-209. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju004>

150. Holick M. F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2009. Vol. 7. P. 2-19. <https://doi.org/10.1007/s12018-009-9026-x>

151. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 357. P. 266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.

152. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis / Homocysteine Studies Collaboration. *JAMA*. 2002. Vol. 288, Iss. 16. P. 2015-2022. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2015>

153. Hsu J. J., Tintut Y., Demer, L. L. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008. Vol. 3, Iss. 5. P. 1542-1547. <https://doi.org/10.2215/CJN.01220308>

154. Hyperhomocysteinemia and restenosis / S. D. Kumbasar, I. Dinçer, F. Ertas et al. *Journal of cardiovascular risk*. 2001. Vol. 8, Iss. 1. P. 9-13. <https://doi.org/10.1177/174182670100800102>

155. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / B. M. McQuillan, J. P. Beilby, M. Nidorf et al. *Circulation*. 1999. Vol. 99, Iss. 18. P. 2383-2388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.18.2383>

156. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status / M. L. Cravo, L. M. Glória, J. Selhub et al.. *The American*

- journal of clinical nutrition*. 1996. Vol. 63, Iss. 2. P. 220-224.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/63.2.220>
157. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease / R. Clarke, L. Daly, K. Robinson et al. *The New England Journal of Medicine*. 1991. Vol. 324, Iss. 17. P. 1149-1155. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241701>
158. Hypovitaminosis D correction and high-sensitivity C-reactive protein levels in hypertensive adults / N. Carlson, R. Mah, M. Aburto et al. *The Permanente journal*. 2013. Vol. 17, Iss. 4. P. 19-21. <https://doi.org/10.7812/TPP/13-007>
159. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries / J. Merke, P. Milde, S. Lewicka et al. *The Journal of clinical investigation*. 1989. Vol. 83, Iss. 6. P. 1903-1915. <https://doi.org/10.1172/JCI114097>
160. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy / R. Hachamovitch, A. Rozanski, L. J. Shaw et al. *European heart journal*. 2011. Vol. 32, Iss. 8. P. 1012-1024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500>
161. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study / C. S. Fox, S. Coady, P. D. Sorlie et al. *Circulation*. 2007. Vol. 115, Iss. 12. P. 1544-1550. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658948>
162. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality / H. Dobnig, S. Pilz, H. Scharnagl et al. *Archives of internal medicine*. 2008. Vol. 168, Iss. 12. P. 1340-1349. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>
163. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction / H. W. Wilmink, E. S. Stroes, W. D. Erkelens et al. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000. Vol. 20, Iss. 1. P. 185-188. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.1.185>

164. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 / T. D. O'Connell, D. A. Giacherio, A. K. Jarvis, R. U. Simpson. *Endocrinology*. 1995. Vol. 136, Iss. 2. P. 482-488. <https://doi.org/10.1210/endo.136.2.7835280>
165. Kothekar M. A. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander?. *Indian journal of medical sciences*. 2007. Vol. 61, Iss. 6. P. 361-371. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.32687>
166. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators / V. Dzavik, W. A. Ghali, C. Norris et al. *American heart journal*. 2001. Vol. 142, Iss. 1. P. 119-126. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116072>
167. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? / A. Zittermann, S. S. Schleithoff, G. Tenderich et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 41, Iss. 1. P. 105-112. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02624-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02624-4)
168. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *The American journal of pathology*. 1969. Vol. 56, Iss. 1. P. 111-128.
169. Melaku L., Mossie A. Molecular mediators and controlling mechanism of vascular calcification. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology*. 2017. Vol. 4, Iss. 1. P. 3-14. https://doi.org/10.4103/ijcep.ijcep_3_17.
170. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia / H. Gada, A. J. Kirtane, D. J. Kereiakes et al. *The American journal of cardiology*. 2015. Vol. 115, Iss. 9. P. 1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.556>
171. Moderate waist circumference and hypertension prevalence: the REGARDS Study / D. A. Levine, D. A. Calhoun, R. J. Prineas et al. *American journal of hypertension*. 2011. Vol. 24, Iss. 4. P. 482-488. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.258>

172. Mortality and Causes of Death in 20th-Century Ukraine / eds. F. Meslé, J. Vallin. Dordrecht : Springer, 2012. 279 p. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-2433-4>
173. Mortality and morbidity during and after Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: results by sex / S. Oparil, B. R. Davis, W. C. Cushman et al. *Hypertension*. 2013. Vol. 61, Iss. 5. P. 977-986. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00213>
174. Motiwala S. R., Wang T. J. Vitamin D and Cardiovascular Risk. *Current Hypertension Reports*. 2012 Vol. 14, Iss. 3. P. 209-218. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0262-y>
175. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction / R. O. Bonow, G. Maurer, K. L. Lee et al. *The New England journal of medicine*. 2011. Vol. 364, Iss. 17. P. 1617-1625. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100358>
176. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary / T. J. Aspray, C. Bowring, W. Fraser et al. *Age and ageing*. 2014. Vol. 43, Iss. 5. P. 592-595. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>
177. Norman P. E., Powell J. T. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2014. Vol. 114, No. 2 P. 379-393. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301241>.
178. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy / L. J. Shaw, D. S. Berman, D. J. Maron et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117, Iss. 10. P. 1283-1291. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963>
179. Patient-important outcomes in registered diabetes trials / G. Y. Gandhi, M. H. Murad, A. Fujiyoshi et al. *JAMA*. 2008. Vol. 299, Iss. 21. P. 2543-2549. <https://doi.org/10.1001/jama.299.21.2543>
180. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial / R. Al-Lamee, D. Thompson, H. M. Dehbi et al. *Lancet*. 2018. Vol. 391, Iss. 10115. P. 31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)

181. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials / K. Stergiopoulos, W. E. Boden, P. Hartigan et al. *JAMA internal medicine*. 2014. Vol. 174, Iss. 2. P. 232-240. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12855>
182. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia / F. Hosseinpour, M. Ellfolk, M. Norlin, K. Wikvall. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007. Vol. 357, Iss. 3. P. 603-607. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.177>
183. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project / I. M. Graham, L. E. Daly, H. M. Refsum et al. *JAMA*. 1997 Vol. 277, Iss. 22 . P. 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>
184. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygård, J. E. Nordrehaug, H. Refsum et al. *The New England journal of medicine*. 1997. Vol. 337, Iss. 4. P. 230-236. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707243370403>
185. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / M. J. Gomez de Tejada Romero, M. Sosa Henriquez, J. Del Pino Montes et al. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2011. Vol. 3, Iss. 1. P. 53-64.
186. Pourdjabbar A., Dwivedi G., Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Current opinion in cardiology*. 2013. Vol. 28, Iss. 2. P. 216-222. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32835bd480>
187. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) / D. H. Kim, S. Sabour, U. N. Sagar et al. *The American journal of cardiology*. 2008. Vol. 102, Iss. 11. P. 1540-1544. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>
188. Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae seropositivity / D. Sander, K. Winbeck, J. Klingelhöfer et al. *Circulation*. 2004. Vol. 109, Iss. 8. P. 1010-1015. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000117232.30832.EC>

189. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis / Z. Mallat, S. Besnard, M. Duriez et al. *Circulation research*. 1999. Vol. 85, Iss. 8. P. e17-e24. <https://doi.org/10.1161/01.res.85.8.e17>
190. Proteinuria and plasma total homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: critical impact of true glomerular filtration rate / A. G. Bostom, F. Kronenberg, P. F. Jacques et al. *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 159, Iss. 1. P. 219-223. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(01\)00502-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(01)00502-0)
191. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease / M. R. Malinow, P. B. Duell, D. L. Hess et al. *The New England journal of medicine*. 1998. Vol. 338, Iss. 15. P. 1009-1015. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381501>
192. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs / K. P. Gallagher, M. Matsuzaki, J. A. Koziol et al. *The American journal of physiology*. 1984. Vol. 247, Iss. 5, Pt. 2. P. H727-H738. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.247.5.H727>
193. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations / P. F. Jacques, A. G. Bostom, R. R. Williams et al. *Circulation*. 1996. Vol. 93, Iss. 1. P. 7-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.1.7>
194. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population / J. L. Anderson, H. T. May, B. D. Horne et al. *The American journal of cardiology*. 2010. Vol. 106, Iss. 7. P. 963-968. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.027>
195. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis / C. Xu, Y. Wu, G. Liu et al. *Diagnostic pathology*. 2014. Vol. 9. P. 167. <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0167-y>
196. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study / J. Blacher, A. Evans, D. Arveiler et al. *Journal of human hypertension*. 2010. Vol. 24, Iss. 1. P. 19-26. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.34>

197. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH) / S. A. Kojoglanian, M. B. Jorgensen, G. Wolde-Tsadik et al. *American heart journal*. 2003. Vol. 146, Iss. 6. P. 1077-1081. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00518-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00518-0)
198. Rigby W. F., Denome S., Fanger M. W. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *The Journal of clinical investigation*. 1987. Vol. 79, Iss. 6. P. 1659-1664. <https://doi.org/10.1172/JCI113004>
199. Roger V. L. Epidemiology of heart failure. *Circulation research*. 2013. Vol. 113, Iss. 6. P. 646-659. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>
200. Saposnik G. Meta analysis suggests that folic acid supplementation does not reduce risk of stroke, but there may be some benefit when given in combination with vitamins B6 and B12 and in primary prevention. *Evidence-based medicine*. 2010. Vol. 15, Iss. 6. P. 168-170. <https://doi.org/10.1136/ebm1120>
201. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of hypertension*. 2007. Vol. 20, Iss. 7. P. 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017>
202. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit / P. K. Smith, R. M. Califf, R. H. Tuttle et al. *The Annals of thoracic surgery*. 2006. Vol. 82, Iss. 4. P. 1420-1429. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.04.044>
203. Smulders Y., den Heijer M., Blom H. J. Homocysteine levels: measure or not? *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2013 Vol. 157, Iss. 44. A6265.
204. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia / C. Zhou, M. Assem, J. C. Tay et al. *The Journal of clinical investigation*. 2006. Vol. 116, Iss. 6. P. 1703-1712. <https://doi.org/10.1172/JCI27793>
205. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations / G. C. Major, F. Alarie, J.

- Doré et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2007. Vol. 85, Iss. 1. P. 54-59. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.54>
206. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events / L. Wang, J. E. Manson, Y. Song, H. D. Sesso. *Annals of internal medicine*. 2010. Vol. 152, Iss. 5. P. 315-323. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00010>
207. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes / A. G. Pittas, M. Chung, T. Trikalinos et al. *Annals of internal medicine*. 2010. Vol. 152, Iss. 5. P. 307-314. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009>
208. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) / M. C. Petrie, P. S. Jhund, L. She et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134, Iss. 18. P. 1314-1324. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800>
209. Thambyrajah J., Townend J. N. Homocysteine and atherothrombosis--mechanisms for injury. *European heart journal* 2000. Vol. 21, Iss. 12. P. 967-974. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1914>
210. The adipokines and inflammatory marker in young type 2 diabetics with metabolic syndrome: A pilot study / M. J. Wen, C. H. Hsieh, C. Z. Wu et al. *Obesity research & clinical practice*. 2013. Vol. 7, Iss. 3. P. e206-e210. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.12.002>
211. The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness / O. Mayer, J. Filipovský, J. Seidlerová et al. *Journal of human hypertension*. 2012. Vol. 26, Iss. 11. P. 650-655. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.94>
212. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction / B. R. Chaitman, R. M. Hardison, D. Adler et al. *Circulation*. 2009. Vol. 120, Iss. 25. P. 2529-2540. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913111>

213. The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance / O. S. Nikonenko, A. O. Nikonenko, K. O. Chmul, V. V. Osaulenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 3. С. 303-309. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204887>
214. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *Journal of applied genetics*. 2008. Vol. 49, Iss. 3. P. 267-282. <https://doi.org/10.1007/BF03195624>
215. Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. A randomized, placebo-controlled trial / A. G. Bostom, R. Y. Gohh, A. J. Beaulieu et al. *Annals of internal medicine*. 1997. Vol. 127, Iss. 12. P. 1089-1092. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00006>
216. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients / D. G. Franken, G. H. Boers, H. J. Blom et al. *Arteriosclerosis and thrombosis*. 1994. Vol. 14, Iss. 3. P. 465-470. <https://doi.org/10.1161/01.atv.14.3.465>
217. Undas A., Brozek J., Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thrombosis and haemostasis*. 2005. Vol. 94, Iss. 5. P. 907-915. <https://doi.org/10.1160/TH05-05-0313>
218. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial / M. J. Grubben, G. H. Boers, H. J. Blom et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2000. Vol. 71, Iss. 2. P. 480-484. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.480>
219. Ventricular-arterial coupling in a rat model of reduced arterial compliance provoked by hypervitaminosis D and nicotine / D. Jegger, R. da Silva, X. Jeanrenaud et al. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2006. Vol. 291, Iss. 4. P. H1942-H1951. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00091.2006>
220. Vitamin D and atherosclerosis / A. R. Menezes, M. C. Lamb, C. J. Lavie, J. J. DiNicolantonio. *Current opinion in cardiology*. 2014. Vol. 29, Iss. 6. P. 571-577. <https://doi.org/10.1097/HCO.000000000000108>

221. Vitamin D and cardiovascular health / C. J. Lavie, J. J. Dinicolantonio, R. V. Milani, J. H. O'Keefe. *Circulation*. 2013. Vol. 128, Iss. 22. P. 2404-2406. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902>
222. Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study / M. C. Liefwaard, S. Ligthart, A. Vitezova et al. *PloS one*. 2015. Vol. 10, Iss. 7. P. e0131740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131740>
223. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths / J. Tomson, J. Emberson, M. Hill et al. *European heart journal*. 2013. Vol. 34, Iss. 18. P. 1365-1374. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs426>
224. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. J. Wang, M. J. Pencina, S. L. Booth et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117, Iss. 4. P. 503-511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>
225. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis / J. D. McNally, N. Nama, K. O'Hearn et al. *Critical care*. 2017. Vol. 21, Iss. 1. P. 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1875-y>
226. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients / C. Drechsler, S. Pilz, B. Obermayer-Pietsch et al. *European heart journal*. 2010. Vol. 31, Iss. 18. P. 2253-2261. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq246>
227. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia, A. Schaffer, C. Sartori et al. *European journal of clinical investigation*. 2014. Vol. 44, Iss. 7. P. 634-642. <https://doi.org/10.1111/eci.12281>
228. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population [Internet] : Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012 / K. C. Quack Lötscher, D. l'Allemand, H. A. Bischoff-Ferrari, P. Burckhardt. Zürich : Federal Office of Public Health, 2012. URL: http://www.zora.uzh.ch/id/eprint/73029/1/23_12_Vitamin_D_Bericht_QuackLoetsc
229. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review

- of recent evidence / P. Pludowski, M. F. Holick, S. Pilz et al. *Autoimmunity reviews*. 2013. Vol. 12, Iss. 10. P. 976-989. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
230. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts / S. B. Zanello, E. D. Collins, M. J. Marinissen et al. *Hormone and metabolic research*. 1997. Vol. 29, Iss. 5. P. 231-236. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979027>
- 231.** Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H. K. Berthold et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2009. Vol. 89, Iss. 5. P. 1321-1327. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27004>
232. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi et al. *Current medical research and opinion*. 2013. Vol. 29, Iss. 4. P. 305-313. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
233. Vitamin D(3) in fat tissue / M. Blum, G., Dolnikowski E. Seyoum et al. *Endocrine*. 2008. Vol. 33, Iss. 1. P. 90-94. <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4>
234. Vitamin D3 effects on lipids differ in statin and non-statin-treated humans: superiority of free 25-OH D levels in detecting relationships / L. Kane, K. Moore, D. Lütjohann et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013. Vol. 98, Iss. 11. P. 4400-4409. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1922>
235. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis / J. D. Spence, H. Bang, L. E. Chambless, M. J. Stampfer. *Stroke*. 2005. Vol. 36, Iss. 11. P. 2404-2409. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000185929.38534.f3>
236. Wu S. H., Ho S. C., Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *Southern medical journal*. 2010. Vol. 103, Iss. 8. P. 729-737. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389>
237. Yin K., Agrawal D. K. Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of inflammation research*. 2014. Vol. 7. P. 69-87. <https://doi.org/10.2147/JIR.S63898>
238. Zittermann A., Dembinski J., Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatric*

allergy and immunology. 2004. Vol. 15, Iss. 3. P. 242-246.

<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00140.x>

Додаток А1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Одеської обласної ради" Гульченко Ю.І.

Директор КНП "Одеська обласна клінічна лікарня"



" 12

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Алгоритм диференційованого підходу до медикаментозного лікування пацієнтів ІХС з порушенням метаболізму вітаміну Д та гомоцистеїну в до- та після АКШ»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Никопенко О.С., Никоненко А.О., Чмуть К.О., Осауленко В.В.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Алгоритм диференційованого підходу до лікування пацієнтів ІХС до та після аортокоронарного шунтування з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну Д/ О. С. Никопенко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуть, В. В. Осауленко // Український журнал серцево-судинної хірургії. : наук.-фах. журн. 2020. №2 (39). С. 22 – 29.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тощо)
4. Впроваджено в відділення кардіохірургії, КНП "Одеська обласна клінічна лікарня" Одеської обласної ради", 65000, м. Одеса, вулиця Академіка Заболотного, 26/32.
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження¹: з травня 2020 р. по грудень 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень²: 27.
7. Ефективність впровадження: згідно з даними, викладеними у джерелі інформації (п.3): розробка алгоритму медикаментозного лікування метаболічних порушень дозволяє досягти ефективності медикаментозного лікування після реваскуляризації міокарду, зменшити ризик ускладнень, частоти рестенозів аутовенозних шунтів та покращення якості життя.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Виявлення пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією та гіповітамінозом Д	65	25
Покращення показників деформації міокарду методом спекл-трекінг Ехо-КГ	64	25
Покращення якості життя за даними опросника SF-36.	64	25

9. Зауваження, пропозиції³: Зауважень немає. Рекомендовано визначати рівень гомоцистеїну та вітаміну Д плазми крові у пацієнтів з ІХС, котрі потребують реваскуляризації міокарду.

" 20 " 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням кардіохірургії
КНП "ООКЛ" ООР

Кістрюга П.В.

1. Заповнюється розробником.

2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.

3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

-+Додаток А2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
академик НАМН України,
член-корреспондент НАН України,
д.мед.н., професор Никоненко О.С.



20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Вивчення функціонального стану міокарду та дослідження маркера фіброзу ST2 для прогнозування виникнення серцево-судинних подій»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Никоненко О.С., Никоненко А.О., Чмуть К.О., Осауленко В.В.
(установи-розробник, її поштовий адрес, ПБ авторів)
3. Джерело інформації: Стимулюючий фактор росту (ST2), как предиктор развития сердечной недостаточности, у больных ИБС и их оценка сократительной функции миокарда ЛЖ после АКШ / Никоненко А.С., Чмуть К.О., Никоненко А.А., Молюдан А.В., Осауленко В.В. // Sciences of Europe (Praha, Czech Republic) – №4. (91). – 2019 г. – С. 17–20.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, візитні дані статті, тощо)
4. Впроваджено за 2019 - 2020 роки на кафедрі трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20.
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження²: з 2019 р. по 2020 р.
6. Перевага впровадженної пропозиції: дані деформаційних властивостей міокарда у пацієнтів з високими показниками sST2, дозволяє прогнозувати виникнення несприятливих серцево-судинних подій під час операції і в ранньому післяопераційному періоді.
7. Ефективність впровадження: даний спосіб діагностики та лікування дозволив зменшити прогресування розвитку серцевої недостатності в до- та післяопераційному періодах.
8. Зауваження, пропозиції²: Зауважень немає. Рекомендовано до використання у клінічній практиці.
9. Заключення: Визначення рівня sST2, дає інформацію про можливе прогресування серцевої недостатності після АКШ. У пацієнтів з рівнем sST2 > 35 нг / мл були достовірні зміни функціонального стану міокарда - зниження глобальної поздовжньої і циркулярної деформації. Пацієнти з високим рівнем sST2, як предиктор розвитку СН після АКШ, додатково в передопераційному періоді отримували Левосімедан. Це приводить до зменшення тривалості захворювання, ускладнень та летальності. Спосіб може бути використаний в практичній діяльності відділень інтенсивної терапії при лікуванні ІХС.

15 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий кафедрою трансплантології
та ендокринної хірургії з курсом
серцево-судинної хірургії
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
к.мед.н., доцент

 Буга Д.А.

1. Затовиється розробником.
2. Затовиється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджуваний розробка.

Додаток А3

обласної ради" Лугова О. В.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП "Дніпропетровський
 обласний клінічний центр
 кардіології та кардіохірургії "Дніпропетровської



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Алгоритм диференційованого підходу до медикаментозного лікування пацієнтів ІХС до- та після АКШ»
 (назва пропозиції для впровадження)
 2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Никоненко О.С., Никоненко А.О., Чмуть К.О., Осауленко В.В.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
 3. Джерело інформації: Алгоритм диференційованого підходу до лікування пацієнтів ІХС до- та після аортокоронарного шунтування з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D/ О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуть, В. В. Осауленко // Український журнал серцево-судинної хірургії. : наук.-фах. журн. 2020. №2 (39). С. 22 – 29.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тощо)
 4. Впроваджено в відділення кардіохірургії, КНП Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії "Дніпропетровської обласної ради", 49000, м. Дніпро, вул. Князя Володимира Великого 28.
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження¹: з травня 2020 р. по грудень 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень²: 35.
7. Перевага впровадженої пропозиції: враховується роль порушень обміну вітамінів групи В та вітаміну D при розвитку ІХС та запропонована методика вирішення цих проблем.
- 8.Ефективність впровадження: розробка алгоритму медикаментозного лікування метаболічних порушень, дозволяє, з одного боку, прогнозувати перебіг ІХС, а з іншого - достовірно оцінювати ефективність лікування, після реваскуляризації міокарду.
- 9.Зауваження, пропозиції³: Зауважень немає. Рекомендовано до використання у клінічній практиці.
- 10.Заключення: метод застосування алгоритму диференційованого підходу консервативного лікування пацієнтів ІХС з метаболічними порушеннями повинні отримувати метаболічну терапію, основу котрої складають фолієва кислота, вітаміни В6 і В12 та D, як в передопераційному так і післяопераційному періодах. Перший контроль рівнів ГЦ та вітаміну D здійснюють через 3 місяці після початку прийому метаболічних препаратів. Спосіб може бути використаний в практичній діяльності діагностичних відділень при лікуванні ІХС.
- „ 20 “ 11 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий кардіохірургічним відділенням
 КНП "Дніпропетровський обласний клінічний
 центр кардіології та кардіохірургії
 "Дніпропетровської обласної ради"

Максименко С.В.

- 1.Заповнюється розробником.
- 2.Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
- 3.До акту заповняється тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка

Додаток А4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Діагностика рівня гомоцистеїну плазми крові, як ранній початковий тест у хворих при відсутності встановленого діагнозу ІХС, для вирішення питання про скринінг коронарного кальцинозу методом МСКТ КА»

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. Никоненко О.С., Никоненко А.О., Чмуть К.О., Осауленко В.В.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)²

3. Джерело інформації: The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance / Nikonenko O.S., Nikonenko A.O., Chmuly K.O., Osaulenko V.V. *Запорізький медичний журнал: науко.-практ. журн.* 2020. Т22, № 3(120). С. 303 – 309.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, тощо)

4. Впроваджено в відділення кардіохірургії КНП "Запорізька обласна клінічна лікарня" ЗОР, 69600, м. Запоріжжя, Оріхівське шосе 10.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження³: з травня 2020 р. по листопад 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень³: 24.

7. Ефективність впровадження: згідно з даними, викладеними у джерелі інформації (п.3): визначення рівня гомоцистеїну плазми крові та проведення МСКТ КА, як скринінг-метод у пацієнтів без встановленого діагнозу ІХС, дозволяє виявити розвиток раннього кальцинозу коронарних артерій та спрогнозувати збільшення ризику розвитку ІХС з мінімальною інвазивністю.

Показники	За даними	
	авторів, які впроваджують впровадження	організації, що впровадила
Визначення рівня гомоцистеїну плазми крові	У 70% пацієнтів виявлена гіпергомоцистеїнемія більше 15 мкмоль/л, що в свою чергу підвищує ризик розвитку кальцинозу коронарних артерій.	У 80%
Результати МСКТ КА	Виявлені ознаки кальцинозу коронарних артерій у пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією та встановлена кореляція рівня гомоцистеїну плазми крові з рівнем кальцієвого індексу у 85%.	У 90%

8. Зауваження, пропозиції²: Зауважень немає. Рекомендовано до використання у клінічній практиці.

„22” 12 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділенням кардіохірургії
КНП «ЗОКЛ» ЗОР
к.мед.н., доцент

Осауленко В.В.

1. Заповнюється розробником.

2. Заповнюється установою, яка провела впровадження.

3. До акту заповнюються тільки ті показники, на які відноситься впровадження розробки.

Додаток Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Первый опыт аортокоронарного шунтирования на основании данных мультисрезовой компьютерной томографии сердца в сочетании с симультанными операциями (анализ непосредственных результатов) / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуль, В. В. Осауленко, Е. В. Ермолаев. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2017. № 1. С. 29-33. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

2. Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis / O. S. Nykonenko, K. O. Chmul, A. O. Nykonenko, V. V. Osaulenko, N. F. Efimenko. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 1(106). С. 31-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121880>. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

3. Сократительная функция миокарда ЛЖ при нарушении метаболизма гомоцистеина у больных ИБС / А. С. Никоненко, К. О. Чмуль, А. А. Никоненко, А. В. Молодан, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2018. № 3(32). С. 17-23. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/18.32/04\(017-023\)](https://doi.org/10.30702/ujcvs/18.32/04(017-023)). (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

4. Стимулирующий фактор роста (ST2) как предиктор развития сердечной недостаточности у больных ИБС после аорто-коронарного шунтирования / А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, К. О. Чмуль и др. *Science sof Europe* (Praha, Czech Republic). 2019. № 38-2. С. 58-62. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

5. Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль, О. В. Молодан, В. В. Осауленко. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 1. С. 62-68. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3803/014062-068>. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

6. Nikonenko O. S., Nikonenko A. O., Chmul K. O., Osaulenko V. V. The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance. *Запорозький медичинський журнал*. 2020. Т. 22, № 3. С. 303-309. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204887>. *(Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

7. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Алгоритм диференційованого підходу до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця

до та після аорто-коронарного шунтування з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 2. С. 22-28. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.3905/020022-028>. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

8. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Вивчення впливу порушення метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на розвиток деструктивних процесів судинної стінки. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. № 3(40). С. 22-27. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/050022-027/11.9>. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

9. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Вивчення ступеня запальної реакції атеросклеротичної бляшки коронарної артерії у хворих з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 3(50). С. 363-368. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221824>. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).

10. Оцінка якості життя пацієнтів на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну, після аортокоронарного шунтування у віддаленому післяопераційному періоді / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль,

В. В. Осауленко. *Український медичний часопис*. 2020. Т. 2, № 6(140). С. 25-27. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.140.194752>. *(Дисертант проводила збір клінічного матеріалу та його статистичний аналіз отриманих результатів, оформила статтю).*

11. Исследование уровней ГЦ и витамина D у больных ИБС и мультифокальным атеросклерозом и их прогностическое значение / К. О. Чмуть, А. С. Никоненко, А. А. Никоненко, В. В. Осауленко. *Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (26-28 вересня 2018 р.)*. Київ, 2018. С. 403-404. *(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила тези).*

12. Чмуть К. О. Вивчення нових маркерів ураження міокарду у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну. *Травневі наукові читання: XXX Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Луцьк, 12 травня 2020 р. Ч. 4*. Дніпро: ГО «НОК», 2020. С. 41-45.

13. Никоненко А. О., Чмуть К. О. Вивчення коронарного кальцію методом МСКТ серця у пацієнтів ІХС з гіпергомоцистеїнемією та гіповітамінозом D. *Медична наука в практику охорони здоров'я : Всеукр. наук-практ конф. (м. Полтава, 27 лист. 2020 р.)*. Полтава, 2020. С. 26-27. *(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування в динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформила тези).*

Додаток В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. VII Українсько-польський кардіохірургічний форум, м. Івано-Франківськ, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*
2. 78-ма підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, 2018 р. *(усна доповідь)*.
3. XXIV з'їзд хірургів України присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова, м. Київ, 2018 рік *(публікація тез, усна доповідь)*.
4. XXV з'їзд серцево-судинних хірургів України з міжнародною участю, м. Одеса, 2019 р. *(публікація тез, усна доповідь)*.
5. *Травневі наукові читання:XXX* міжнародна науково-практична інтернет-конференція, м. Луцьк, 12 травня 2020 р. *(публікація)*.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція: Медична наука в практику охорони здоров'я, м. Полтава, 2020р. *(публікація тез, усна доповідь)*.
Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр госпітальної хірургії, факультетської хірургії, медицини катастроф та військової медицини, Запорізького державного медичного університету МОЗ України 8 червня 2021 року.

Додаток Г

SF-36. Анкета оцінки якості життя до операції

№ історії хвороби/ № пацієнта _____

Дата: _____

Рік народження _____

Адреса проживання _____

Номер телефону _____

Телефон Родича 1 _____

Телефон Родича 2 _____

Перенесені захворювання (інфаркт міокарду, інсульт): _____

Операції _____

Супутня патологія (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, патологія ЩЗ і т.д.)

Інструкція

Цей опитувальник містить питання, що стосуються поглядів на Ваше самопочуття після виконаної операції. Дайте відповідь, будь ласка, на кожне питання, позначаючи кожну обрану Вами відповідь. Якщо Ви не впевнені в тому, як відповісти на питання, будь ласка, виберіть таку відповідь, яка точніше всього відображає Вашу думку. Дайте відповідь на питання відповідно до шкали від 0 до 5:

1. В цілому ви б оцінили стан Вашого здоров'я як (обведіть одну цифру):

Відмінне1

Дуже гарне2

Гарне3

Посереднє4

Погане5

2. Як би ви оцінили своє здоров'я зараз в порівнянні з тим, що було рік тому? (Обведіть одну цифру):

Значно краще, ніж рік тому1

Трохи краще, ніж рік тому 2

Приблизно так само, як рік тому3

Дещо гірше, ніж рік тому 4

Набагато гірше, ніж рік тому5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтесь протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час в виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то в якій мірі? (Обведіть одну цифру в кожному рядку)

Продовження додатку Г

	Вид фізичної активності	Так, значно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А	Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття важких предметів, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б	Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пирососом, збирати гриби або ягоди	1	2	3
В	Підняти або нести сумку з продуктами	1	2	3
Г	Піднятися пішки по сходах на кілька прольотів	1	2	3
Д	Піднятися пішки по сходах на один проліт	1	2	3
Е	Нахилитися, встати на коліна, сісти навпочіпки	1	2	3
Ж	Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
З	Пройти відстань в кілька кварталів	1	2	3
И	Пройти відстань в один квартал	1	2	3
К	Самостійно вимитися, одягнутися	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликало труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Так	Ні
А	Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Ви були обмежені у виконанні якогось певного виду роботи або іншої діяльності	1	2
Г	Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони зажадали додаткових зусиль)	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликало труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Так	Ні
А	Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Виконували свою роботу або інші справи не так акуратно, як зазвичай	2	2

Продовження додатку Г

6. Наскільки Ваш фізичний або емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважало Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в колективі? (Обведіть одну цифру)

- Зовсім не заважало 1
 Трохи 2
 Помірно 3
 Сильно 4
 Дуже сильно 5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні? (Обведіть одну цифру)

- Зовсім не відчував (а) 1
 Дуже слабку 2
 Слабку 3
 Помірну 4
 Сильну 5
 Дуже сильну 6

8. Якою мірою біль протягом останніх 4 тижнів заважала Вам займатися Вашою нормальною роботою, включаючи роботу поза домом і по дому? (Обведіть одну цифру)

- Зовсім не заважала 1
 Трохи 2
 Помірно 3
 Сильно 4
 Дуже сильно 5

9. Наступні питання стосуються того, як Ви себе почували і яким було Ваше настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, що найбільше відповідає Вашим відчуттям. Як часто протягом останніх 4 тижнів (обведіть одну цифру в кожному рядку):

		Весь час	Більшу частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Ні
А	Ви відчували себе бадьорим (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В	Ви відчували себе таким (ою) пригніченим (ой), що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г	Ви відчували себе спокійним (ою) і умиротвореним (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Ви відчували себе повним (ой) сил і енергії?	1	2	3	4	5	6
Е	Ви відчували себе впало (ій) духом і сумним (ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Ви відчували себе змученим (ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Ви відчували себе щасливим (ою)?	1	2	3	4	5	6
И	Ви відчували себе втомленим (ій)?	1	2	3	4	5	6

Продовження додатку Г

10. Як часто в останні 4 тижні Ваше фізичне або емоційний стан заважало Вам активно спілкуватися з людьми? Наприклад, відвідувати родичів, друзів і т.п. (Обведіть одну цифру)

Весь час 1

Велику частину часу 2

Іноді 3

Рідко 4

Жодного разу 5

11. Наскільки вірно чи не так видається по відношенню до Вас кожне з нижче перерахованих тверджень? (Обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Безумовно вірно	В основному вірно	Не знаю	Здебільшого не вірно	Визначено невірно
А	Мені здається, що я більш схильний до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б	Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В	Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г	У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

Додаток Д
Метаболічна терапія пацієнтів із порушенням метаболізму
вітаміну D та ГЦ

